

ブリリント錠 60 mg
ブリリント錠 90 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ブリリント[®]錠 60 mg/90 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	4
1.5.1 はじめに	5
1.5.2 開発に至った背景及び急性冠症候群及び陳旧性心筋梗塞におけるチカグレロルの臨床的位置づけ	6
1.5.2.1 虚血性心疾患治療の現状	6
急性冠症候群	7
陳旧性心筋梗塞	7
1.5.2.2 抗血小板療法	7
1.5.2.3 現在の診療ガイドライン及び標準治療	8
急性冠症候群	8
陳旧性心筋梗塞	8
1.5.2.4 医療ニーズとチカグレロル開発の根拠	9
1.5.2.4.1 急性冠症候群	9
1.5.2.4.2 陳旧性心筋梗塞	9
1.5.3 開発の経緯	10
1.5.3.1 起源又は発見の経緯及び海外における開発の経緯	10
1.5.3.2 本邦における開発の経緯	10
1.5.3.2.1 品質	13
1.5.3.2.2 非臨床試験	13
1.5.3.2.3 臨床試験	14
1.5.3.2.3.1 第Ⅰ相試験	20
1.5.3.2.3.2 第Ⅱ相試験	21
1.5.3.2.3.3 第Ⅲ相試験	21
1.5.4 申請効能及び申請製剤以外の開発状況	24
1.5.5 参考文献	24

表目次

表 1	チカグレロルの臨床薬理学的検討に用いた評価資料	14
表 2	チカグレロルの臨床薬理学的検討に用いた参考資料	17
表 3	チカグレロルの有効性及び安全性の検討に用いた評価資料	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 4	チカグレロルの安全性の検討に用いた参考資料	19
表 5	アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団との比較に使用した PLATO 試験のサブグループ及び解析対象集団	23

図目次

図 1	開発の経緯図	11

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADP	Adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
CABG	Coronary artery by-pass grafting：冠動脈バイパス術
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
ICH	International Conference on Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IPA	Inhibition of platelet aggregation：血小板凝集阻害（能）
JCS	The Japanese Circulation Society：日本循環器学会
PCI	Percutaneous coronary intervention：経皮的冠動脈インターベンション
P2Y ₁₂	Platelet Adenosine diphosphate receptor：血小板 ADP 受容体
非反応例	ベースライン時の血小板凝集とクロピドグレル 300 mg 投与後の血小板凝集の絶対差（最大凝集率、20 μ mol/L ADP）が 10%以下である患者

1.5.1 はじめに

ブリリント錠は、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であるチカグレロルを含有する薬剤である。チカグレロルは、経口投与により P2Y₁₂ 受容体に対して強力、選択的かつ直接的な拮抗作用を示し、アデノシン二リン酸（ADP）による血小板凝集を濃度（用量）依存的に抑制する。この抗血小板作用の他に、受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター1（ENT-1）に対する阻害作用も有することから（van Giezen et al 2012、Armstrong et al 2014）、ENT-1 阻害を介し血中アデノシンの半減期を延長し、アデノシンの作用を増強する可能性がある。

アストラゼネカ社は、急性冠症候群の適応取得を目的として、クロピドグレルを対照薬とし約 18000 例を組み入れた国際多施設共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）を実施した。その結果、急性冠症候群患者における心血管性イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の発症が、クロピドグレルに比しチカグレロルにおいて統計学的に有意に抑制されることが示された。チカグレロルは、2010 年 12 月に欧州、2011 年 7 月に米国において次の適応症で承認され、現在までに 100 を超える国で承認されている。

適応症：薬物治療又は経皮的冠動脈インターベンション（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 上昇型 [NSTEMI] 又は ST 上昇型心筋梗塞 [STEMI]）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

（地域によって、効能・効果の文言に若干の違いがある）

アストラゼネカ社はまた、心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 1～3 年前）及びその他のアテローム血栓性イベントのリスク因子を有する患者を対象とした多施設共同国際第Ⅲ相 D5132C00001 試験（以降 PEGASUS 試験）を実施した。PEGASUS 試験では、チカグレロル（90 mg 又は 60 mg 1 日 2 回）をアスピリン（75～150 mg/日）と併用投与することにより、心血管性イベントの抑制において良好なリスク・ベネフィットを得られることが示された。この PEGASUS 試験から得られた有効性及び安全性の結果から、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与を用法・用量として、海外において次の適応追加の申請がなされ、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。

適応症：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 年以上前）を有する患者における血栓性イベントの抑制

（地域によって、効能・効果の文言に若干の違いがある）

日本においても、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）及び陳旧性心筋梗塞の適応取得を目的として開発を行い、日本人患者での有効性及び安全性が確認されたため、以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うに至った。申請区分は新有効成分含有医薬品に該当する。

なお、国内の急性冠症候群の実医療においては、ほとんどの患者に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が選択されること、また、国内の臨床現場では内科的治療予定例での 2 剤併用抗血小板療法は標準治療とされておらず、クロピドグレルの適応症も PCI 適用予定例に限られていることを鑑み、対象を、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）とした。

申請品目名	ブリリント錠 60mg、ブリリント錠 90 mg
効能・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
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 180 mg、2 回目以降の維持用量を 90 mg 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 60 mg を 1 日 2 回経口投与する。

1.5.2 開発に至った背景及び急性冠症候群及び陳旧性心筋梗塞におけるチカグレロルの臨床的位置づけ

1.5.2.1 虚血性心疾患治療の現状

心血管疾患は世界的に大きな死亡原因のひとつとなっており、2008 年においてその死亡数は 1700 万に及び、70 歳未満の死因の 39%を占める（世界保健機関〔WHO〕2011）。心血管死の過半は冠動脈性心疾患によるものである。心疾患及び脳血管疾患は、国内の死亡原因の第 2 位及び第 3 位であり、平成 22 年度政府統計（人口動態統計）によるとこれらの疾患による死亡は日本における全死亡の 26%を占めた。

アテローム性動脈硬化症は、血流を減少させるコレステロールに富んだプラークの形成をその特徴とする。プラークが破綻を来すと、流れ出したプラークの内容物により循環する血小板と血液凝固系の活性化が起こる。血小板の凝集により急速に血栓が形成され、血管を部分的又は完全に塞ぐことにより、急性虚血症候群が発現する。チカグレロル等の抗血小板薬は、血小板凝集を抑制し、この過程を阻害する（Berger 2005）。発生場所、閉塞の程度及び血栓の持続性により、急性冠症候群の臨床的転帰の重症度が異なってくるが、いずれの急性冠症候群においても効果的かつ速やかな抗血小板療法が転帰を左右する。また、ステントはその性質上新たな血栓の形成を誘発するため、ステント留置を伴う PCI の際には、血栓予防が特に課題となっている。

急性冠症候群

冠動脈疾患の急性臨床像である急性冠症候群は、冠動脈疾患による死亡や、冠動脈疾患が関連する非致死的な障害の原因となっている（Rosamond et al 2008）。急性冠症候群の病態は、心筋組織の虚血状態から壊死状態への移行期や、壊死が完結した心筋梗塞までと、多岐にわたる。心電図異常の集中的モニタリング及びその迅速な治療、血栓溶解療法の導入、急性期侵襲的インターベンションの導入、及びアスピリンと ADP 受容体拮抗薬による 2 剤併用抗血小板療法の確立などにもかかわらず、急性心筋梗塞発生後まもなく又は一定の時間が経過した後も死亡率や心筋梗塞の再発率の高い状態が持続する。

陳旧性心筋梗塞

心筋梗塞の既往歴を有する患者は、アテローム血栓性イベントの発生リスクが高く、糖尿病や多枝病変を有する場合はそのリスクがさらに高まることが知られている（Bhatt et al 2010、Fox et al 2010）。急性心筋梗塞の治療を現在受けている患者において以前にも心筋梗塞を経験していた割合は 20%以上と報告されている（Shen et al 2014）。米国心臓協会（American Heart Association、AHA）が発表した最新の統計結果によると、心筋梗塞の急性期を脱した患者では、何らかの疾患に罹患する確率や死亡の確率が、通常と比べ性別及び臨床転帰により 1.5～15 倍高く、また心筋梗塞の再発、突然死、心房細動、心不全、及び脳卒中のリスクが男女を問わず著しく高い（Mozaffarian et al 2015）。また、心筋梗塞を再発した患者の死亡率や出血リスクは、再発していない患者よりも高いことが報告されている（Kikkert et al 2014、Nakatani et al 2013）。

1.5.2.2 抗血小板療法

シクロオキシゲナーゼはトロンボキサンを産生する酵素で、血小板を活性化する様々な刺激により放出され、血小板凝集を促進する。アスピリンは血小板内にあるシクロオキシゲナーゼの活性を不可逆的に阻害することにより血小板凝集を阻害し、その血小板凝集阻害作用は急性冠症候群患者を対象とした過去のアスピリンとプラセボ比較試験の結果に表れている（ISIS-2 1988）。しかし、アスピリンはトロンボキサンよりも強力な内因性の血小板凝集メディエーターである ADP の活性を直接阻害するわけではないため、アスピリンの効果は部分的なものであり、急性冠症候群に関わる血小板活性を誘発する様々な原因のうち、一部を阻害するにすぎない。

チクロピジン、クロピドグレル及びプラスグレルは、血小板上の $P2Y_{12}$ 受容体への ADP の結合を阻害する。これらの薬剤は類似の化学構造を有し、チエノピリジン誘導体に分類される。現在の臨床現場で使用されている上記 3 つのチエノピリジン誘導体はプロドラッグであり、効果発現のためには代謝活性化が必要である。チエノピリジン誘導体は、その活性代謝物が $P2Y_{12}$ 受容体に不可逆的に結合することにより血小板凝集阻害作用を示すため、結合した血小板の機能は、血小板の寿命期間中阻害される。このため、血小板機能は、不可逆的に阻害された血小板が新しく骨髓から放出された血小板で置き換えられるまで回復しない。国内においては、チクロピジン、クロピドグレル及びプラスグレルが急性冠症候群の治療薬として承認されている。

チカグレロルは、直接的（プロドラッグではない）かつ可逆的な $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬であり（van Giezen et al 2009）、シクロペンチルトリアゾロピリミジン群（cyclopentyltriazolopyrimidines [CPTPs]）に分類される最初の新規化合物の薬剤である。チカグレロルは速やかに吸収され、クロピドグレル及びチクロピジン等のチエノピリジン系薬剤とは異なり代謝活性化を必要としないため、血小板凝集阻害作用発現までの時間が早いとされる。また、チカグレロルの血小板への結合は可逆的であるため、血小板凝集阻害作用の消失も早いと考えられる。チカグレロルは、

P2Y₁₂ 受容体に対する拮抗作用以外に、受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター1 (ENT-1) に対する阻害作用も有することから (Armstrong et al 2014)、ENT-1 阻害を介し血中アデノシンの半減期を延長し、アデノシンの作用を増強する可能性がある。チカグレロルは P2Y₁₂ 受容体拮抗作用に加え、アデノシン取り込み阻害作用を有することが試験で認められており、このアデノシン取り込み阻害作用が臨床薬力学作用に関連する可能性が示唆される。

1.5.2.3 現在の診療ガイドライン及び標準治療

急性冠症候群

急性冠症候群患者に対しては、可能な限り早急に抗血小板療法を実施する。冠動脈造影、PCI 及び/又は CABG 実施の有無に関係なく、海外のガイドラインでは、すべての急性冠症候群発症中及び発症後の患者に対し、アスピリン及び ADP 受容体拮抗薬による 2 剤併用抗血小板療法を実施するよう定めている (Levine et al 2011、O’Gara et al 2013、Hamm et al 2011、Armstrong et al 2014)。また、日本においては、PCI が予定される急性冠症候群患者に対しては海外と同様に、可能な限り早急に抗血小板療法を実施することが推奨されている (JCS2013、JCS2012)。

陳旧性心筋梗塞

ESC 及び ACC/AHA による最新のガイドラインでは、アスピリンとチカグレロル、クロピドグレル又はプラスグレルの P2Y₁₂ 受容体拮抗薬による 2 剤併用抗血小板療法が急性冠症候群発症から最長 1 年間の治療薬として推奨されている (Hamm et al 2011、Armstrong et al 2014、O’Gara et al 2013、Steg et al 2012)。これは最長 1 年間の 2 剤併用抗血小板治療がアスピリン単剤による治療よりも優れていることを示した複数の試験結果に基づいている。急性冠症候群や心筋梗塞発症後 1 年を超えて 2 剤併用抗血小板療法を継続することについて、適切な投与期間ははまだ検討課題であり、現在のところ ESC のガイドラインでは推奨されていないものの、虚血性イベントの発生リスクの高い一部の患者集団に対してはベネフィットがある可能性を言及している (Montalescot et al 2013)。また、AHA の再発予防のガイドラインでは、安定期の冠動脈疾患患者に対してはアスピリンとクロピドグレルによる 2 剤併用抗血小板療法を考慮することとなっている (Smith et al 2011)。

日本では心筋梗塞の二次予防を目的としてアスピリン 81～162 mg/日の永続的投与がクラス I 適応として推奨されている (JCS2011)。急性冠症候群では、急性期にほとんどの患者がステントによる治療を受ける。このような患者では、アスピリンとクロピドグレル (JCS2012) もしくはチエノピリジン系抗血小板薬 (JCS2013) の 2 剤併用療法がクラス I (レベル B) 適応として推奨されている。治療期間については、ベアメタルステントを留置した患者に対しては最低 1 カ月間、薬剤溶出性ステントを留置した患者に対しては最低 1 年間継続することが推奨されている (JCS2012、JCS2013)。薬剤溶出性ステントの留置を受けた患者ではステント血栓症のリスクが治療後 1 年以上経過してもある程度持続し、一旦発症すれば死亡もしくは心筋梗塞などの重篤な合併症へとつながるため、長期にわたる抗血小板薬の併用療法は有用と考えられているが、出血の合併症などが増加する懸念もある。したがって、発症後 1 年を超える患者に対してどの程度の期間にわたって 2 剤併用療法を続けるべきかについては将来取り組むべき課題となっている。

1.5.2.4 医療ニーズとチカグレロル開発の根拠

1.5.2.4.1 急性冠症候群

クロピドグレルとアスピリンによる 2 剤併用抗血小板療法を行っても、約 11%の急性冠症候群患者で重篤な心血管性イベントが再発し、そのほとんどが急性冠症候群発症の 1 年以内に再発する (Yusuf et al 2001)。PLATO 試験においても、1 年間の追跡調査期間中に、クロピドグレル群に無作為割付けされた患者の 11.7%において重大な心血管性イベントの再発が報告されている。したがって、クロピドグレルとアスピリンによる 2 剤併用療法よりも有効性が高く、可能であれば重篤な出血のリスクが増加しない抗血小板療法が今も望まれている。さらにクロピドグレルが持ついくつかの特性を考えると、より良い抗血小板薬のニーズは高い。クロピドグレルは、作用発現が遅い、血小板凝集阻害作用が完全ではない、患者間で薬効にばらつきがある、遺伝多型による影響を受ける、血小板に対する結合は不可逆的である等、その薬効に限界がある。また、血栓性血小板減少性紫斑病等の重篤な副作用や無顆粒球症を誘発することが報告されている。

プラスグレルは、クロピドグレルと比較し、明らかに高い血小板凝集阻害 (能) (IPA) (>80%) と臨床の有効性を示したが、特に、75 歳を超える高齢者、体重が 60 kg 未満の患者、一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往歴を有する患者、及び CABG を施行された患者において Major bleeding の発現数が高かった (Wiviott et al 2007)。(国内におけるプラスグレルの維持用量は 3.75 mg 1 日 1 回で、海外で使用されている 10 mg とは異なる。) また、クロピドグレルと同様に、プラスグレルは循環血中の血小板の凝集を不可逆的に阻害する。プラスグレルはクロピドグレルよりも抗血小板作用が強いことに加え、P2Y₁₂ 受容体への結合及び血小板凝集阻害が不可逆的であることから、より出血リスクが高くなると考えられる。

上記を踏まえると、効果の発現及び消失が速く、効果の発現に代謝活性化を必要とせず吸収後速やかに作用を発揮し、患者間及び治療期間中における効果のばらつきが少なく、IPA がクロピドグレルよりも高く、出血のリスクが上昇しない抗血小板薬があれば、急性冠症候群患者にとって非常に有用性が高いと考えられる。さらに、このような特性を持つ薬剤とアスピリンを併用することは、日本人急性冠症候群患者、特に PCI が予定された患者にとって有益であると考えた。

1.5.2.4.2 陳旧性心筋梗塞

ESC の最新のガイドラインでは、急性冠症候群の既往歴を有する安定期の冠動脈疾患患者に対しては、生活習慣の改善によるリスク因子の低減や薬物治療によって、症状や予後の改善を図ることとされている (Montalescot et al 2013)。なかでも血小板の活性化や凝集の抑制は、急性冠症候群の治療及びその後の長期にわたる血栓性イベントのリスク低減において重要な治療目的となっている。しかし、アテローム血栓性イベントの急性期の治療薬として選択できる薬剤のうち、長期間の使用が可能なものは限られている。

日本のガイドラインにおいても、心筋梗塞発症後、どの程度の期間にわたって 2 剤併用抗血小板療法を継続するべきかについては課題となっている。

チカグレロルは、クロピドグレルやプラスグレル等のチエノピリジン系薬剤とは異なる作用プロファイルに基づく独自の製品特性を有する薬剤であり、本剤が日本においても 2 剤併用療法の選択肢の 1 つとして新たに加わることは、日本の患者にとって大きなメリットである。チカグレロルは、PCI を予定する日本人急性冠症候群患者及び日本人陳旧性心筋梗塞患者のアテローム血栓性イベントの抑制において、適切な治療選択肢の一つとなり得る薬剤であると期待される。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 起源又は発見の経緯及び海外における開発の経緯

Astra Charnwood（現在のアストラゼネカ社）は、強力かつ安定した血小板凝集阻害作用を示し、チエノピリジン系薬剤と比較して抗血栓作用と出血イベントとの分離に優れた化合物の開発を目的として、創薬を開始した。抗血小板活性及びP2受容体活性については、血小板上に発現するP2Y₁₂受容体の内因性アゴニストであるADPが中心的役割を担うと考えられており、アデノシン三リン酸（ATP）はこの受容体に対する天然の拮抗物質である。一方、初期の研究から、天然の拮抗物質であるATPを修飾することで、P2Y₁₂受容体に対する選択性を有しかつ安定したATP類縁物質を合成出来ることが示唆されたことから、弊社は、ADP受容体に可逆的に結合することにより血小板凝集を直接的に阻害する経口投与可能な化合物を探索した。その結果、19[]年に、チカグレロルは、CPTPsに分類される新規化合物として開発候補品に選択された。

チカグレロルは、2010年12月に欧州において、また、2011年7月には米国において、90mg錠が「薬物治療又は経皮的冠動脈インターベンション（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上昇型〔NSTEMI〕又はST上昇型心筋梗塞〔STEMI〕）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。

現在までのところ、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、60mg錠については心筋梗塞の既往のある患者に対する血栓性イベントの抑制の追加効能を米国、欧州等の各国で申請し、2015年9月に米国、2016年2月に欧州において承認を取得した。

1.5.3.2 本邦における開発の経緯

本邦における開発の経緯図を図1に記載する。

なお、今般の申請に当たり、20[]年[]月[]日に提出し、[] PCIが適用される急性冠症候群（不安定狭心症、ST上昇心筋梗塞、非ST上昇心筋梗塞）を適応症とした本剤90mg錠[]、陳旧性心筋梗塞を適応症とした本剤60mg錠[]申請を行った。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

図 1 開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目
原薬	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.S.4.4	ロット分析
	3.2.S.7	安定性
製剤	3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.P.5.4	ロット分析
	3.2.P.8	安定性
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
薬物動態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
	4.2.2.2	吸収
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

	CTD 項番 号	試験項目																		
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験																		
毒性	4.2.3.1	急性毒性試験																		
	4.2.3.2	反復投与毒性試験																		
	4.2.3.3	遺伝毒性試験																		
	4.2.3.4	がん原性試験																		
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験																		
	4.2.3.7	その他の毒性試験																		
臨床	5.3.1 /5.3.3 /5.3.4	第 I 相試験																		
	5.3.3 /5.3.4	第 II 相試験																		
		第 III 相試験 (急性冠症候群)																		
	5.3.5	・PLATO ・アジア共同第 III 相試験 (陳旧性心筋梗塞) ・PEGASUS*																		




1.5.3.2.1 品質

チカグレロルの合成経路の開発及び製造工程の開発には、体系的かつ科学的な手法を採用した。開発には、ICHQ8(R2)ガイドラインに詳述されている Quality by Design の原則、及び ICHQ9 ガイドラインに概要が述べられている品質リスクマネジメントの原則を適用した。

チカグレロル及びブリリント錠の開発は、品質リスクアセスメント、知識を増強するための検討、リスクの低減、及び最終リスクコントロールという双方向的なプロセスに基づいている。

本剤の製造工程範囲（XXXXXXXXXX工程のデザインスペースと他の単位操作の立証された許容範囲からなる）を設定し、常に本剤の重要品質特性が得られるよう、また結果的に患者が必要とする品質と有効性が得られるように管理戦略を確立した。

ブリリント錠 60 mg は円形、両凸形、ごくうすい黄みの赤色のフィルムコーティング錠であり、錠剤の片面には T 及び 60 の刻印が施されている。ブリリント錠 90 mg は円形、両凸形、うすい黄色のフィルムコーティング錠であり、錠剤の片面には T 及び 90 の刻印が施されている。チカグレロルは経口投与での有効性が期待され、即放錠として適切な物理的・化学的、生物薬剤学的及び薬物動態的性質を持つため、即放錠としての開発を選択した。

1.5.3.2.2 非臨床試験

チカグレロルに関する包括的な非臨床試験を実施し、チカグレロルの薬理、安全性薬理、薬物動態、トキシコキネティクス及び安全性を評価した。

チカグレロルの薬理学的特性を検討するために、ヒト及びラット洗浄血小板、ヒト多血小板血漿、並びに、ヒト、ラット及びマーモセット全血を用いて各種 *in vitro* 試験を実施し、更にイヌの *ex vivo* 及び *in vivo* 試験においてチカグレロルの血小板凝集阻害作用及び血栓形成阻害作用を評価した。一連の酵素及び受容体に対する相互作用も評価し、チカグレロルの P2Y₁₂ 受容体を介した血小板凝集阻害作用以外の潜在的作用を検討した。hERG チャネルを発現させた Chinese hamster ovary 細胞、ラット及びイヌを用いた安全性薬理コアバッテリー試験を実施し、消化管系、心血管系、呼吸系、腎機能及び中枢神経系に対するチカグレロルの作用を評価した。

チカグレロルの吸収、分布、代謝及び排泄を検討した一連の試験では、チカグレロルの非臨床薬理試験及び毒性試験に用いた動物種と同じ動物種（マウス、ラット、イヌ及びマーモセット等）を、また基本的に同じ系統を用いた。様々な動物種の体液中におけるチカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX、AR-C133913XX を測定するため、逆相液体クロマトグラフィー／質量分析法による高感度かつ特異的な分析方法を開発した。また同位標識したチカグレロルを内部標準物質として用いたタンデム型質量分析法を開発した。それぞれの分析法は一貫した精度及び真度を有しており、その試験特性は Good Laboratory Practice (GLP) 適用のトキシコキネティクス評価を含むすべての適用において、これら分析法は適切な特性を有していた。

ヒトへの長期投与時の安全性を担保するため、所定の非臨床毒性試験によりチカグレロルの毒性を評価した。これらの試験にはマウス、ラット、非妊娠ウサギ及び／又はマーモセットを用いた単回及び／又は反復投与毒性試験が含まれており、一部の試験では回復性についても評価した。チカグレロルの遺伝毒性を Ames 試験、マウスリンフォーマ試験及びラット小核試験で検討した。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX については、微生物を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験を実施した。チカグレロルのがん原性についてマウス及びラットを用いた 2 年

間がん原性試験で検討した。雌ラットにみられた子宮腫瘍の発現頻度増加のメカニズムを検討するため、*in vivo* 及び *in vitro* の機序考察試験を実施した。

チカグレロルの生殖発生毒性試験として、雌雄のラットを用いた授・受胎能に関する試験（雄の授胎能については 6 カ月間反復投与毒性試験の一部として評価）、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（ウサギについては胚・胎児発生に関するフォローアップ試験も実施）並びに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を実施した。

チカグレロルの不純物について遺伝毒性の評価を行いその安全性を確認するとともに、最終製剤の規格設定の根拠を提供した。チカグレロルの半減期は短く、皮膚及び眼における蓄積性がないことから、光毒性試験は実施しなかった。

チカグレロルの非臨床試験成績は、経皮的冠動脈インターベンションが適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）患者及び陳旧性心筋梗塞患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制のための使用を支持するとともに、長期使用時の安全性を担保するものであった。

1.5.3.2.3 臨床試験

チカグレロルの開発プログラムにおいて、臨床試験の評価資料および参考資料と位置づけた 51 試験を以下にまとめた。臨床薬理学的検討に用いた試験は 51 試験で、その内訳は、評価資料 13 試験（表 1）、参考資料 38 試験（表 2）であった。有効性及び安全性の検討に用いた試験は 36 試験で、その内訳は、評価資料 4 試験（表 3）、参考資料 32 試験（表 4）であった。

表 1 チカグレロルの臨床薬理学的検討に用いた評価資料

試験番号及び試験名	概要
第 I 相試験（7 試験）	
D5130C00047 施設間生物学的同等性試験	■ ■■■■■ でパイロットスケールで製造されたチカグレロル錠と ■■■■■ ■■■■■ において実生産スケールで製造された同錠剤が生物学的に同等であるかどうかを検討した非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単施設試験
D5130C00055 識別的生物学的同等性試験	チカグレロルの内服液に対するチカグレロル市販用製剤及び 3 種類の変動錠の相対バイオアベイラビリティを評価した非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、単施設試験
D5130C00020 クロピドグレルの生物学的同等性試験	■ ■■■■■ した欧州製造のクロピドグレル 75 mg 錠を ■■■■■ した製剤と、何も手を加えない同錠剤との生物学的同等性を評価した単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験
D5130C05266 日本人被験者を含む単回漸増投与試験	日本人及び白人健康被験者（各 20 例）にチカグレロルを漸増経口投与（50、100、200、300、400 及び 600 mg）したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設試験

表 1 チカグレロルの臨床薬理学的検討に用いた評価資料

試験番号及び試験名	概要
D5130C05267 日本人被験者を含む反復漸増投与試験	日本人及び白人健康男性被験者にチカグレロルを 100 及び 300 mg の用量で単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価した単盲検、無作為化、プラセボ対照試験
D5133C00001 市販用製剤を用いた薬物動態試験	チカグレロルの市販予定製剤 90 mg を日本人健康男性被験者に単回経口投与したときのチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態、安全性及び忍容性を評価するための、単施設、非盲検試験
D5130C00037 QTc 評価試験	健康被験者を対象に、モキシフロキサシン（AVELOX [®] ）を陽性対照として、チカグレロル 900 mg 単回経口投与の QTc 間隔に対する影響を評価したプラセボ対照、二重盲検、無作為化、単施設、3 期クロスオーバー試験
第Ⅱ相試験（3 試験）	
D5130C00065 アジア共同第Ⅱ相試験	安定期の冠動脈疾患を有する日本人を含むアジア人患者を対象に、チカグレロルの 45 又は 90 mg 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 4 週間投与したときの IPA（最終凝集率を測定）を評価した無作為化、二重盲検、並行群間、国際（アジア）多施設共同試験 安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者を対象に、投与 28 日目における ADP 誘発 IPA を評価した。
D5130C00030 RESPOND 試験	クロピドグレル反応例又は非反応例であることを事前に確認された安定期の冠動脈疾患を有する外来患者を対象に、チカグレロルの抗血小板作用をクロピドグレルと比較した無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験 クロピドグレル非反応例であることを事前に確認された患者において、チカグレロルの IPA に及ぼす影響を評価し、クロピドグレルと比較検討した。
D5130C00048 OFFSET 試験	チカグレロルの抗血小板作用の発現及び消失をクロピドグレルと比較検討した多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験 安定期の冠動脈疾患患者を対象に、初回投与後 2 時間時点の IPA、及び最終投与後の IPA の作用－時間曲線の傾きにより評価した。
第Ⅲ相試験（3 試験）	

表 1 チカグレロルの臨床薬理学的検討に用いた評価資料

試験番号及び試験名	概要
D5130C05262 PLATO 試験	非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群患者を対象にチカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの血栓性イベント阻害効果がクロピドグレル 75 mg（1 日 1 回）を投与したときよりも優っているという仮説を検証した国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験 急性冠症候群患者にチカグレロルを投与したときのチカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を説明するモデルを構築するとともに、薬物動態に及ぼす患者の影響因子を探索した。また、安全性評価項目に対する曝露量－作用関係の探索的解析を行い、チカグレロルのみ又は AR-C124910XX を加えたチカグレロルの血漿中曝露量と臨床における安全性評価項目（Major bleeding、Minor bleeding 及び Major bleeding+Minor bleeding の合計、呼吸困難及び R-R 間隔の延長）に対する潜在的な曝露量－作用関係を記述するモデルを構築し、臨床における安全性評価項目に関連するリスク因子の潜在的影響を評価した。
D5130C00027 アジア共同第Ⅲ相試験	日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象としてチカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの短期及び長期安全性及び忍容性（特に出血イベント）をクロピドグレル 75 mg（1 日 1 回）を投与したときと比較検討した、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー並行群間試験 対象患者におけるチカグレロルの母集団薬物動態を検討し、人口統計学、併用療法及び併存疾患の状態によるチカグレロルの薬物動態への影響を評価するとともに、チカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態における曝露量と、様々な安全性及び有効性の評価項目との関係を評価した。また、対象患者におけるチカグレロルの定常状態における平均血漿中濃度を、PLATO 試験で得た白人患者及びアジア人患者の結果と比較検討した。
D5132C00001 PEGASUS 試験	アテローム血栓症のリスク因子を有する心筋梗塞既往（無作為割付けの 1～3 年前）患者を対象にチカグレロルの血栓症イベント抑制効果がプラセボよりも優れていることを検証した、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間試験 【母集団薬物動態解析】チカグレロル 60 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を記述する母集団薬物動態モデルを構築するとともに、チカグレロル及び AR-C124910XX の CL/F に影響を及ぼす共変量を評価した。また、患者個々のチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（定常状態平均血漿中濃度、C _{ss,av} ）を推定した。 【曝露量－作用関係】母集団薬物動態モデルから予測されるチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量と有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）、安全性の主要評価項目（TIMI の定義による Major bleeding）の潜在的な関係を視覚的に探索した。

表 2 チカグレロルの臨床薬理学的検討に用いた参考資料

試験名	試験数	内訳
第 I 相試験 (36 試験)		
生物薬剤学試験	5 試験	D5130C00019 相対バイオアベイラビリティ試験
		D5130C00031 ■■■■■/■■■■■錠剤の生物学的同等性試験
		SC-532-5238 消化管局所吸収試験
		D5130C00038 絶対バイオアベイラビリティ試験
		D5130C00033 食事の影響試験
海外第 I 相臨床薬理試験	5 試験	SC-532-5169 単回投与用量漸増試験 1
		SC-532-5171 単回投与用量漸増試験 2
		D5130C00049 単回投与用量漸増試験 3
		SC-532-5239 反復投与用量漸増試験
		D5130C00013 吸収、分布、代謝及び排泄試験
内因性因子の影響	6 試験	D5130C00014 年齢及び性別の検討
		D5130C00054 中国人単回及び反復投与試験
		D5130C00015 腎障害
		D5130C00016 肝障害
		D5130C00028 高齢者の呼吸機能への影響
		D5130C00034 慢性閉塞性肺疾患及び喘息患者の呼吸機能に対する影響
外因性因子の影響	16 試験	D5130C00022 ケトコナゾールとの相互作用
		D5130C00040 ジルチアゼムとの相互作用
		D5130C00039 リファンピシンとの相互作用
		D5130C00017 ミダゾラムとの相互作用、経口投与
		D5130C00032 ミダゾラムとの相互作用、経口及び静脈内投与
		D5130C00024 シンバスタチンとの相互作用
		D5130C00025 アトロバスタチンとの相互作用
		D5130C00051 トルブタミドとの相互作用
		D5130C00073 Venlafaxine との相互作用
		D5130C00074 シクロスポリンとの相互作用
		D5130C05265 ジゴキシンの相互作用
		D5130C00005 アスピリンとの相互作用
		D5130C00006 ヘパリンとの相互作用
		D5130C00007 エノキサパリンとの相互作用
		D5130C00042 経口避妊薬との相互作用
		D5130C00026 デスマプレシンとの相互作用

表 2 チカグレロルの臨床薬理学的検討に用いた参考資料

試験名	試験数	内 訳	
薬力学試験	4 試験	D5130C05261	チカグレロルとアスピリンの併用及びクロピドグレルとアスピリンの併用との比較
		D5130C00029	チカグレロル及びクロピドグレルの初回負荷量の比較
		D5130C00050	尿酸に対する影響
		D5130C00067	冠血流量に対する影響
第Ⅱ相試験（2 試験）			
海外第Ⅱ相試験	2 試験	D5130C00008	アテローム性疾患を有する患者における血小板凝集阻害作用（DISPERSE）
		D5130C00002	非 ST 上昇型急性冠症候群患者における血小板凝集阻害作用（DISPERSE2）

表 3 チカグレロルの有効性及び安全性の検討に用いた評価資料

試験番号及び試験名	概要
第Ⅱ相試験（1 試験）	
D5130C00065 アジア共同第Ⅱ相試験	安定期の冠動脈疾患を有する日本人を含むアジア人患者を対象に、チカグレロルの 45 又は 90 mg 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 4 週間投与したときの血小板凝集阻害作用を評価した無作為化、二重盲検、並行群間、国際（アジア）多施設共同試験 安定期の冠動脈疾患患者を対象とした海外第Ⅱ相試験である DISPERSE 試験のデータとの視覚的な比較も行った。 本試験は、アジア共同第Ⅲ相試験の用量設定根拠の一つとなっている。
第Ⅲ相試験（3 試験）	
D5130C05262 PLATO 試験	非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群患者を対象にチカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの血栓性イベント阻害効果がクロピドグレル 75 mg（1 日 1 回）を投与したときよりも優れているという仮説を検証した国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験 本試験の、アジア人コホートにおける安全性・有効性の結果はアジア共同第Ⅲ相試験の用量設定根拠の一つとなっている。
D5130C00027 アジア共同第Ⅲ相試験	日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象としてチカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの短期及び長期安全性及び忍容性（特に出血イベント）をクロピドグレル 75 mg（1 日 1 回）を投与したときと比較検討した、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー並行群間試験

表 3 チカグレロルの有効性及び安全性の検討に用いた評価資料

試験番号及び試験名	概要
D5132C00001 PEGASUS 試験	アテローム血栓症のリスク因子を有する心筋梗塞既往（無作為割付けの 1～3 年前）患者を対象にチカグレロルの血栓症イベント抑制効果がプラセボよりも優れていることを検証した、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間試験

表 4 チカグレロルの安全性の検討に用いた参考資料

試験区分	試験番号・試験名	
第Ⅰ相試験（28 試験）		
生物薬剤学試験	D5130C00019	相対バイオアベイラビリティ試験
	D5130C00033	食事の影響試験
日本人を含む第Ⅰ相臨床薬理試験	D5130C05266	日本人被験者を含む単回漸増投与試験
	D5130C05267	日本人被験者を含む反復漸増投与試験
	D5133C00001	市販用製剤を用いた薬物動態試験
海外第Ⅰ相臨床薬理試験	D5130C00049	単回投与用量漸増試験 3
	SC-532-5239	反復投与用量漸増試験
内因性因子の影響	D5130C00014	年齢及び性別の検討
	D5130C00054	中国人単回反復投与試験
	D5130C00015	腎障害
	D5130C00016	肝障害
	D5130C00028	高齢者の呼吸機能への影響
	D5130C00034	慢性閉塞性肺疾患及び喘息患者の呼吸機能に対する影響
外因性因子の影響	D5130C00022	ケトコナゾールとの相互作用
	D5130C00040	ジルチアゼムとの相互作用
	D5130C00039	リファンピシンとの相互作用
	D5130C00017	ミダゾラムとの相互作用、経口投与
	D5130C00032	ミダゾラムとの相互作用、経口及び静脈内投与
	D5130C00024	シンバスタチンとの相互作用
	D5130C00025	アトルバスタチンとの相互作用
	D5130C00051	トルブタミドとの相互作用
	D5130C00073	Venlafaxine との相互作用
	D5130C00074	シクロスポリンとの相互作用
	D5130C05265	ジゴキシンとの相互作用
	D5130C00042	経口避妊薬との相互作用

表 4 チカグレロルの安全性の検討に用いた参考資料

試験区分	試験番号・試験名	
薬力学試験	D5130C00037	QTc 評価
	D5130C00050	尿酸に対する影響
	D5130C00067	冠血流量に対する影響
第Ⅱ相試験（4 試験）		
海外第Ⅱ相試験	D5130C00008	アテローム性疾患を有する患者における血小板凝集阻害効果（DISPERSE）
	D5130C00002	非 ST 上昇型急性冠症候群患者における血小板凝集阻害効果（DISPERSE2）
	D5130C00030	クロピドグレル非反応例における血小板凝集阻害効果（RESPOND）
	D5130C00048	血小板凝集阻害作用の発現及び消失（OFFSET）

1.5.3.2.3.1 第Ⅰ相試験

チカグレロルの開発プログラムにおいて計 43 件の第Ⅰ相試験を実施しており、すべて臨床薬理試験として、チカグレロルの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、食事の影響及び薬物相互作用、並びに特殊な集団における薬物動態及び薬力学の特徴について検討した。また、健康被験者及び特別な患者集団を対象として、チカグレロルの曝露量の時間及び用量依存性について検討する試験も含まれた（第 2 部 5.1.6.1 項 表 1 参照）。

日本人健康被験者が参加した第Ⅰ相試験は、用量漸増単回投与試験（試験 D5130C05266）、用量漸増反復投与試験（試験 D5130C05267）、及び市販用製剤を用いた薬物動態試験（試験 D5133C00001）の 3 試験である。試験 D5130C05266 及び試験 D5130C05267 では、日本人被験者における、チカグレロルの薬物動態的及び薬力学的特性が検討され、試験 D5133C00001 では、申請予定 1 回用量としてのチカグレロル 90 mg 錠を日本人健康被験者に単回経口投与した時のチカグレロルの体内動態について検討した。

第Ⅰ相試験のうち、クロピドグレルの生物学的同等性試験（試験 D5130C00020）は第Ⅱ、Ⅲ相試験のデザインの根拠となる試験であったことから、また、施設間生物学的同等性試験（試験 D5130C00047）、識別的生物学的同等性試験（試験 D5130C00055）は品質の検討に際し重要な試験であることから、さらに、用量漸増単回投与試験（試験 D5130C05266）、用量漸増反復投与試験（試験 D5130C05267）、及び市販用製剤を用いた薬物動態試験（試験 D5133C00001）は日本人被験者の検討であったことから、QTc 評価試験（試験 D5130C00037）は本剤が心血管系に及ぼす影響を評価する試験であることから、臨床薬理の評価資料として、本申請の臨床データパッケージに含めた。

第Ⅰ相試験より得られた安全性情報は、日本人の安全性データとして又は、安全性評価の対象となる特定の安全性評価項目（呼吸困難、不整脈等）に応じて安全性の参考資料として用いた。

1.5.3.2.3.2 第Ⅱ相試験

海外第Ⅱ相試験

チカグレロルの海外の第Ⅱ相臨床試験プログラムでは、4 試験を実施した。うち 2 試験（DISPERSE 試験〔D5130C00008〕、DISPERSE2 試験〔D5130C00002〕）から、第Ⅲ相試験の試験デザインの根拠となる重要な情報が得られた。他の 2 試験（OFFSET 試験〔D5130C00048〕、RESPOND 試験〔D5130C00030〕）からは、チカグレロル投与後の IPA の発現、消失及び程度に関する臨床的見解が得られた。また、第Ⅱ相開発プログラムより、第Ⅲ相試験で使用する用法用量の妥当性を裏付ける根拠が得られた。1400 例を超えるアテローム性動脈硬化症/安定期の冠動脈疾患患者（DISPERSE 試験、OFFSET 試験、RESPOND 試験）又は非 ST 上昇型急性冠症候群患者（DISPERSE2 試験）が第Ⅱ相開発プログラムに参加したことにより、豊富な安全性データベースが構築された。従って、これらの第Ⅱ相試験 4 試験を参考資料として、本申請の臨床データパッケージに含めた。また、OFFSET 試験、RESPOND 試験は、臨床薬理試験の評価資料として、DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験は、臨床薬理試験の参考資料としても用いている。

日本人を含むアジア共同第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）は、無作為化二重盲検並行群間国際多施設共同試験であった。この試験の主要目的は、安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者を対象に、2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したときの血小板凝集阻害作用を検討することであった。また本試験では、同じく安定期の冠動脈疾患患者を対象とした海外第Ⅱ相試験である DISPERSE 試験のデータとの視覚的な比較も行った。

アジア共同第Ⅱ相試験の結果から、PLATO 試験の維持用量として選択された 90 mg 1 日 2 回は、アジア共同第Ⅲ相試験の用量としても適切であることが示されたため、本試験を今回の申請における有効性及び安全性の評価資料と位置づけた。また、日本人における薬力学的検討をおこなった重要な試験であるため、臨床薬理試験の評価資料としても用いた。

1.5.3.2.3.3 第Ⅲ相試験

チカグレロルの第Ⅲ相臨床試験プログラムでは 3 試験を、臨床薬理、有効性及び安全性の評価資料と位置づけた。

国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験、試験 D5130C05262）

PLATO 試験（Wallentin et al 2009）は、チカグレロルの急性冠症候群患者における有効性及び安全性を検討するための開発プログラムにおける第Ⅲ相試験である。試験の目的は、急性冠症候群患者を対象にチカグレロルの心血管性イベント抑制効果がクロピドグレルに比べて優れているという仮説を検証し、非臨床において得られた安全性プロファイル、忍容性、用量設定及びその他の第Ⅱ相試験の知見を確認することであった。このアウトカム試験では、チカグレロルの有効性、安全性及び忍容性を当時の標準治療薬であるクロピドグレルと比較検討した。欧州、北米、中南米、アジア（韓国、台湾及び中国を含む）、オーストラリア、中東及びアフリカの 43 カ国、862 施設が参加した大規模な国際共同試験であり、地域が「アジア」に該当する患者 1056 例（以下、アジアコホート）を含む 18624 例の急性冠症候群患者が無作為割付された。

本試験では、急性冠症候群患者（不安定狭心症、ST 上昇型心筋梗塞及び非 ST 上昇型心筋梗塞）を組み入れ、また PCI、冠動脈バイパス術及び薬物療法を含むすべての治療方法の選択を可能とした。投与期間は、試験を実施した当時のクロピドグレル使用に対するガイドラインの推奨に基づき、最長 12 カ月までとした。

PLATO 試験の副次的評価項目に対して予め規定した階層的検定の 1 番目の評価項目は、無作為割付時に侵襲的治療が予定されていた患者のサブグループ（PLATO の侵襲的治療予定例）における、主要評価項目としての複合イベント（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であった。

アジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）

アジア共同第Ⅲ相試験は、「日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象にチカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与したときの短期及び長期の安全性及び忍容性（特に出血イベント）をクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与と比較検討する」、及び「日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象にチカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与したときの心血管系イベントの予防効果をクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与と比較検討する」ことを目的に実施された。試験デザインは、対象患者を「PCI が予定される」急性冠症候群患者としたことを除いては、PLATO 試験とほぼ同じとした。日本の実医療においては、ほとんどの急性冠症候群患者に PCI が選択される（Ogawa and Kojima 2009, Kasanuki et al 2005）。また、国内の臨床現場では内科的治療予定例での 2 剤併用抗血小板療法は標準治療とされておらず（JCS2009）、クロピドグレルの適応症も PCI 適用予定例に限られていることを鑑み、アジア共同第Ⅲ相試験の対象を PCI が予定されている急性冠症候群患者とした。主要評価項目として、PLATO 試験と同じ Major bleeding（安全性の主要評価項目）と複合イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中：有効性の主要評価項目）を設定した。本試験からは、PCI が予定される日本人急性冠症候群患者におけるチカグレロルの有効性・安全性データが得られ、これらのデータと、最も適切な比較対象群であると考えられる PLATO 試験の侵襲的治療予定例のデータとを比較し、その結果が日本で予定される効能・効果に対するチカグレロルの有効性及び安全性を支持するものとして、本試験を本申請での評価資料とした。

本試験には、PLATO 試験と同様、すべての病態の急性冠症候群患者を組み入れた（不安定狭心症、ST 上昇型心筋梗塞及び非 ST 上昇型心筋梗塞）。本試験に割付けられたアジア人患者 801 例のうち、723 例が日本人患者であった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団と比較する PLATO 試験の患者集団

有効性及び安全性の評価項目についてアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団と比較する PLATO 試験のサブグループを表 5 に示した。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団と PLATO 試験の有効性データの比較には、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の最大解析対象集団のデータを用いた。PLATO 試験の侵襲的治療予定例は、アジア共同第Ⅲ相試験の PCI が予定される日本人患者と類似した患者集団と考えられる。また、PLATO 試験では、この侵襲的治療予定例のサブグループにおいて、有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の解析を行うことが、本試験の副次的評価項目の階層的検定として予め規定されており、当該患者集団は、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団との比較を行うために適切な患者集団であると考えた。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団と PLATO 試験の安全性データを比較する場合、使用する PLATO 試験の対象集団は、一般的な安全性データ（有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、バイタルサイン等）については可能な限り多くの対象例数で評価するために全安全性解析対象集団とした。出血に関連する安全性データについては、侵襲的治療予定例では処置に応じて出血が発現するリスクがあることを考慮し、PLATO 試験の「侵襲的治療予定例」の安全性解析対象集団を用いた。

表 5 アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団との比較に使用した PLATO 試験のサブグループ及び解析対象集団

PLATO 試験の患者集団 (解析対象集団)	症例数	定義	アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団と比較した評価項目
PLATO 試験全患者集団 (最大解析対象集団)	18624 例	すべての無作為割付け例	死亡
(安全性解析対象集団)	18421 例	割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての無作為割付け例	一般的な安全性評価項目 (有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、バイタルサイン等)
PLATO 試験の侵襲的治療予定例 (最大解析対象集団)	13408 例	無作為割付け時に侵襲的治療が計画された症例	有効性の評価項目
(安全性解析対象集団)	13236 例	割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受け最終投与後 30 日間追跡されたすべての侵襲的治療予定例	出血に関連する安全性評価項目

PLATO 試験の全集団及び他のサブグループとの一貫性を確認するために、PLATO 試験のアジアコホート（本試験に登録された患者の地域が「アジア」であった患者集団）からのデータも提示した。

チカグレロルの開発プログラム全体から得られた急性冠症候群に関連するデータを総合的に検討した結果、チカグレロルは 12 ヶ月までの長期投与における安全性が確認されており、日本人急性冠症候群患者の死亡率を大きく高めることはなく、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。また、チカグレロルは、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、チカグレロルのリスク・ベネフィットバランスは、日本人以外の患者におけるそれと差はなく、十分に許容できるものであると結論づけた。

PEGASUS 試験 (D5132C00001)

本申請の有効性及び安全性評価の評価資料である PEGASUS 試験 (D5132C00001) は、心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 1～3 年前）を有し、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 60 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回長期投与したときの血栓イベントの発生率をプラセボと比較検討した試験であった。対象患者は心筋梗塞の既往歴に加え、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 つ以上有する患者とした。PEGASUS 試験ではまた、Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group (TIMI) の定義による Major bleeding 及び有害事象の発現率、及びその他の安全性パラメータを評価することにより、チカグレロル 60 mg 及び 90 mg の安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価した。日本人集団と全集団との有効性及び安全性の結果の一貫性の検討も行った。

有効性に関しては、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群ともにプラセボ群と比較して有意に血栓性心血管イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発生を抑制すること、またその効果は長期間持続することが示された。安全性の面では、チカグレロル 60 mg 群の呼吸困難及び出血の発現リスクは 90 mg 群と比較して低く、60 mg 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た。また、治験薬を中止した症例は 60 mg 群がより少なかった。チカグレロルの有効性及び安全性が全集団の結果と異なる部分集団は日本人集団を含めて認められなかった。

これらの結果より、長期間の治療が必要となるアテローム血栓症イベントのリスクのある患者群に対してチカグレロル 60mg1 日 2 回投与は有力な選択肢となりうると結論づけた。

1.5.4 申請効能及び申請製剤以外の開発状況

申請効能以外の本邦における開発状況

急性虚血性脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）患者を対象として主要血管性イベントに対するチカグレロルの予防効果をアスピリン（ASA）と比較する国際共同無作為化二重盲検多施設共同試験（試験 D5134C00001）、末梢動脈疾患患者を対象として心血管死、心筋梗塞及び虚血性脳卒中発現リスクに対するチカグレロルの効果をクロピドグレルと比較する国際共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（試験 D5135C00001）、2 型糖尿病患者を対象として、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中に対するチカグレロル 60mg 又は 90 mg 1 日 2 回投与の予防効果をプラセボと比較する国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（試験 D513BC00001）を実施中である。

なお、海外においては鎌状赤血球症の小児を対象とした開発プログラムを実施している。

申請製剤以外の本邦における開発状況

口腔内崩壊錠（90 mg 錠）の開発プログラムを実施している。

1.5.5 参考文献

Armstrong et al 2014

Armstrong D, Summers C, Ewart L, Nylander S, Sidaway JE, van Giezen JJ. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014 Mar;19(2):209-19.

Berger 2005

Berger P. The role of P2Y12 blockade in acute coronary syndromes and in the catheterization laboratory. In: Topol EJ, editor. Acute coronary syndromes. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2005:397-420. (Available upon request).

Bhatt et al 2010

Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA 2010;304(12):1350-1357.

Fox et al 2010

Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). Eur Heart J 2010;31:2755-2764.

Hamm et al 2011

Hamm W, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011;32:2999-3054.

ISIS-2 1988

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988;332:349-60.

JCS2011

心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011年改訂版）：Guidelines for Secondary Prevention of Myocardial Infarction（JCS 2011）

JCS2012

非 ST 上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2012年改訂版）：Guidelines for Management of Acute Coronary Syndrome without Persistent ST Segment Elevation（JCS 2012）

JCS2013

ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013年改訂版）：Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction（JCS 2013）

Kikkert et al 2014

Kikkert WJ, Hoebbers LP, Damman P, Lieve KVV, Claessen BEPM, Vis MM, et al. Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2014;113:229-235.

Levine et al 2011

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology 2011;58(24):e44-122.

Montalescot et al 2013

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013 Oct;34(38):2949-3003.

Mozaffarian et al 2015

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics -2015 Update. A report from the American Heart Association. Circulation 2015;131:e29-e322.

Nakatani et al 2013

Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction. Circ J 2013;77:439-446.

O’Gara et al 2013

O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology 2013;61(4):78-140.

Rosamond et al 2008

Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics - 2008 update: A report from the American Heart Associations Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008;117:e25-e146.

Steg et al 2012

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart Journal 2012;33:2569-2619.

Shen et al 2014

Shen L, Shah BR, Nam A, Holmes D, Alexander KP, Bhatt DL, et al. Implications of prior myocardial infarction for patients presenting with an acute myocardial infarction. Am Heart J 2014;167:840-5.

Smith et al 2011

Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. J Am Coll Cardiol 2011;58:2432-46.

van Giezen et al 2009

van Giezen JJJ, Tomlinson W, Berntsson P, Wissing BM, Giordanetto F, Tomlinson W, et al. AZD6140 (ticagrelor) binds to the human P2Y₁₂ receptor independently from ADP, but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. J Thromb Haemost 2009;7:1556-1565.

van Giezen et al 2012

van Giezen JJ, Sidaway J, Glaves P, Kirk I, Björkman JA. Ticagrelor Inhibits Adenosine Uptake In Vitro and Enhances Adenosine-Mediated Hyperemia Responses in a Canine Model. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2012; 17(2): 164-172

Wallentin et al 2009

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-1057.

Wiviott et al 2007

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.

世界保健機関 [WHO] 2011

World Health Organization Global status report on noncommunicable diseases 2010. April 2011. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/

Yusuf et al 2001

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：チカグレロル

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ブリリント[®]錠 60mg/90mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	2
1.6.1 外国における使用状況.....	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要.....	4

表目次

表 1	主要国の承認状況	3
表 2	ブリリンタ錠の主要国添付文書の概要	4

1.6.1 外国における使用状況

経口の抗血小板薬であるチカグレロル（商品名：Brilique、Brilinta）は、急性冠症候群の血栓性イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の抑制を適応として、90mg 錠が 2010 年 12 月に欧州、2011 年 7 月に米国において承認され、現在までに 100 を超える国で承認されている。60mg 錠について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た。

主要国での承認状況を表 1 に示した。

表 1 主要国の承認状況

国名	販売名	含量 チカグレロルとして	承認年月日
英国*	Brilique 90 mg-film coated tablets	90 mg	2010 年 12 月 3 日
	Brilique 60 mg-film coated tablets	60mg	2016 年 2 月 18 日
米国	BRILINTA® tablets	90 mg	2011 年 7 月 20 日
		60mg	2015 年 9 月 3 日

*:EU として承認を取得

1.6.2 主要国の添付文書の概要

ブリリント錠の主要承認国の添付文書の概要を表 2 に示した。なお、主要承認国の添付文書の原文及び日本語訳（参考）は企業中核データシート（CDS）と共に添付資料とした。

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
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の高い患者	BRILINTA は P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であり、急性冠症候群（ACS）患者及び心筋梗塞（MI）の既往歴を有する患者における、心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中の発生率の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 カ月間においては、クロピドグレルより優れた効果を示す。また、本剤は、ASC の治療のためにステントを留置された患者におけるステント血栓症の発現率を低下させる。
用法・用量	【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。 急性冠症候群 ローディングドーズとして 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。 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	ACS の管理では、ローディングドーズとして BRILINTA 180 mg の投与から開始する。ACS イベント後 1 年間にわたり 90 mg を 1 日 2 回継続投与した後に、60 mg を 1 日 2 回投与する。 BRILINTA を他の P2Y₁₂ 血小板阻害剤と併用投与しないこと。 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。患者が BRILINTA を服用し忘れた場合も、次回予定された服薬時間に 1 錠のみ（次回用量）服用すること。 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。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	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、休薬期間を置かずに継続治療として 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。 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。 服薬の中断 また、治療の中断はしないこと。患者が Brilique を服用し忘れた場合も、次回予定された服薬時間に Brilique 錠を 1 錠のみ（次回用量）服用すること。 特殊患者 <u>高齢者</u> 高齢者に対する用量調整の必要はない。 <u>腎障害</u> 腎障害患者に対する用量調整の必要はない。腎透析患者への投与に関する情報は得られていないため、腎透析患者に対してはチカグレロルを投与しないことが望ましい。 <u>肝障害</u> 重度の肝障害患者を対象としたチカグレロルの試験データはないため、重度の肝障害患者にはチカグレロルを投与しないこと。中	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	等度の肝障害患者におけるチカグレロルの情報は限られている。用量調整は必要ないが、中等度の肝障害患者にチカグレロルを投与する際は注意すること。軽度の肝障害患者に対する用量調整の必要はない。 <u>小児</u> 18 歳未満の小児に対するチカグレロルの安全性及び有効性は確立されておらず、データは存在しない。 【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。	
使用上の注意		警告：（A）出血リスク、（B）アスピリンの用量と BRILINTA の効果 A.出血のリスク BRILINTA は、他の抗血小板薬と同じく重大な、時には死に至る出血を引き起こすことがある。 活動性の病的出血を有する患者、又は頭蓋内出血の既往を有する患者には BRILINTA を投与しないこと。 緊急冠動脈バイパス移植術（CABG）を予定している患者では BRILINTA の投与を開始しないこと。 可能であれば BRILINTA を中止することなく出血に対処すること。本剤の中止により、その後の心血管イベント発現のリスクが増加する。

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
		B.アスピリンの用量及び BRILINTA の効果 アスピリン維持用量が 100mg を超えると BRILINTA の効果が減少するため、これを避けること。
	【禁忌】 Brilique の有効成分、又は「組成」の項に記載する添加物に対する過敏症の既往歴を有する患者。 ・ 活動性の病的出血を有する患者 ・ 頭蓋内出血の既往歴を有する患者 ・ 重度の肝障害を有する患者 ・ ケトコナゾール、クラリスロマイシン、nefazodone、リトナビル、アタザナビルなどの CYP3A4 の強力な阻害剤との併用により、チカグレロルへの曝露量が大きく増加する可能性があるため、併用は禁忌である 【警告及び使用上の注意】 <u>出血リスク</u> 出血のリスク増加が判明している患者に対してチカグレロルを使用する際は、アテローム血栓性イベントの予防の観点から、ベネフィットとのバランスをとること。臨床的に適応となる場合は、以下の患者群に対してチカグレロルを慎重に投与すること。 ・ （受傷後間もない状態、術後間もない状態、凝固障害、活動性出血、又は最近の胃腸出血等により）出血傾向にある患者。活動性の病的出血を有する患者、頭蓋内出血の病歴を有する患者、重度の肝障害を有する患者に対するチカグレロルの使用は禁忌である。	【禁忌】 <u>頭蓋内出血の既往</u> 頭蓋内出血（ICH）再発のリスクが高いため、ICH の既往を有する患者に本剤を投与しないこと。 <u>活動性出血</u> 消化性潰瘍、頭蓋内出血等活動性の病的出血を有する患者には本剤を投与しないこと。 <u>過敏症</u> チカグレロル又は本剤の成分に対し過敏症（血管浮腫等）を有する患者には本剤を投与しないこと。 【警告及び使用上の注意】 <u>出血の一般的リスク</u> BRILINTA 等の血小板機能を阻害する薬剤により、出血のリスクが増加する。 可能であれば BRILINTA を中止することなく出血に対処すること。本剤中止により、その後の心血管イベント発現リスクが増加する。 <u>アスピリン維持用量の併用</u> PLATO 試験では、BRILINTA と 100mg 超のアスピリン維持用量の併用により、BRILINTA の効果が減少した。したがって、アスピリンの初回負荷量を投与後、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。 <u>呼吸困難</u>

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	・ チカグレロル投与後 24 時間以内に、出血のリスク増加の可能性のある薬剤（非ステロイド性消炎薬 [NSAID]、経口抗凝固薬、線維素溶解薬等）を併用する患者。 チカグレロル投与患者における血小板輸血による止血ベネフィットに関するデータはないが、循環血液中のチカグレロルが輸血された血小板を阻害する可能性がある。チカグレロルと desmopressin の併用時にテンプレート出血時間が低下しなかったことから、desmopressin が出血イベントの管理に効果を示す可能性は低い。 抗線維素溶解療法（aminocaproic acid 又はトラネキサム酸）や遺伝子組換え因子 VIIa 療法が止血効果を増加させる可能性がある。出血の原因の特定及び止血後に、チカグレロルの投与再開が可能である。 <u>外科手術</u> 外科手術や新規薬剤投与開始の際は、チカグレロルを服用中であることを、医師や歯科医師に事前に連絡するよう、患者に対して指導すること。 PLATO 試験では、CABG 実施患者は、外科手術の 1 日前に投与を中止した場合、クロピドグレルと比べてチカグレロルでは出血が多かったが、外科手術の 2 日以上前に投与を中止した場合は、major bleeding の発現率はクロピドグレルと同程度であった。選択的外科手術を予定しており抗血小板作用を避けたい場合は、外科手術の 7 日前にチカグレロルを中止すること。 <u>虚血性脳卒中の既往歴がある患者</u> 虚血性脳卒中の既往歴がある急性冠症候群患者に対しては、Brilique を最大 12 カ月まで投与することができる（PLATO 試験）。 PEGASUS 試験では、心筋梗塞の既往歴に加えて虚血性脳卒中の既往歴もある患者は組み入れておらず、データがないため、この	臨床試験において、BRILINTA 投与群の患者の約 14%で呼吸困難が発現した。呼吸困難は、通常軽度から中等度であり、投与継続中に回復することが多かったが、PLATO 試験では BRILINTA 投与群の 0.9%及びクロピドグレル群の 0.1%、並びに PEGASUS 試験では BRILINTA 60mg 投与群の 4.3%及びアスピリン単独投与群の 0.7%の患者が投与中止に至った。 PLATO 試験のサブスタディでは、199 例が呼吸困難の訴えの有無に関わらず肺機能検査を受けた。1 カ月後、又は 6 カ月以上の長期投与後の評価では、肺機能に副作用の徴候は認められなかった。 呼吸困難が新たに発症、遷延もしくは悪化し、呼吸困難と本剤の因果関係が認められ、特に治療を必要としない場合、可能であれば本剤は中断せず投与を継続すること。忍容できない呼吸困難により BRILINTA の投与を中止する必要がある場合、他の抗血小板薬の処方を検討すること。 <u>本剤の中止</u> 本剤中止により、心筋梗塞、脳卒中及び死亡のリスクが増加する。本剤を一時的に中止する必要がある場合（出血の処置、又は重大な手術等）、できるだけ早く投与を再開すること。可能であれば、出血リスクが高い手術の 5 日前に BRILINTA を中止すること。止血後できるだけ速やかに、本剤を再開すること。 <u>重度肝障害</u> 重度肝障害の患者での BRILINTA の使用を避けること。重度肝障害ではチカグレロルの血清中濃度が上昇する可能性が高い。重度肝障害患者での本剤の試験は実施されていない

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	ような患者での 1 年を超える投与は推奨されない。 <u>肝障害</u> 重度の肝障害を有する患者に対するチカグレロルの使用は禁忌である。中等度の肝障害を有する患者ではチカグレロルの使用経験が限られていることから、このような患者にチカグレロルを投与する際は注意すること。 <u>徐脈のリスクがある患者</u> 初期の臨床試験で、大部分が無症候性であるが心室性停止が認められたことから、徐脈のリスクが増加した患者（ペースメーカーを装着していない洞不全症候群患者、II 度又は III 度の AV ブロック、又は徐脈関連の失神等）をチカグレロルの安全性及び有効性を評価する主要な試験から除外した。このため、臨床経験が限られていることから、このような患者にはチカグレロルを慎重に使用すること。 また、チカグレロルを徐脈の誘発が認められている薬剤と併用する場合は慎重に投与すること。ただし、PLATO 試験では、チカグレロルと徐脈の誘発が認められている薬剤（β 遮断薬 96%、カルシウムチャンネル遮断薬 [ジルチアゼム及びベラパミル] 33%、及びジゴキシン 4%）の併用後に、臨床的に重大な副作用のエビデンスは認められなかった。 PLATO 試験のホルター心電図に関するサブ解析では、ACS 急性期に、クロピドグレル群と比べて、チカグレロル群では、3 秒以上の心室停止が認められた患者が多かった。チカグレロル群でホルター心電図が検出した心室停止は、ACS 急性期では試験集団全体よりも、慢性心不全（CHF）患者で高かったが、これはチカグレロル投与 1 カ月時のデータではなく、又、クロピドグレルとの比較データではない。この患者集団では、この不均衡に伴う臨床的に有害な影響（失神やペースメーカー挿入など）は認められなかった。	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	<u>呼吸困難</u> チカグレロル投与患者で呼吸困難が報告されている。通常は軽度から中程度であり、投与中止の必要なく消失する。喘息／慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者は、チカグレロルの投与に伴い呼吸困難を発現する絶対リスク増加の可能性がある。喘息や COPD の病歴を有する患者に使用する際はチカグレロルを慎重に投与すること。その機序は解明されていない。患者から呼吸困難の新規発現、遷延、又は悪化の報告があった場合は詳細に調査し、忍容できない場合は、チカグレロルの投与を中止すること。 <u>クレアチニン上昇</u> チカグレロルの投与中にクレアチニン値が上昇する場合がある。その機序は解明されていない。通常の診療に従い、腎機能を検査すること。急性冠症候群患者では、チカグレロル投与開始 1 カ月後にも腎機能を検査することが望ましい。特に 75 歳以上の患者、中等度／重度の腎障害を有する患者、及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）併用中の患者には特に注意を払うこと。 <u>尿酸増加</u> チカグレロル投与中に高尿酸血症が発現する場合がある。高尿酸血症又は痛風性関節炎の病歴を有する患者にチカグレロルを投与する際は注意すること。予防策として、尿酸腎症を有する患者へのチカグレロル投与は推奨されない。 <u>その他</u> PLATO 試験で認められた、アスピリン維持用量と（クロピドグレルと比較した）チカグレロルの相対的有効性の関連性に基づき、Brilique と 300 mg を超える高用量のアスピリン維持用量の併用は推奨されない。 <u>投与の早期中止</u> Brilique を含む抗血小板療法を早期に中止した場合、基礎疾患を原因とする心血管死又は心筋梗塞のリスクが高まるおそれがある。	

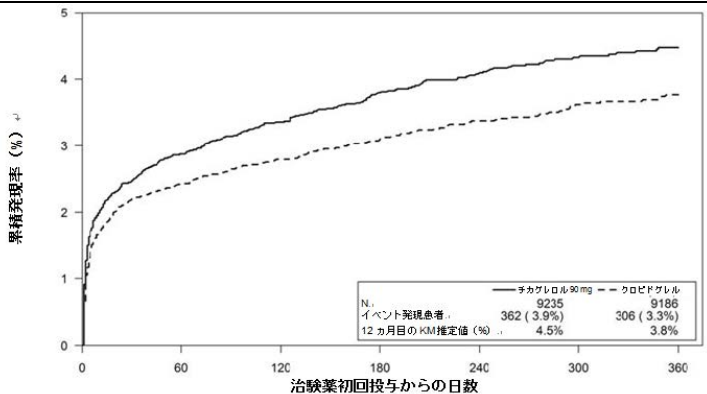
表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国								
	る。 よって、投与の早期中止は避けるべきである。									
	【副作用】 <u>安全性プロファイルの要約</u> 大規模第 III 相アウトカム試験 2 試験（PLATO 試験及び PEGASUS 試験）において、39,000 例以上の患者を対象にチカグレロルの安全性を評価した。 PLATO 試験での有害事象による中止率は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群よりも高かった（7.4% vs. 5.4%）。PEGASUS 試験での有害事象による中止率は、チカグレロル群の方がアスピリン単独群よりも高かった（チカグレロル+アスピリン群 16.1% vs アスピリン単独群 8.5%）。チカグレロル投与患者で多く報告された副作用は、出血及び呼吸困難であった。 <u>副作用の概要を示す一覧表</u> チカグレロルの試験で確認されている、又は市販後の使用で報告されている副作用を以下に示す。 副作用は、MedDRA 器管別大分類（SOC）で分類している。さらに、SOC 内の副作用を頻度別に分類している。頻度分類を下記の形式で示す。非常に高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100 to <1/10）、低頻度（≥1/1,000 to <1/100）、まれ（≥1/10,000 to <1/1,000）、非常にまれ（<1/10,000）、不明（入手データからは推定不可能） 表 1 有害事象（頻度及び MedDRA SOC で分類） <table><tr><th>器管別大分類</th><th>非常に高頻度</th><th>高頻度</th><th>低頻度</th></tr><tr><td>良性、悪性および</td><td></td><td></td><td>腫瘍出血^a</td></tr></table>	器管別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度	良性、悪性および			腫瘍出血 ^a	【副作用】 以下の副作用が本添付文書で注意喚起されている。 出血 呼吸困難 臨床試験経験 臨床試験は幅広く異なる条件によって実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用頻度は、別の薬剤の臨床試験での頻度と直接比較することはできず、また、実医療において観察される頻度を反映するものではない。 本剤を 1 年以上投与された 13000 例以上を含む 27000 例以上の患者について、本剤の安全性を評価している。 <i>PLATO 試験（ACS を対象とした血栓イベントのリスク低下）における出血</i> 非 CABG Major bleeding イベントが最初に認められるまでの時間を図 1 に示す。 図 1 PLATO 定義による非 CABG Major bleeding イベントが最初に認められるまでの時間の Kaplan-Meier 推定値（PLATO 試験）
器管別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度							
良性、悪性および			腫瘍出血 ^a							

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州				米国	
	び詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
	血液およびリンパ系障害	血液障害 ^b				
	免疫系障害			血管浮腫を含む過敏症 ^c		
	代謝および栄養障害	高尿酸血症 ^d	痛風/痛風性関節炎			
	精神障害			錯乱		
	神経系障害		浮動性めまい、失神、頭痛	頭蓋内出血		
	眼障害			眼出血 ^e		
	耳および迷路障害		回転性めまい	耳出血		
	血管障害		低血圧			
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	呼吸器系出血 ^f			
	胃腸障害		胃腸出血 ^g 、下痢、悪心、消化不良、便秘	後腹膜出血		
	皮膚および皮下組織障害		皮下出血、皮膚出血 ^h 、発疹、			

分母の患者数	
チカグレロル 90 mg, 9235	7563
クロピドグレル, 9186	7648
	7170
	6900
	5428
	4022
	3858

チカグレロル 90 mg	9235
クロピドグレル	9186
イベント発現患者数	362 (3.9%)
12 カ月目の KM 推定値 (%)	4.5%
	306 (3.3%)
	3.8%

PLATO 試験における出血の発現頻度を表 1 及び 2 にまとめる。非 CABG Major bleeding イベントの約半数は、投与開始から 30 日以内に認められている。

表 1 -非 CABG 関連出血（PLATO 試験）

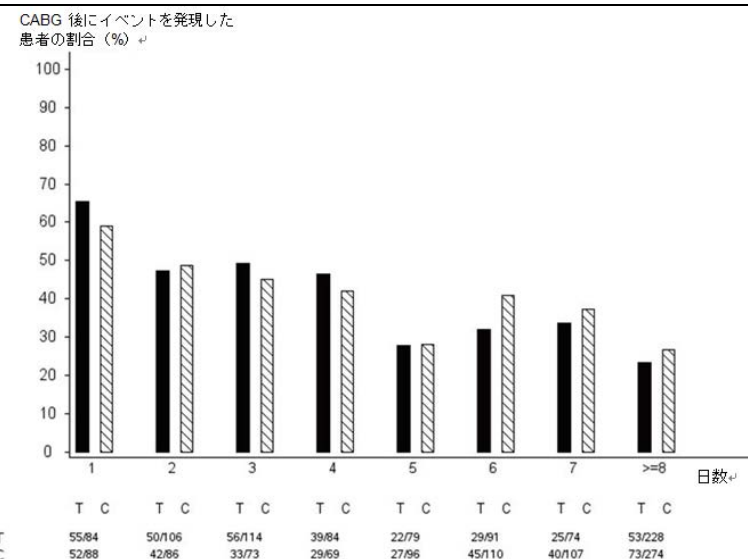
	BRILINTA* N=9235	クロピドグレル N=9186
	イベント発現患者数 (%)	イベント発現患者数 (%)
PLATO 定義による Major+minor	713 (7.7)	567 (6.2)
Major	362 (3.9)	306 (3.3)
致死的/生命を脅かす	171 (1.9)	151 (1.6)
致死的出血	15 (0.2)	16 (0.2)
頭蓋内出血（致死的/生命を脅かす）	26 (0.3)	15 (0.2)

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州				米国
			そう痒症		PLATO 定義 による「 Minor bleeding 」：止血又は出血の治療のために医学的処置が必要となるもの。 PLATO 定義 による「 Major bleeding 」：以下のいずれかに該当するもの：致死性出血、頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心膜内出血、出血による血液量減少性ショック又は重度低血圧で処置を要するもの、著しい障害をもたらすもの（永久視力喪失を伴う眼内出血等）、3 g/dL を超えるヘモグロビン（Hb）の低下〔又は9%を超えるヘマトクリット（Hct）の低下〕を伴う出血、2 単位以上の輸血を要する出血。 PLATO 定義 による「 Major bleeding - 致死性/生命を脅かすもの 」：上述したいずれかの Major bleeding で 5 g/dL を超える Hb の低下（又は 15%以上の Hct の低下）又は 4 単位以上の輸血を伴うもの。 致死性出血 ：7 日以内に直接死亡に至った出血イベント。 * 90 mg 1 日 2 回 クロピドグレルに対し、BRILINTA でベースラインの人口統計学的要因による出血の相対リスクに変化はなかった。 PLATO 試験では、1584 例に CABG 術が実施された。そのうち出血が認められた症例の割合を図 2 及び表 2 に示す。 図 2 - 「Major bleeding - 致死性/生命を脅かすもの」 CABG 関連出血：治験薬の最終投与から CABG 処置までの日数（PLATO 試験）
	筋骨格系および結合組織障害			筋肉出血 ⁱ	
	腎および尿路障害		尿路出血 ^j		
	生殖系および乳房障害			生殖器系出血 ^k	
	臨床検査		血中クレアチニン増加 ^d		
	傷害、中毒および処置合併症		処置後出血、外傷性出血 ^l		
	a 膀胱癌、胃癌、結腸癌からの出血等 b 内出血発生の増加傾向、特発性血腫、出血性素因等 c 市販後経験で特定 d 臨床検査所見に基づく発現頻度（ベースライン時の基準値範囲内又は未満から基準値上限を超える尿酸値の増加、ベースラインから 50%を超えるクレアチニンの増加）であり、有害事象報告頻度そのまではない。 e 結膜出血、網膜出血、眼内出血等 f 鼻出血、咯血等 g 歯肉出血、直腸出血、出血性胃潰瘍等 h 斑状出血、皮膚出血、点状出血等 i 出血性関節症、筋肉内出血等 j 血尿、出血性膀胱炎等 k 腔出血、血精液症、閉経後出血等 l 挫傷、外傷性血腫、外傷性出血等				
	特記すべき副作用				

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
出血		
PLATO 試験における出血所見		
PLATO 試験での出血の発現率の全般的転帰を表 2 に示す。		
表 2 全出血イベントの解析、12 カ月時点のカプラン・マイヤー推定値 (PLATO 試験)		
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 N=9235	クロピドグレル N=9186
		P 値*
PLATO 試験の定義による Total Major bleeding	11.6	11.2
PLATO 試験の定義による致命的/生命を脅かす Major bleeding	5.8	5.8
CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding	4.5	3.8
処置に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding	3.1	2.3
PLATO 試験の定義による Total Major + Minor bleeding	16.1	14.6
処置に関連しない PLATO 試験の定義による Major + Minor bleeding	5.9	4.3
TIMI 分類による Major bleeding	7.9	7.7
TIMI 分類による Major + Minor bleeding	11.4	10.9
出血の分類：		
致命的/生命を脅かす Major Bleeding: ヘモグロビン値の 50 g/L 超の低下を示す、又は赤血球 4 単位以上の輸血を要する臨床上明らかな		



X 軸は治験薬の最終投与から CABG 処置までの日数を表す。

PLATO 試験の治験実施計画書では、CABG 又はその他の大手術前に、盲検を解除せずに治験薬を中断する処置が推奨されていた。手術が待機手術又は非緊急手術の場合、治験薬を以下に示すとおりに一時的に中断した。各治験実施医療機関の実施基準で手術前に抗血小板作用を消失させることが認められている場合、カプセル（盲検化したクロピドグレル）の場合は手術前 5 日間、錠剤（盲検化したチカグレロル）の場合には手術前 24 時間以上 72 時間以下の範囲で投与を中断した。各治験実施医療機関の実施基準で、抗血小板作用の消失を待たずに手術を行うことが規定されている場合、カプセル及び錠剤は手術前 24 時間にわたり中断し、アプロチニン又は他の止血剤の使用を認めた。各治験実施医療機関の実施基準で、手術実施可否の判定に IPA モニタリングを

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国															
	出血；頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心膜内出血；血液量減少性ショック又は降圧剤、又は外科手術を要する重度の低血圧を伴う出血 その他の Major Bleeding: ヘモグロビン値の 30～50 g/L の低下を示す、又は赤血球 2～3 単位の輸血を要する、臨床上明らかな出血；又は重大な身体障害を伴う出血 Minor Bleeding: 出血の止血又は治療に医学的介入が必要 TIMI 分類による Major Bleeding : ヘモグロビン値の 50 g/L 超の低下を示す臨床上明らかな出血、又は頭蓋内出血 TIMI 分類による Minor Bleeding : ヘモグロビン値の 30～50 g/L の低下を示す臨床上明らかな出血 *治療のみを説明変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した p 値 PLATO 試験の定義による致死的/生命を脅かす Major bleeding、PLATO 試験の定義による Total Major bleeding、TIMI 分類による Major bleeding、及び TIMI 分類による Minor bleeding の各発現率には、チカグレロルとクロピドグレルの違いは認められなかった（表 2）。ただし、PLATO 試験の定義による Major + Minor bleeding は、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群が多かった。PLATO 試験では致死的な出血は少数であり、死亡例はチカグレロル群が 20 例（0.2%）、クロピドグレル群が 23 例（0.3%）であった。 年齢、性別、体重、人種、地理的地域、合併症、併用療法、脳卒中や一過性脳虚血発作を含む病歴はいずれも、PLATO試験で定義する Major bleeding 全般、及び、処置に関連しない Major bleeding の予測因子ではなかった。出血のサブセットに関して、リスクを示すグループは特定されなかった。	使用することが規定されている場合、カプセル及び錠剤とも同一時間にわたり中断した後に、通常のモニタリング手順を行った。 T：チカグレロル、C：クロピドグレル。 表 2-CABG 関連出血（PLATO 試験） <table> <tr> <th></th><th>BRILINTA* N=770</th><th>クロピドグレル N=814</th></tr> <tr> <th></th><th>イベント発現患者数（%）</th><th>イベント発現患者数（%）</th></tr> <tr> <td>PLATO 定義による「Total Major」</td><td>626 (81.3)</td><td>666 (81.8)</td></tr> <tr> <td>致死的/生命を脅かす</td><td>337 (43.8)</td><td>350 (43.0)</td></tr> <tr> <td>致死的出血</td><td>6 (0.8)</td><td>7 (0.9)</td></tr> </table> PLATO 定義による「Major bleeding」：以下のいずれかに該当するもの：致死的出血、頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心膜内出血、出血による血液量減少性ショック又は重度低血圧で処置を要するもの、著しい障害をもたらすもの（永久視力喪失を伴う眼内出血等）、3 g/dL を超えるヘモグロビン（Hb）の低下〔又は 9%を超えるヘマトクリット（Hct）の低下〕を伴う出血、2 単位以上の輸血を要する出血。 PLATO 定義による「Major bleeding - 致死的/生命を脅かすもの」：上述したいずれかの Major bleeding で、5 g/dL を超える Hb の低下（又は 15%を超える Hct の低下）又は 4 単位以上の輸血を伴うもの。 * 90 mg 1 日 2 回 CABG の 5 日前に抗血小板療法を中止した場合、Major bleeding は BRILINTA 投与群の 75%、クロピドグレル投与群の 79%で認		BRILINTA* N=770	クロピドグレル N=814		イベント発現患者数（%）	イベント発現患者数（%）	PLATO 定義による「Total Major」	626 (81.3)	666 (81.8)	致死的/生命を脅かす	337 (43.8)	350 (43.0)	致死的出血	6 (0.8)	7 (0.9)
	BRILINTA* N=770	クロピドグレル N=814															
	イベント発現患者数（%）	イベント発現患者数（%）															
PLATO 定義による「Total Major」	626 (81.3)	666 (81.8)															
致死的/生命を脅かす	337 (43.8)	350 (43.0)															
致死的出血	6 (0.8)	7 (0.9)															

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国																						
	CABG 関連の出血：PLATO 試験では、冠動脈バイパス移植（CABG）術を実施した 1584 例（コホートの 12%）の 42%に、PLATO 試験で定義する致死性的/生命を脅かす Major bleeding が認められ、両投与群の差は認められなかった。CABG に関連する出血による死亡例は各群 6 例であった。 CABGに関連しない出血、及び処置に関連しない出血：CABGに関連しないPLATO試験で定義する致死性的/生命を脅かすMajor bleedingは、チカグレロルとクロピドグレルの差は認められなかったが、PLATOで定義するTotal Major bleeding、TIMIで定義するMajor bleeding、TIMIで定義するMajor bleeding + Minor Bleedingはチカグレロル群が多かった。同様に、処置に関連する出血例を全て除いた場合、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群に出血が多く発現した。処置に関連しない出血による投与中止は、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群が多かった（チカグレロル群2.9%、クロピドグレル群1.2%、$p<0.001$）。 頭蓋内出血：処置に関連しない頭蓋内出血はチカグレロル群がクロピドグレル群よりも多く（チカグレロル群 26 例に出血が 27 件発現、0.3%；クロピドグレル群に出血が 14 件発現、0.2%）、チカグレロル群の 11 例、クロピドグレル群の 1 例が出血により死亡した。出血による死亡全体に 2 群間の差は認められなかった。 PEGASUS試験での出血所見 PEGASUS試験における出血イベントの全般的転帰を表3に示す。 表 3 全出血イベントの解析、36 カ月時点のカプラン・マイヤー推定値（PEGASUS 試験）	められている。 PLATO 試験におけるその他の副作用 PLATO 試験において 4%以上の発現率で認められた副作用を表 3 に示す。 表 3-いずれかの投与群の 4%以上で報告され、BRILINTA 投与群の方が高頻度であった非出血性副作用を報告した患者の割合（PLATO 試験） <table><tr><th></th><th>BRILINTA* N=9235</th><th>クロピドグレル N=9186</th></tr><tr><td>呼吸困難</td><td>13.8</td><td>7.8</td></tr><tr><td>めまい</td><td>4.5</td><td>3.9</td></tr><tr><td>悪心</td><td>4.3</td><td>3.8</td></tr></table> * 90 mg 1 日 2 回 PEGASUS 試験（心筋梗塞の既往歴がある患者での二次予防）における出血 PEGASUS 試験での出血イベントの全般的転帰を表 4 に示す。 表 4 - 出血イベント（PEGASUS 試験） <table><tr><th></th><th colspan="2">BRILINTA* + アスピリン N=6958</th><th colspan="2">アスピリン単独 N=6996</th></tr><tr><td></td><td>イベント発 現患者数 (%)</td><td>イ ベ ン ト (件) 100 患者- 年</td><td>イ ベ ン ト 発 現患者数 (%)</td><td>イ ベ ン ト (件) 100 患者- 年</td></tr></table>		BRILINTA* N=9235	クロピドグレル N=9186	呼吸困難	13.8	7.8	めまい	4.5	3.9	悪心	4.3	3.8		BRILINTA* + アスピリン N=6958		アスピリン単独 N=6996			イベント発 現患者数 (%)	イ ベ ン ト (件) 100 患者- 年	イ ベ ン ト 発 現患者数 (%)	イ ベ ン ト (件) 100 患者- 年
	BRILINTA* N=9235	クロピドグレル N=9186																						
呼吸困難	13.8	7.8																						
めまい	4.5	3.9																						
悪心	4.3	3.8																						
	BRILINTA* + アスピリン N=6958		アスピリン単独 N=6996																					
	イベント発 現患者数 (%)	イ ベ ン ト (件) 100 患者- 年	イ ベ ン ト 発 現患者数 (%)	イ ベ ン ト (件) 100 患者- 年																				

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州					米国				
		チカグレロル 60 mg 1 日 2 回＋ アスピリン N= 6958		アスピ リン 単独 N=6996		TIMI 分類による Major	115 (1.7)	0.78	54 (0.8)	0.34
						致死性出血	11 (0.2)	0.08	12 (0.2)	0.08
						頭蓋内出血	28 (0.4)	0.19	23 (0.3)	0.14
	安全性評価項目	KM%	HR (95% CI)	KM%	P 値	TIMI 定義による Major 又は Minor	168 (2.4)	1.15	72 (1.0)	0.45
	TIMI の定義による出血分類					TIMI 分類による Major bleeding : 致死性出血、又はあらゆる頭蓋内出血、又は 5 g/dL 以上のヘモグロビン (Hgb) 低下若しくは 15%のヘマトクリット (Hct) 低下を伴う出血の臨床的に明らかな徴候。				
	TIMI の定義による Major bleeding	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001	致死性出血 : 7 日以内に直接死亡に至った出血イベント。				
	致死性出血	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000	TIMI 分類による Minor bleeding : 3-5 g/dL のヘモグロビンの低下を示す臨床的に明らかな出血。				
	頭蓋内出血	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130	* 60 mg 1 日 2 回				
	TIMI の定義によるその他の Major bleeding	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001	あらかじめ規定した様々なサブグループ (年齢、性別、体重、人種、地理的地域、合併症、併用療法、ステント、病歴等) を通して、TIMI Major bleeding 及び TIMI Major bleeding 又は Minor bleeding イベントのアスピリン単独に対する BRILINTA 60 mg の出血プロファイルは一貫していた。				
	TIMI 定義による Major 又は Minor bleeding	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001	PEGASUS 試験におけるその他の副作用				
	TIMI の定義による Major 又は Minor 又は医学的処置を要する bleeding	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001	PEGASUS 試験において 3%以上の発現率で認められた副作用を表 5 に示す。				
	PLATO 試験の定義による出血分類					表 5 - チカグレロル 60 mg 投与群の 3.0%超で報告された非出血性副作用 (PEGASUS 試験)				
	PLATO 試験の定義による Major bleeding	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001					
	PLATO 試験の定義による致死性/生命を脅かす Major bleeding	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001					
	PLATO 試験の定義によるその他の Major bleeding	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001					
	PLATO 試験の定義による Major	15.2	2.71	6.2	<0.0001					

	BRILINTA* + アスピリン N=6958	アスピリン単独 N=6996
呼吸困難	14.2	5.5

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州					米国		
	+ Minor bleeding		(2.40, 3.08)			めまい	4.5	4.1
	出血の定義					下痢	3.3	2.5
	TIMI の定義による Major bleeding：致死的な出血、頭蓋内出血又は臨床的に顕著な徴候を有する出血で、50 g/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%のヘマトクリット減少）を伴うもの 致死性的出血：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：頭蓋内出血 TIMI の定義によるその他の Major bleeding：非致死性的で頭蓋内出血以外の Major bleeding TIMI 定義による Minor bleeding：30～50 g/L のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血 TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding：処置を要する、入院に至る又は評価を要するもの PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding：致死的な出血、頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心嚢内出血、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出血、50 g/L を超えるヘモグロビン減少又は4単位以上の輸血を伴う臨床的に明らかな出血 PLATO 試験の定義によるその他の Major bleeding：重大な障害、又は30～50 g/L のヘモグロビン減少又は2～3単位の輸血を伴う臨床的に明らかな出血 PLATO 試験の定義による Minor bleeding：止血又は治療を要するもの PEGASUS試験では、アスピリン単独群に比べてチカグレロル 60 mg 1日2回群でTIMIの定義によるMajor bleedingの発現率が高かった。チカグレロル群の出血リスクは、致死性的出血ではアスピリン単独群と比べて増加はなく、頭蓋内出血ではアスピリン単独群と比べてわずかに増加していた。PEGASUS試験では、致死性的出血イベントはほとんどなく、チカグレロル60 mg群で11件（0.3%）及びアスピリン単独群で12件（0.3%）であった。チカ					*60 mg 1 日 2 回 <u>徐脈</u> ホルター心電図によるサブスタディが PLATO 試験の約 3000 例について行われたが、R-R 間隔延長は、急性期ではクロピドグレル群（3.5%）よりも BRILINTA 群（6.0%）で多くの被験者に認められ、1 カ月後には BRILINTA 群で 2.2%、クロピドグレル群で 1.6%であった。PLATO 試験及び PEGASUS 試験では、徐脈イベントのリスクが高い被験者は除外された（すなわち、洞不全症候群、II 度又は III 度の房室ブロック、又は徐脈関連の失神があり、ペースメーカーを装着していない患者）。PLATO 試験では、失神、失神寸前の状態、意識消失が、BRILINTA 90 mg 投与群で 1.7%、クロピドグレル投与群で 1.5%に報告されている。PEGASUS 試験では、失神が BRILINTA 60 mg 投与群で 1.2%、アスピリン単独投与群で 0.9%に報告されている。 <u>臨床検査値異常</u> 血清尿酸： PLATO 試験において、血清尿酸値のベースラインからの上昇は、BRILINTA90 mg 投与群で約 0.6mg/dL、クロピドグレル投与群で約 0.2mg/dL であった。試験治療中止から 30 日間でその差は消失した。PLATO 試験では、治療群間で痛風の報告に差はなかった（各群 0.6%）。 PEGASUS 試験において、血清尿酸値のベースラインからの上昇は BRILINTA 60 mg 投与群で約 0.2 mg/dL であり、アスピリン単独投与群では上昇が認められなかった。BRILINTA 投与群の方がアスピリン単独投与群に比べて痛風を発現する患者が多かった		

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	グレロル60 mg群でみられたTIMIの定義によるMajor bleedingの発現リスクの増加は、主にその他のTIMIの定義によるMajor bleedingに分類されるもの、特に器官別大分類の胃腸障害に分類されるイベントの増加が顕著であったことによるものであった。 TIMIの定義によるMajor bleeding又はMinor bleeding、PLATO試験の定義によるMajor bleeding及びPLATO試験の定義によるMajor又はMinor bleedingについても、TIMIの定義によるMajor bleedingと同様の出血発現率の増加が認められた（表3参照）。出血による投与中止率は、アスピリン単独群（1.5%）に比べチカグレロル60 mg群（6.2%）で多かった。これらの出血のほとんどは、鼻出血、挫傷及び血腫等で重症度が低かった（TIMIの定義による医学的処置を要するbleedingに分類）。 TIMIの定義によるMajor bleeding、TIMIの定義によるMinor又はMajor bleeding及びPLATO試験の定義によるMajor bleedingの出血プロファイルについてサブグループ解析を実施した結果（年齢、性別、体重、人種、地理的地域、併存疾患、併用治療及び既往歴）、チカグレロル60 mg群の出血プロファイルは、すべての所定サブグループで一貫していた。 頭蓋内出血：自然発症の頭蓋内出血の発現率は、チカグレロル60 mg群とアスピリン単独群で同程度であった（両群とも13例〔0.2%〕）。外傷性及び処置に関連する頭蓋内出血の発現は、アスピリン単独群（10例〔0.1%〕）に比べてチカグレロル60 mg群（15例〔0.2%〕）でわずかに多かった。致死的な頭蓋内出血は、チカグレロル60 mg群で6件、アスピリン単独群で5件であった。治験対象集団でみられる重大な合併症及び心血管リスクを鑑みると、両群共に頭蓋内出血の発現率は低かった。 <u>呼吸困難</u> Brilique 投与患者から呼吸困難、息切れ感が報告されている。PLATO 試験では、呼吸困難に関連する有害事象（呼吸困難、安	（それぞれ 1.5%及び 1.1%）。平均血清中尿酸濃度は、投与中止後に低下した。 血清クレアチニン： PLATO 試験では、50%超の血清クレアチニン値上昇が、BRILINTA 90 mg 投与群で 7.4%、クロビドグレル投与群で 5.9%の被験者に認められた。これらの上昇は投与継続により進行することではなく、継続とともに改善する場合も多かった。投与中に最大値の上昇が認められた被験者においても、投与中止時には可逆的な改善が認められた。PLATO 試験の実薬群では、急性腎不全、慢性腎不全、中毒性腎症、乏尿等の腎に関連する重篤な有害事象について、差は認められなかった。 PEGASUS 試験では、50%超の血清クレアチニン濃度上昇がBRILINTA 60 mg 投与群で 4%に認められ、アスピリン単独投与群も同様であった。腎に関連する有害事象の頻度は、年齢及びベースライン時の腎機能にかかわらず、チカグレロル投与群及びアスピリン単独投与群とも同様であった。

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、夜間呼吸困難）は、チカグレロル投与患者の 13.8%、クロピドグレル投与患者の 7.8%で報告された。チカグレロル投与患者の 2.2%、クロピドグレル投与患者の 0.6%は、治験責任医師が呼吸困難は PLATO 試験の治験薬と因果関係があると判断した。このうち重篤例はわずかであった（チカグレロル群 0.14%、クロピドグレル群 0.02%）。呼吸困難の報告症状は大部分が軽度から中等度であり、投与開始初期に単回の発現として報告された。 クロピドグレルと比べて、喘息/COPD 患者へのチカグレロル投与は、非重篤の呼吸困難（チカグレロル群 3.29%、クロピドグレル群 0.53%）及び重篤な呼吸困難（チカグレロル群 0.38%、クロピドグレル群 0.00%）発現のリスク増加因子と考えられた。絶対的には、このリスクは PLATO 試験の患者集団全体よりも高かった。喘息や COPD の病歴を有する患者にチカグレロルを使用する際は慎重に投与すること。 約 30%が発現後 7 日以内に回復した。PLATO 試験にはベースライン時にうっ血性心不全、COPD、又は喘息を有する患者が参加した。このような患者や高齢者では、呼吸困難の報告が多くなる可能性が高い。呼吸困難による治験薬の中止は、クロピドグレル群が 0.1%であったのに比べて、Brilique 群は 0.9%であった。Brilique で呼吸困難の発現率が高いのは、心疾患や肺疾患の新規発現又は悪化に関連するものではない。Brilique は肺機能検査に影響を及ぼさない。 PEGASUS 試験では、呼吸困難は、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与患者の 14.2%、アスピリン単独投与患者の 5.5%で報告された。PLATO 試験と同様に、報告された呼吸困難は大部分が軽度から中等度であった。呼吸困難報告例は、年齢が高く、ベースラ	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	イン時に呼吸困難、COPD 又は喘息を有していた割合が高い傾向がみられた。 <u>臨床検査</u> 尿酸値上昇：PLATO 試験では、血清尿酸濃度の正常値上限を超える上昇は、クロピドグレル群の 13%に比べて、チカグレロル群は 22%であった。PEGASUS 試験では、血清尿酸濃度の正常値上限を超える上昇は、チカグレロル 90 mg 群 9.1%、チカグレロル 60 mg 群 8.8%及びプラセボ群 5.5%であった。PLATO 試験における平均血清尿酸濃度は、クロピドグレル群が約 7.5%上昇したのに比べてチカグレロル群は約 15%上昇し、投与中止後の濃度は、チカグレロル群が約 7%低下したが、クロピドグレル群では低下が認められなかった。PEGASUS 試験における平均血清尿酸濃度は、プラセボ群では 1.5%減少したのに対し、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群ではそれぞれ 6.3%及び 5.6%可逆的に増加した。PLATO 試験での痛風性関節炎の発現率は、チカグレロル群 0.2%、クロピドグレル群 0.1%であった。PEGASUS 試験での痛風性関節炎の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 1.6%、チカグレロル 60 mg 群 1.5%及びプラセボ群 1.1%であった。 <u>副作用と疑われる事象の報告</u> 承認後に本剤の副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続評価が可能となる。医療従事者は、添付資料 V に示す国の報告システムを通じて、副作用と疑われるすべての事象を報告すること。	

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	【薬物相互作用】 チカグレロルは主に CYP3A4 の基質であり、CYP3A4 の弱い阻害剤である。チカグレロルは P-糖蛋白質 (P-gp) の基質であり弱い阻害剤でもあり、P-糖蛋白質基質の曝露量を増加させる可能性がある。 チカグレロルに対する他の薬剤の作用 <u>CYP3A4 により代謝する薬剤</u> <u>CYP3A4 阻害剤</u> ・ CYP3A4 の強力な阻害剤： ケトコナゾールとチカグレロルの併用により、チカグレロルの Cmax が 2.4 倍、AUC が 7.3 倍増加した。活性代謝物では、Cmax が 89%、AUC が 56%低下した。その他の CYP3A4 の強力な阻害剤（クラリスロマイシン、nefazodone、リトナビル、及びアタザナビル等）が同様の作用を示すことが予想されることから、CYP3A4 の強力な阻害剤とチカグレロルとの併用は禁忌である。 ・ CYP3A4 の中程度の阻害剤： ジルチアゼムとチカグレロルの併用により、チカグレロルの Cmax が 69%、AUC が 2.7 倍増加した。活性代謝物は Cmax が 38%低下し、AUC には変化が認められなかった。チカグレロルのジルチアゼム血漿濃度への作用は認められなかった。その他の CYP3A4 の中等度の阻害剤（アンプレナビル、アプレピタント、エリスロマイシン、及びフルコナゾール等）の作用は同様であると予想され、チカグレロルとの併用が可能である。 <u>CYP3A4 誘発剤</u> リファンピシンとチカグレロルの併用により、チカグレロルの Cmax が 73%、AUC が 86%低下した。活性代謝物の Cmax には変化が認められず、AUC は 46%低下した。その他の CYP3A 誘発	【薬物相互作用】 <u>強力な CYP3A 阻害剤</u> 強力な CYP3A 阻害剤はチカグレロル曝露を大きく増加させるため、呼吸困難、出血及びその他の有害事象のリスクが増加する。強力な CYP3A 阻害剤との併用を避けること（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネファゾドン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、アタザナビル、テリスロマイシン）。 <u>強力な CYP3A 誘導剤</u> 強力な CYP3A 誘導剤はチカグレロル曝露を大きく減少させるため、チカグレロルの有効性が低下する。リファンピン、デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等の強力な CYP3A 誘導剤の併用は避けること。 <u>アスピリン</u> BRILINTA と 100mg を超えるアスピリン維持用量の併用により、BRILINTA の効果が減少した。 <u>シンバスタチン、ロバスタチン</u> BRILINTA 投与により、シンバスタチン及びロバスタチンの血清濃度が上昇するが、これはこれらの薬剤が CYP3A4 により代謝されるためである。シンバスタチン及びロバスタチンの用量は 40mg 以下にすること。 <u>ジゴキシン</u> BRILINTA は P-糖蛋白質トランスポーターを阻害するため、BRILINTA 投与開始時又は BRILINTA の投与に変更がある場合は、ジゴキシン値をモニターすること。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	剤（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）もチカグレロルの曝露量を低下させることが予想される。チカグレロルと CYP3A の強力な誘発剤の併用により、チカグレロルの曝露量と有効性が低下する可能性があることから、CYP3A の強力な誘発剤とチカグレロルとの併用は禁忌である。 シクロスポリン（P-糖蛋白質及び CYP3A 阻害剤） シクロスポリン（600 mg）とチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 2.3 倍、AUC が 2.8 倍に増加した。活性代謝物の AUC は、シクロスポリンとの併用により 32%増加し、C_{max} は 15%低下した。 P-糖蛋白質（P-gp）の強力な阻害剤であり CYP3A4 の中程度の阻害剤であるその他の有効成分（ベラパミル、キニジン等）とチカグレロルとの併用に関するデータは得られていない。併用が避けられない場合は慎重に併用すること。 その他 臨床薬理相互作用試験では、チカグレロル単剤投与と比較して、チカグレロルとヘパリン、エノキサパリン、及びアスピリン、又はデスマプレシンの併用によるチカグレロル又は活性代謝物の薬物動態への影響、又はアデノシン 2 リン酸（ADP）誘発性血小板凝集への影響は認められなかった。止血を変化させる薬剤とチカグレロルの併用が臨床的に適応となる場合は慎重に使用すること。 大量のグレープフルーツジュース（200 mL×3）を毎日摂取した後、チカグレロルの曝露量が 2 倍増加したが、この程度の増加は、ほとんどの患者にとって臨床的に重大ではないと考えられる。	

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	<u>他の薬剤へのチカグレロルの作用</u> <u>CYP3A4 により代謝する薬剤</u> ・ シンバスタチン：チカグレロルとシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの Cmax が 81%、AUC が 56%増加し、シンバスタチン酸の Cmax が 64%、及び AUC が 52%増加した。その中には 2～3 倍程度増加した事例があった。チカグレロルと投与量が 40 mg/日を超えるシンバスタチンの併用が、シンバスタチンの副作用の原因となる場合があるので、潜在的ベネフィットとの比較検討が必要である。シンバスタチンのチカグレロル血漿濃度への影響は認められなかった。チカグレロルが lovastatin へも同様の影響を示す可能性がある。チカグレロルと投与量 40 mg を超えるシンバスタチン又は lovastatin との併用は推奨されない。 ・ アトルバスタチン：アトルバスタチンとチカグレロルの併用により、アトルバスタチン酸の Cmax が 23%、AUC が 36%増加した。全てのアトルバスタチン酸代謝物で AUC 及び Cmax の同様の増加が認められた。この増加は臨床的に重要とは判断されない。 ・ CYP3A4 で代謝するその他のスタチンへの同様の影響は否定できない。PLATO 試験でチカグレロルを投与された患者は多種のスタチン剤を服用していたが、スタチンを投与中であった PLATO 試験コホートの 93%にはスタチンの安全性に伴う懸念は認められなかった。 チカグレロルは CYP3A4 の軽度な阻害剤である。チカグレロルと治療域が狭い CYP3A4 の基質（シザプリド、及び ergot alkaloids 等）の併用は推奨されない。チカグレロルにより、この種の併用薬の曝露量が増加する可能性がある。	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	<u>P-糖蛋白質（P-gp）の基質（ジゴキシシン、シクロスポリン等）</u> チカグレロルとの併用により、ジゴキシシンの Cmax が 75%、AUC が 28%増加した。チカグレロルの併用によりジゴキシシンの平均トラフ濃度が約 30%増加した。その中には最大 2 倍増加した事例があった。チカグレロル及び活性代謝物の Cmax 及び AUC はジゴキシシン併用の影響を受けなかった。このため、ジゴキシシンやシクロスポリンなどの治療域の狭い P-糖蛋白質依存性薬剤をチカグレロルと併用する際は、診察や臨床検査による適切な監視が推奨される。 シクロスポリンの血中濃度に対するチカグレロルの影響はなかった。その他の P-糖蛋白質の基質に対するチカグレロルの影響は検討していない。 <u>CYP2C9 により代謝する薬剤</u> チカグレロルとトルブタミドの併用により、両剤の血漿濃度に変化は認められなかったことから、チカグレロルは CYP2C9 阻害剤ではなく、ワルファリンやトルブタミドなどの薬剤の CYP2C9 による代謝を変化させる可能性が低いことが示唆される。 <u>経口避妊薬</u> チカグレロルとレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの併用により、エチニルエストラジオールの曝露量が約 20%増加したが、レボノルゲストレルの薬物動態に変化は認められなかった。レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールをチカグレロルと併用する際の、経口避妊薬の有効性への臨床的に関連する作用は予想されない。 <u>徐脈の原因となることが認められている薬剤</u> 大部分が無症候性ではあるが心室停止及び徐脈が認められたこと	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	から、チカグレロルを徐脈の原因となることが認められている薬剤と併用する際は慎重に投与すること。ただし、PLATO 試験では、徐脈の原因となることが認められている薬剤 1 剤以上と併用後（β 遮断剤 96%、カルシウムチャンネル遮断剤 [ジルチアゼム及びベラパミル] 33%、及びジゴキシン 4%）に、臨床的に重要な副作用のエビデンスは示されなかった。 <u>その他の併用療法</u> 臨床試験では、合併症に対してアスピリン、プロトンポンプ阻害剤、スタチン、β 遮断剤、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、及びアンジオテンシン受容体遮断剤を長期間チカグレロルと併用する場合が多く、また、ヘパリン、低分子量ヘパリン、及び静脈内 GpIIb/IIIa 阻害剤を短期間併用する場合は多かった。これらの薬剤との、臨床的に重大な有害な相互作用のエビデンスは認められていない。 チカグレロルとヘパリン、エノキサパリン、又はデスモプレシンの併用による、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、活性化凝固時間（ACT）、又は第 Xa 因子測定結果への影響は認められなかった。ただし、薬力学的相互作用の可能性があるため、チカグレロルと止血の変化が認められる薬剤を併用する際は慎重に投与すること。 SSRI（パロキセチン、セルトラリン、citalopram 等）に伴う皮膚出血異常が報告されていることから、SSRI をチカグレロルと併用する際には、出血リスクが増加する可能性があるため、注意が必要である。	

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	【妊婦及び授乳婦への投与】 <u>妊娠可能な女性</u> 妊娠可能な女性は、チカグレロル投与中は妊娠を避けるため、適切な避妊法を使用すること。 <u>妊娠</u> 妊娠中のチカグレロル使用に関するデータは殆どない。動物を対象とした試験では生殖毒性が示されている。妊娠中のチカグレロルの使用は推奨されない。 <u>授乳</u> 現在入手している動物を対象とした薬力学/毒性データでは、チカグレロル及びその活性代謝物の母乳への移行が示されている。新生児/幼児へのリスクは除外できない。授乳のベネフィット、及び母親への治療のベネフィットを考慮に入れて、授乳を中止するかチカグレロルを中止するかを選択しなければならない。 <u>受精</u> 動物ではチカグレロルの男性又は女性の受精への影響は認められていない。	【特定の集団での使用】 <u>妊婦</u> 胎児危険度分類 C： 妊婦において、適切で十分にコントロールされた BRILINTA 投与についての試験は行われていない。動物実験では、チカグレロルを体表面積に基づく最大推奨臨床用量（MHRD）の約 5～7 倍で母体に投与したところ、構造的異常が認められた。妊娠時には、予想される胎児へのリスクよりも治療により予想されるベネフィットが上回る場合にのみ本剤を使用すること。 生殖毒性試験では、器官形成期の妊娠ラットに、チカグレロルを 20-300mg/kg/日で投与した。20 mg/kg/日は、mg/m² ベースで 60kg のヒトにおける 90mg1 日 2 回の MRHD とほぼ同量であった。児の有害転帰は、300mg/kg/日（mg/m² ベースで MRHD の 16.5 倍）で生じ、肝葉及び肋骨の過剰、胸骨分節骨化不全、骨盤変位、胸骨分節奇形/不整が認められた。中用量の 100 mg/kg/日では、肝臓及び骨格の発達遅延がみられた。器官形成期の妊娠ウサギに、チカグレロルを 21-63mg/kg/日で投与した場合、63mg/kg/日（mg/m² ベースで MRHD の 6.8 倍）の母体最高投与量に曝露した胎児で、胆嚢発達遅延及び舌骨、恥骨、胸骨の骨化不全が認められた。 出生前/出生後研究では、妊娠後期と授乳期の妊娠ラットに、チカグレロルを 10-180mg/kg/日で投与した。児の死亡及び児の成長への影響が、180mg/kg/日（mg/m² ベースで MRHD の約 10 倍）で認められた。耳介の開展及び開眼の遅れ等、比較的軽度の影響が、10mg/kg 及び 60mg/kg（mg/m² ベースで MRHD の約 0.5 倍及び約 3.2 倍）で認められた。 <u>授乳婦</u> チカグレロル又はその活性代謝物がヒトの乳汁に移行するかどうかは不明である。チカグレロルはラットの乳汁に移行する。ヒトの乳汁には多くの薬剤が移行するため、また乳児に BRILINTA に

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
		よる重篤な副作用の可能性があるため、授乳の中止あるいは投与の中止を判断すること。 【小児への投与】 小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。 【高齢者への投与】 PLATO 及び PEGASUS 試験では、被験者の約半数が 65 歳以上、約 15%が 75 歳以上であった。高齢者と若年被験者間で、安全性又は有効性に全体的な差は認められていない。 【肝障害】 チカグレロルは肝臓で代謝されるため、肝機能障害では出血及びその他の有害事象のリスクが増加することがある。重度の肝障害者では本剤の使用を避けること。中等度の肝障害者での本剤の使用経験は限られているため、チカグレロルへの曝露が増加する可能性に注意して、本剤の投与のリスク及びベネフィットを考慮すること。軽度の肝障害者については、用量調整は不要である。 【腎機能障害】 腎機能障害者については、用量調整は不要である。透析を受けている患者については検討していない。
	【運転および機械操作能力への影響】 チカグレロルは、運転及び機械操作能力への影響は全くないか殆どない。 チカグレロル治療中に浮動性めまい及び錯乱が報告されているため、これらの症状を経験したことがある患者は、自動車運転又は機械操作時に注意が必要である。	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 2 ブリリント錠の主要国添付文書の概要

国名	欧州	米国
	【過量投与】 チカグレロルは単回投与の場合は最大 900 mg まで忍容性が良好である。単回投与用量漸増試験では、用量制限毒性として消化管毒性が認められた。過量投与時に発現する可能性がある、臨床的に重大なその他の副作用は、呼吸困難及び心室停止である。過量投与が発現した場合は、このような副作用が発現する可能性があるため、心電図モニタリングを考慮する。 チカグレロルの作用を無効にする解毒薬は現時点では不明であり、チカグレロルは透析により除去可能ではないと考えられる。過量投与に対して各国の標準治療に従うこと。チカグレロルを過量投与した場合に予測される作用は、血小板阻害に伴う出血リスクの延長である。出血が認められた場合は、適切な支持療法を実施すること。	【過量投与】 現時点では本剤の作用を減弱させる既知の治療はなく、透析によるチカグレロルの除去は有効ではない。過量投与に対する処置は、各国の標準的治療に準じること。出血は、過量投与の既知の薬理作用である。出血が認められた場合には、適切な対症療法を行うこと。 過量投与によるその他の影響として、消化器への影響（悪心、嘔吐、下痢）又は R-R 間隔延長の可能性はある。心電図によるモニタリングを行うこと。
改訂年月日	2016 年 2 月	2015 年 9 月

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BRILINTA safely and effectively. See full prescribing information for BRILINTA.

BRILINTA® (ticagrelor) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2011

WARNING: (A) BLEEDING RISK, and (B) ASPIRIN DOSE AND BRILINTA EFFECTIVENESS

See full prescribing information for complete boxed warning.
BLEEDING RISK

- BRILINTA, like other antiplatelet agents, can cause significant, sometimes fatal bleeding (5.1, 6.1).
- Do not use BRILINTA in patients with active pathological bleeding or a history of intracranial hemorrhage (4.1, 4.2).
- Do not start BRILINTA in patients undergoing urgent coronary artery bypass graft surgery (CABG) (5.1, 6.1).
- If possible, manage bleeding without discontinuing BRILINTA. Stopping BRILINTA increases the risk of subsequent cardiovascular events (5.4).

ASPIRIN DOSE AND BRILINTA EFFECTIVENESS

- Maintenance doses of aspirin above 100 mg reduce the effectiveness of BRILINTA and should be avoided (2.1, 5.2, 14.1).

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	09/2015
Dosage and Administration (2)	09/2015
Contraindications (4)	09/2015
Warnings and Precautions (5)	09/2015

INDICATIONS AND USAGE

BRILINTA is a P2Y₁₂ platelet inhibitor indicated to reduce the rate of cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke in patients with acute coronary syndrome (ACS) or a history of myocardial infarction (MI). For at least the first 12 months following ACS, it is superior to clopidogrel.

BRILINTA also reduces the rate of stent thrombosis in patients who have been stented for treatment of ACS. (1)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: (A) BLEEDING RISK, (B) ASPIRIN DOSE AND BRILINTA EFFECTIVENESS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosing
- 2.2 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 History of Intracranial Hemorrhage
- 4.2 Active Bleeding
- 4.3 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 General Risk of Bleeding
- 5.2 Concomitant Aspirin Maintenance Dose
- 5.3 Dyspnea
- 5.4 Discontinuation of BRILINTA
- 5.5 Severe Hepatic Impairment

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Strong CYP3A Inhibitors
- 7.2 Strong CYP3A Inducers
- 7.3 Aspirin
- 7.4 Simvastatin, Lovastatin

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Initiate treatment with 180 mg oral loading dose following an ACS event. Continue treatment with 90 mg twice daily during the first year after an ACS event. After one year, administer 60 mg twice daily. (2.1)
Use BRILINTA with a daily maintenance dose of aspirin of 75-100 mg. (2.1, 5.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 60 mg and 90 mg tablets (3)

CONTRAINDICATIONS

- History of intracranial hemorrhage (4.1)
- Active pathological bleeding (4.2)
- Hypersensitivity to ticagrelor or any component of the product (4.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Dyspnea was reported more frequently with BRILINTA than with control agents in clinical trials. Dyspnea resulting from BRILINTA is self-limiting. (5.3)
- Severe Hepatic Impairment: Likely increase in exposure to ticagrelor. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions are bleeding 12% and dyspnea 14%. (5.1, 5.3, 6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Avoid use with strong CYP3A inhibitors or CYP3A inducers. (7.1, 7.2)
- Patients receiving more than 40 mg per day of simvastatin or lovastatin may be at increased risk of statin-related adverse effects. (7.4)
- Monitor digoxin levels with initiation of or any change in BRILINTA. (7.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 09/2015

7.5 Digoxin

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Acute Coronary Syndromes and Secondary Prevention after Myocardial Infarction

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: (A) BLEEDING RISK, (B) ASPIRIN DOSE AND BRILINTA EFFECTIVENESS

A. BLEEDING RISK

- **BRILINTA**, like other antiplatelet agents, can cause significant, sometimes fatal bleeding ([5.1](#), [6.1](#)).
- Do not use **BRILINTA** in patients with active pathological bleeding or a history of intracranial hemorrhage ([4.1](#), [4.2](#)).
- Do not start **BRILINTA** in patients undergoing urgent coronary artery bypass graft surgery (CABG) ([5.1](#), [6.1](#)).
- If possible, manage bleeding without discontinuing **BRILINTA**. Stopping **BRILINTA** increases the risk of subsequent cardiovascular events ([5.4](#)).

B. ASPIRIN DOSE AND BRILINTA EFFECTIVENESS

- Maintenance doses of aspirin above 100 mg reduce the effectiveness of **BRILINTA** and should be avoided ([2.1](#), [5.2](#), [14.1](#)).

1 INDICATIONS AND USAGE

BRILINTA is indicated to reduce the rate of cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke in patients with acute coronary syndrome (ACS) or a history of myocardial infarction (MI). For at least the first 12 months following ACS, it is superior to clopidogrel.

BRILINTA also reduces the rate of stent thrombosis in patients who have been stented for treatment of ACS [see *Clinical Studies* ([14.1](#))].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing

In the management of ACS, initiate **BRILINTA** treatment with a 180 mg loading dose. Administer 90 mg twice daily during the first year after an ACS event. After one year administer 60 mg twice daily.

Do not administer **BRILINTA** with another oral P2Y₁₂ platelet inhibitor.

Use **BRILINTA** with a daily maintenance dose of aspirin of 75-100 mg [see *Warnings* ([5.2](#)) and *Clinical Studies* ([14.1](#))]. A patient who misses a dose of **BRILINTA** should take one tablet (their next dose) at its scheduled time.

2.2 Administration

For patients who are unable to swallow tablets whole, **BRILINTA** tablets can be crushed, mixed with water and drunk. The mixture can also be administered via a nasogastric tube (CH8 or greater) [see *Clinical Pharmacology* ([12.3](#))].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BRILINTA (ticagrelor) 90 mg is supplied as a round, biconvex, yellow, film-coated tablet marked with a “90” above “T” on one side.

BRILINTA (ticagrelor) 60 mg is supplied as a round, biconvex, pink, film-coated tablet marked with “60” above “T” on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 History of Intracranial Hemorrhage

BRILINTA is contraindicated in patients with a history of intracranial hemorrhage (ICH) because of a high risk of recurrent ICH in this population [see *Clinical Studies* (14.1)].

4.2 Active Bleeding

BRILINTA is contraindicated in patients with active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial hemorrhage [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Adverse Reactions* (6.1)].

4.3 Hypersensitivity

BRILINTA is contraindicated in patients with hypersensitivity (e.g., angioedema) to ticagrelor or any component of the product.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 General Risk of Bleeding

Drugs that inhibit platelet function including BRILINTA increase the risk of bleeding [see *Adverse Reactions* (6.1)].

If possible, manage bleeding without discontinuing BRILINTA. Stopping BRILINTA increases the risk of subsequent cardiovascular events [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Adverse Reactions* (6.1)].

5.2 Concomitant Aspirin Maintenance Dose

In PLATO the use of BRILINTA with maintenance doses of aspirin above 100 mg decreased the effectiveness of BRILINTA. Therefore, after the initial loading dose of aspirin, use BRILINTA with a maintenance dose of aspirin of 75-100 mg [see *Dosage and Administration* (2.1) and *Clinical Studies* (14.1)].

5.3 Dyspnea

In clinical trials, about 14% of patients treated with BRILINTA developed dyspnea. Dyspnea was usually mild to moderate in intensity and often resolved during continued treatment, but led to study drug discontinuation in 0.9% of BRILINTA and 0.1% of clopidogrel patients in PLATO and 4.3% of BRILINTA 60 mg and 0.7% on aspirin alone patients in PEGASUS.

In a substudy of PLATO, 199 subjects underwent pulmonary function testing irrespective of whether they reported dyspnea. There was no indication of an adverse effect on pulmonary function assessed after one month or after at least 6 months of chronic treatment.

If a patient develops new, prolonged, or worsened dyspnea that is determined to be related to BRILINTA, no specific treatment is required; continue BRILINTA without interruption if possible. In the case of intolerable dyspnea requiring discontinuation of BRILINTA, consider prescribing another antiplatelet agent.

5.4 Discontinuation of BRILINTA

Discontinuation of BRILINTA will increase the risk of myocardial infarction, stroke, and death. If BRILINTA must be temporarily discontinued (e.g., to treat bleeding or for significant surgery), restart it as soon as possible. When possible, interrupt therapy with BRILINTA for five days prior to surgery that has a major risk of bleeding. Resume BRILINTA as soon as hemostasis is achieved.

5.5 Severe Hepatic Impairment

Avoid use of BRILINTA in patients with severe hepatic impairment. Severe hepatic impairment is likely to increase serum concentration of ticagrelor. There are no studies of BRILINTA patients with severe hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are also discussed elsewhere in the labeling:

- Bleeding [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Dyspnea [see *Warnings and Precautions* (5.3)]

6.1 Clinical Trials Experience

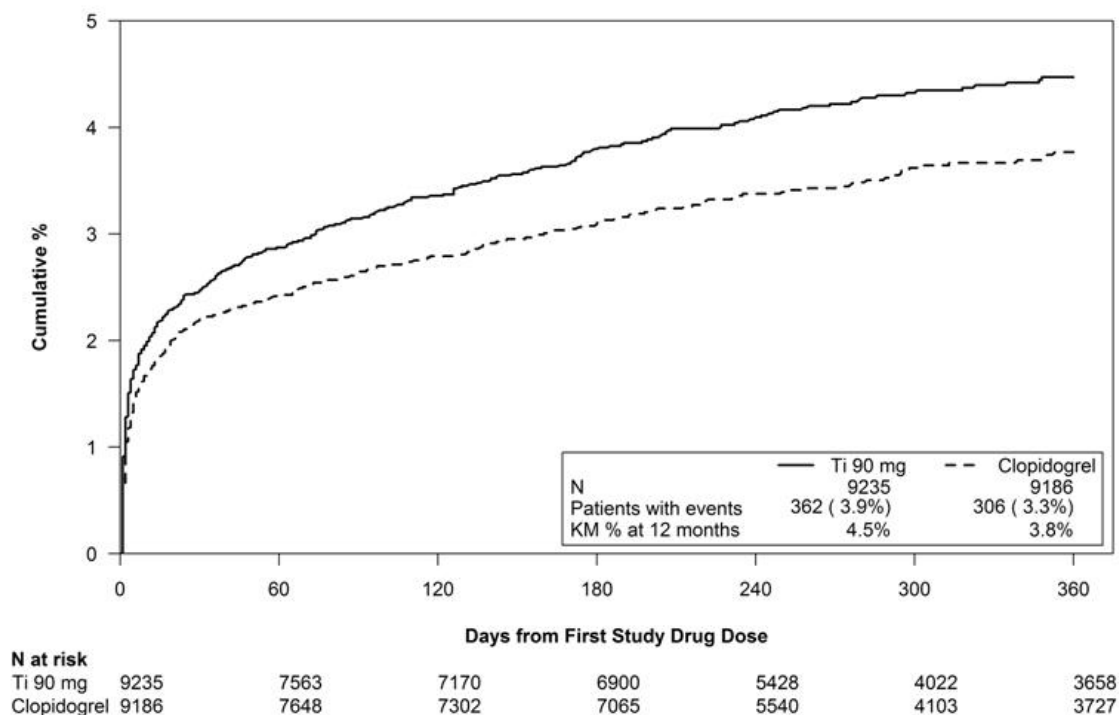
Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

BRILINTA has been evaluated for safety in more than 27000 patients, including more than 13000 patients treated for at least 1 year.

Bleeding in PLATO (Reduction in risk of thrombotic events in ACS)

Figure 1 is a plot of time to the first non-CABG major bleeding event.

Figure 1 - Kaplan-Meier estimate of time to first non-CABG PLATO-defined major bleeding event (PLATO)



Frequency of bleeding in PLATO is summarized in Tables 1 and 2. About half of the Non-CABG major bleeding events were in the first 30 days.

Table 1 – Non-CABG related bleeds (PLATO)

	BRILINTA[*] N=9235	Clopidogrel N=9186
	n (%) patients with event	n (%) patients with event
PLATO Major + Minor	713 (7.7)	567 (6.2)
Major	362 (3.9)	306 (3.3)
Fatal/Life-threatening	171 (1.9)	151 (1.6)
Fatal	15 (0.2)	16 (0.2)
Intracranial hemorrhage (Fatal/Life-threatening)	26 (0.3)	15 (0.2)

PLATO Minor bleed: requires medical intervention to stop or treat bleeding.

PLATO Major bleed: any one of the following: fatal; intracranial; intrapericardial with cardiac tamponade; hypovolemic shock or severe hypotension requiring intervention; significantly disabling (e.g., intraocular with permanent vision loss); associated with a decrease in Hb of at least 3 g/dL (or a fall in hematocrit (Hct) of at least 9%); transfusion of 2 or more units.

PLATO Major bleed, fatal/life-threatening: any major bleed as described above and associated with a decrease in Hb of more than 5 g/dL (or a fall in hematocrit (Hct) of at least 15%); transfusion of 4 or more units.

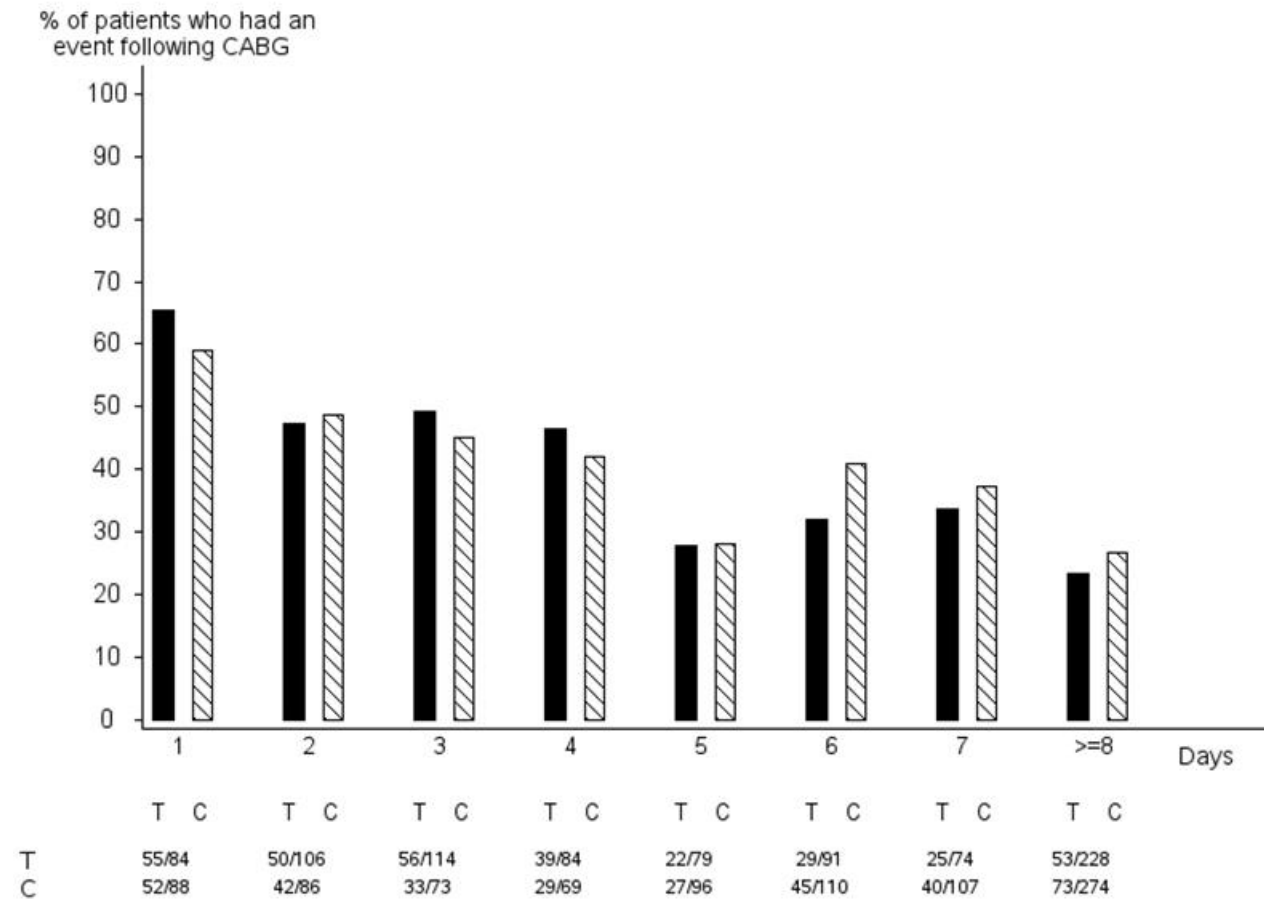
Fatal: A bleeding event that directly led to death within 7 days.

^{*} 90 mg BID

No baseline demographic factor altered the relative risk of bleeding with BRILINTA compared to clopidogrel.

In PLATO, 1584 patients underwent CABG surgery. The percentages of those patients who bled are shown in Figure 2 and Table 2.

Figure 2 – ‘Major fatal/life-threatening’ CABG-related bleeding by days from last dose of study drug to CABG procedure (PLATO)



X-axis is days from last dose of study drug prior to CABG.

The PLATO protocol recommended a procedure for withholding study drug prior to CABG or other major surgery without unblinding. If surgery was elective or non-urgent, study drug was interrupted temporarily, as follows: If local practice was to allow antiplatelet effects to dissipate before surgery, capsules (blinded clopidogrel) were withheld 5 days before surgery and tablets (blinded ticagrelor) were withheld for a minimum of 24 hours and a maximum of 72 hours before surgery. If local practice was to perform surgery without waiting for dissipation of antiplatelet effects capsules and tablets were withheld 24 hours prior to surgery and use of aprotinin or other haemostatic agents was allowed. If local practice was to use IPA monitoring to determine when surgery could be performed both the capsules and tablets were withheld at the same time and the usual monitoring procedures followed.

T Ticagrelor; C Clopidogrel.

Table – 2 CABG-related bleeding (PLATO)

	BRILINTA* N=770	Clopidogrel N=814
	n (%) patients with event	n (%) patients with event
PLATO Total Major	626 (81.3)	666 (81.8)
Fatal/Life-threatening	337 (43.8)	350 (43.0)
Fatal	6 (0.8)	7 (0.9)

PLATO Major bleed: any one of the following: fatal; intracranial; intrapericardial with cardiac tamponade; hypovolemic shock or severe hypotension requiring intervention; significantly disabling (e.g., intraocular with permanent vision loss); associated with a decrease in Hb of at least 3 g/dL (or a fall in hematocrit (Hct) of at least 9%); transfusion of 2 or more units.

PLATO Major bleed, fatal/life-threatening: any major bleed as described above and associated with a decrease in Hb of more than 5 g/dL (or a fall in hematocrit (Hct) of at least 15%); transfusion of 4 or more units.

* 90 mg BID

When antiplatelet therapy was stopped 5 days before CABG, major bleeding occurred in 75% of BRILINTA treated patients and 79% on clopidogrel.

Other Adverse Reactions in PLATO

Adverse reactions that occurred at a rate of 4% or more in PLATO are shown in Table 3.

Table 3 – Percentage of patients reporting non-hemorrhagic adverse reactions at least 4% or more in either group and more frequently on BRILINTA (PLATO)

	BRILINTA* N=9235	Clopidogrel N=9186
Dyspnea	13.8	7.8
Dizziness	4.5	3.9
Nausea	4.3	3.8

* 90 mg BID

Bleeding in PEGASUS (Secondary Prevention in Patients with a History of Myocardial Infarction)

Overall outcome of bleeding events in the PEGASUS study are shown in Table 4.

Table 4 – Bleeding events (PEGASUS)

	BRILINTA* + Aspirin N=6958		Aspirin Alone N=6996	
	n (%) patients with event	Events / 100 pt yrs	n (%) patients with event	Events / 100 pt yrs
TIMI Major	115 (1.7)	0.78	54 (0.8)	0.34
Fatal	11 (0.2)	0.08	12 (0.2)	0.08
Intracranial hemorrhage	28 (0.4)	0.19	23 (0.3)	0.14
TIMI Major or Minor	168 (2.4)	1.15	72 (1.0)	0.45

TIMI Major: Fatal bleeding, OR any intracranial bleeding, OR clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin (Hgb) of ≥ 5 g/dL, or a fall in hematocrit (Hct) of 15%.

Fatal: A bleeding event that directly led to death within 7 days.

TIMI Minor: Clinically apparent with 3-5 g/dL decrease in hemoglobin.

* 60 mg BID

The bleeding profile of BRILINTA 60 mg compared to aspirin alone was consistent across multiple pre-defined subgroups (e.g., by age, gender, weight, race, geographic region, concurrent conditions, concomitant therapy, stent, and medical history) for TIMI Major and TIMI Major or Minor bleeding events.

Other Adverse Reactions in PEGASUS

Adverse reactions that occurred in PEGASUS at rates of 3% or more are shown in Table 5.

Table 5 – Non-hemorrhagic adverse reactions reported in >3.0% of patients in the ticagrelor 60 mg treatment group (PEGASUS)

	BRILINTA[*] + Aspirin N=6958	Aspirin Alone N=6996
Dyspnea	14.2	5.5
Dizziness	4.5	4.1
Diarrhea	3.3	2.5

^{*}60 mg BID

Bradycardia

In a Holter substudy of about 3000 patients in PLATO, more patients had ventricular pauses with BRILINTA (6.0%) than with clopidogrel (3.5%) in the acute phase; rates were 2.2% and 1.6% respectively after 1 month. PLATO and PEGASUS excluded patients at increased risk of bradycardic events (e.g., patients who have sick sinus syndrome, 2nd or 3rd degree AV block, or bradycardic-related syncope and not protected with a pacemaker). In PLATO, syncope, pre-syncope and loss of consciousness were reported by 1.7% and 1.5% of BRILINTA 90 mg and clopidogrel patients, respectively. In PEGASUS, syncope was reported by 1.2% and 0.9% of patients on BRILINTA 60 mg and aspirin alone, respectively.

Lab abnormalities

Serum Uric Acid:

In PLATO, serum uric acid levels increased approximately 0.6 mg/dL from baseline on BRILINTA 90 mg and approximately 0.2 mg/dL on clopidogrel. The difference disappeared within 30 days of discontinuing treatment. Reports of gout did not differ between treatment groups in PLATO (0.6% in each group).

In PEGASUS, serum uric acid levels increased approximately 0.2 mg/dL from baseline on BRILINTA 60 mg and no elevation was observed on aspirin alone. Gout occurred more commonly in patients on BRILINTA than in patients on aspirin alone (1.5%, 1.1%). Mean serum uric acid concentrations decreased after treatment was stopped.

Serum Creatinine:

In PLATO, a >50% increase in serum creatinine levels was observed in 7.4% of patients receiving BRILINTA 90 mg compared to 5.9% of patients receiving clopidogrel. The increases typically did not progress with ongoing treatment and often decreased with continued therapy. Evidence of reversibility upon discontinuation was observed even in those with the greatest on treatment increases. Treatment groups in PLATO did not differ for renal-related serious adverse events such as acute renal failure, chronic renal failure, toxic nephropathy, or oliguria.

In PEGASUS, serum creatinine concentration increased by >50% in approximately 4% of patients receiving BRILINTA 60 mg, similar to aspirin alone. The frequency of renal related adverse events was similar for ticagrelor and aspirin alone regardless of age and baseline renal function.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP3A Inhibitors

Strong CYP3A inhibitors substantially increase ticagrelor exposure and so increase the risk of dyspnea, bleeding, and other adverse events. Avoid use of strong inhibitors of CYP3A (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir and telithromycin) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.2 Strong CYP3A Inducers

Strong CYP3A inducers substantially reduce ticagrelor exposure and so decrease the efficacy of ticagrelor. Avoid use with strong inducers of CYP3A (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.3 Aspirin

Use of BRILINTA with aspirin maintenance doses above 100 mg reduced the effectiveness of BRILINTA [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Clinical Studies* (14.1)].

7.4 Simvastatin, Lovastatin

BRILINTA increases serum concentrations of simvastatin and lovastatin because these drugs are metabolized by CYP3A4. Avoid simvastatin and lovastatin doses greater than 40 mg [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.5 Digoxin

BRILINTA inhibits the P-glycoprotein transporter; monitor digoxin levels with initiation of or change in BRILINTA therapy [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C:

There are no adequate and well-controlled studies of BRILINTA use in pregnant women. In animal studies, ticagrelor caused structural abnormalities at maternal doses about 5 to 7 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on body surface area. BRILINTA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In reproductive toxicology studies, pregnant rats received ticagrelor during organogenesis at doses from 20 to 300 mg/kg/day. 20 mg/kg/day is approximately the same as the MRHD of 90 mg twice daily for a 60 kg human on a mg/m² basis. Adverse outcomes in offspring occurred at doses of 300 mg/kg/day (16.5 times the MRHD on a mg/m² basis) and included supernumerary liver lobe and ribs, incomplete ossification of sternebrae, displaced articulation of pelvis, and misshapen/misaligned sternebrae. At the mid-dose of 100 mg/kg/day, delayed development of liver and skeleton was seen. When pregnant rabbits received ticagrelor during organogenesis at doses from 21 to 63 mg/kg/day, fetuses exposed to the highest maternal dose of 63 mg/kg/day (6.8 times the MRHD on a mg/m² basis) had delayed gall bladder development and incomplete ossification of the hyoid, pubis and sternebrae occurred.

In a prenatal/postnatal study, pregnant rats received ticagrelor at doses of 10 to 180 mg/kg/day during late gestation and lactation. Pup death and effects on pup growth were observed at 180 mg/kg/day (approximately 10 times the MRHD on a mg/m² basis). Relatively minor effects such as delays in pinna unfolding and eye opening occurred at doses of 10 and 60 mg/kg (approximately one-half and 3.2 times the MRHD on a mg/m² basis).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ticagrelor or its active metabolites are excreted in human milk. Ticagrelor is excreted in rat milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from BRILINTA, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue BRILINTA.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of BRILINTA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In PLATO and PEGASUS, about half of patients in each study were ≥ 65 years of age and about 15% were ≥ 75 years of age. No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly and younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

Ticagrelor is metabolized by the liver and impaired hepatic function can increase risks for bleeding and other adverse events. Avoid use of BRILINTA in patients with severe hepatic impairment. There is limited experience with BRILINTA in patients with moderate hepatic impairment; consider the risks and benefits of treatment, noting the probable increase in exposure to ticagrelor. No dosage adjustment is needed in patients with mild hepatic impairment [see *Warnings and Precautions* (5.5) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Renal Impairment

No dosage adjustment is needed in patients with renal impairment. Patients receiving dialysis have not been studied [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

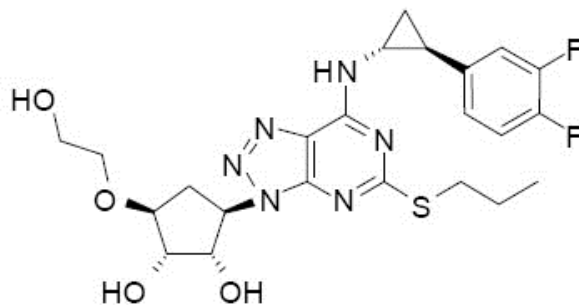
10 OVERDOSAGE

There is currently no known treatment to reverse the effects of BRILINTA, and ticagrelor is not expected to be dialyzable. Treatment of overdose should follow local standard medical practice. Bleeding is the expected pharmacologic effect of overdosing. If bleeding occurs, appropriate supportive measures should be taken.

Other effects of overdose may include gastrointestinal effects (nausea, vomiting, diarrhea) or ventricular pauses. Monitor the ECG.

11 DESCRIPTION

BRILINTA contains ticagrelor, a cyclopentyltriazolopyrimidine, inhibitor of platelet activation and aggregation mediated by the P2Y₁₂ ADP-receptor. Chemically it is (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyethoxy)cyclopentane-1,2-diol. The empirical formula of ticagrelor is C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S and its molecular weight is 522.57. The chemical structure of ticagrelor is:



Ticagrelor is a crystalline powder with an aqueous solubility of approximately 10 µg/mL at room temperature.

BRILINTA 90 mg tablets for oral administration contain 90 mg of ticagrelor and the following ingredients: mannitol, dibasic calcium phosphate, sodium starch glycolate, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, talc, polyethylene glycol 400, and ferric oxide yellow.

BRILINTA 60 mg tablets for oral administration contain 60 mg of ticagrelor and the following ingredients: mannitol, dibasic calcium phosphate, sodium starch glycolate, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, polyethylene glycol 400, ferric oxide black, and ferric oxide red.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ticagrelor and its major metabolite reversibly interact with the platelet P2Y₁₂ ADP-receptor to prevent signal transduction and platelet activation. Ticagrelor and its active metabolite are approximately equipotent.

12.2 Pharmacodynamics

The inhibition of platelet aggregation (IPA) by ticagrelor and clopidogrel was compared in a 6 week study examining both acute and chronic platelet inhibition effects in response to 20 μ M ADP as the platelet aggregation agonist.

The onset of IPA was evaluated on Day 1 of the study following loading doses of 180 mg ticagrelor or 600 mg clopidogrel. As shown in Figure 3, IPA was higher in the ticagrelor group at all time points. The maximum IPA effect of ticagrelor was reached at around 2 hours, and was maintained for at least 8 hours.

The offset of IPA was examined after 6 weeks on ticagrelor 90 mg twice daily or clopidogrel 75 mg daily, again in response to 20 μ M ADP.

As shown in Figure 4, mean maximum IPA following the last dose of ticagrelor was 88% and 62% for clopidogrel. The insert in Figure 4 shows that after 24 hours, IPA in the ticagrelor group (58%) was similar to IPA in clopidogrel group (52%), indicating that patients who miss a dose of ticagrelor would still maintain IPA similar to the trough IPA of patients treated with clopidogrel. After 5 days, IPA in the ticagrelor group was similar to IPA in the placebo group. It is not known how either bleeding risk or thrombotic risk track with IPA, for either ticagrelor or clopidogrel.

Figure 3 – Mean inhibition of platelet aggregation ($\pm$ SE) following single oral doses of placebo, 180 mg ticagrelor or 600 mg clopidogrel

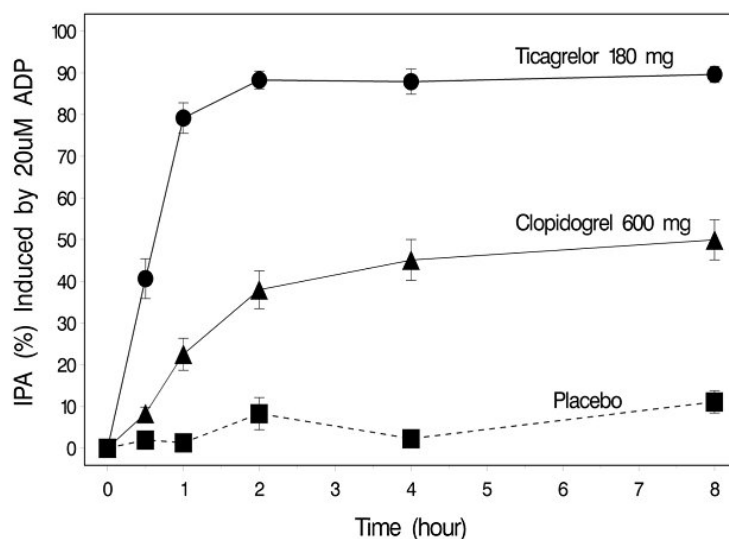
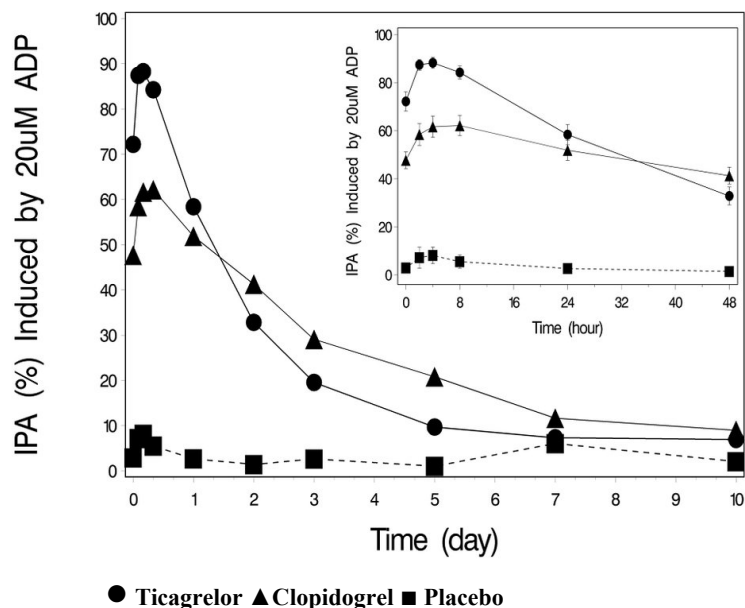


Figure 4 – Mean inhibition of platelet aggregation (IPA) following 6 weeks on placebo, ticagrelor 90 mg twice daily, or clopidogrel 75 mg daily



Transitioning from clopidogrel to BRILINTA resulted in an absolute IPA increase of 26.4% and from BRILINTA to clopidogrel resulted in an absolute IPA decrease of 24.5%. Patients can be transitioned from clopidogrel to BRILINTA without interruption of antiplatelet effect [see *Dosage and Administration* (2)].

12.3 Pharmacokinetics

Ticagrelor demonstrates dose proportional pharmacokinetics, which are similar in patients and healthy volunteers.

Absorption

BRILINTA can be taken with or without food. Absorption of ticagrelor occurs with a median t_{max} of 1.5 h (range 1.0–4.0). The formation of the major circulating metabolite AR-C124910XX (active) from ticagrelor occurs with a median t_{max} of 2.5 h (range 1.5-5.0).

The mean absolute bioavailability of ticagrelor is about 36% (range 30%-42%). Ingestion of a high-fat meal had no effect on ticagrelor C_{max} , but resulted in a 21% increase in AUC. The C_{max} of its major metabolite was decreased by 22% with no change in AUC.

BRILINTA as crushed tablets mixed in water, given orally or administered through a nasogastric tube into the stomach, is bioequivalent to whole tablets (AUC and C_{max} within 80-125% for ticagrelor and AR-C124910XX) with a median t_{max} of 1.0 hour (range 1.0 – 4.0) for ticagrelor and 2.0 hours (range 1.0 –8.0) for AR-C124910XX.

Distribution

The steady state volume of distribution of ticagrelor is 88 L. Ticagrelor and the active metabolite are extensively bound to human plasma proteins (>99%).

Metabolism

CYP3A4 is the major enzyme responsible for ticagrelor metabolism and the formation of its major active metabolite. Ticagrelor and its major active metabolite are weak P-glycoprotein substrates and inhibitors. The systemic exposure to the active metabolite is approximately 30-40% of the exposure of ticagrelor.

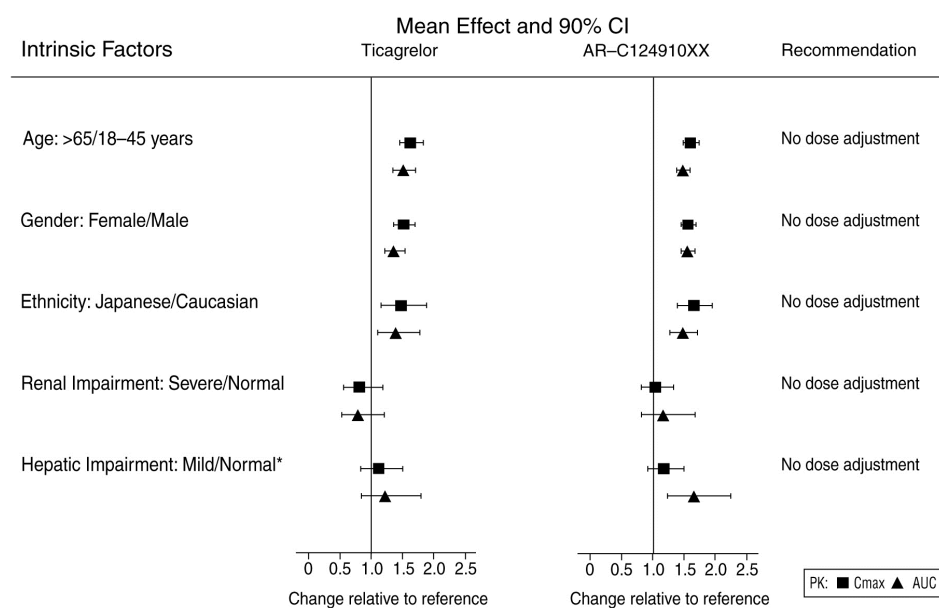
Excretion

The primary route of ticagrelor elimination is hepatic metabolism. When radiolabeled ticagrelor is administered, the mean recovery of radioactivity is approximately 84% (58% in feces, 26% in urine). Recoveries of ticagrelor and the active metabolite in urine were both less than 1% of the dose. The primary route of elimination for the major metabolite of ticagrelor is most likely to be biliary secretion. The mean $t_{1/2}$ is approximately 7 hours for ticagrelor and 9 hours for the active metabolite.

Specific Populations

The effects of age, gender, ethnicity, renal impairment and mild hepatic impairment on the pharmacokinetics of ticagrelor are presented in Figure 5. Effects are modest and do not require dose adjustment.

Figure 5 – Impact of intrinsic factors on the pharmacokinetics of ticagrelor

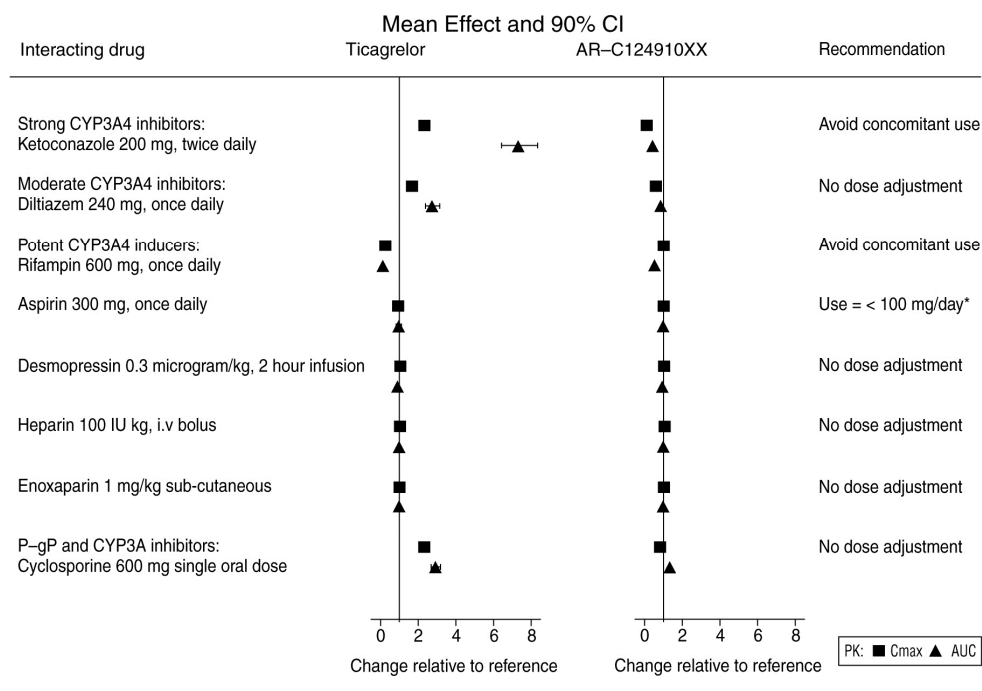


*BRILINTA has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment.

Effects of Other Drugs on BRILINTA

CYP3A4 is the major enzyme responsible for ticagrelor metabolism and the formation of its major active metabolite. The effects of other drugs on the pharmacokinetics of ticagrelor are presented in Figure 6 as change relative to ticagrelor given alone (test/reference). Strong CYP3A inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, and clarithromycin) substantially increase ticagrelor exposure. Moderate CYP3A inhibitors have lesser effects (e.g., diltiazem). CYP3A inducers (e.g., rifampin) substantially reduce ticagrelor blood levels. P-gp inhibitors (e.g., cyclosporine) increase ticagrelor exposure.

Figure 6 – Effect of co-administered drugs on the pharmacokinetics of ticagrelor

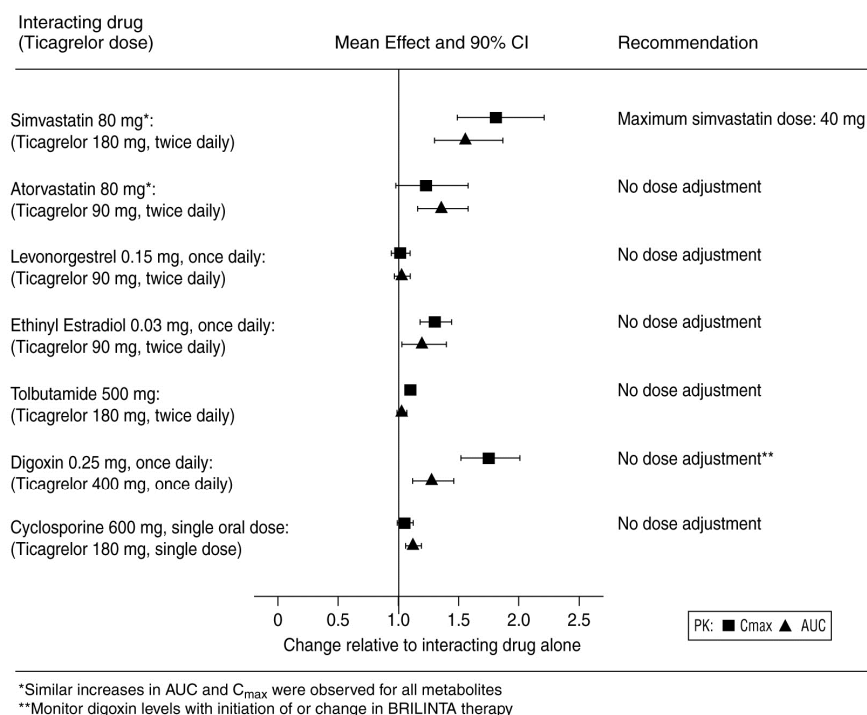


*See Dosage and Administration (2).

Effects of BRILINTA on Other Drugs

In vitro metabolism studies demonstrate that ticagrelor and its major active metabolite are weak inhibitors of CYP3A4, potential activators of CYP3A5 and inhibitors of the P-gp transporter. Ticagrelor and AR-C124910XX were shown to have no inhibitory effect on human CYP1A2, CYP2C19, and CYP2E1 activity. For specific *in vivo* effects on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, ethinyl estradiol, levonorgestrel, tolbutamide, digoxin and cyclosporine, see Figure 7.

Figure 7 – Impact of BRILINTA on the pharmacokinetics of co-administered drugs



12.5 Pharmacogenetics

In a genetic substudy cohort of PLATO, the rate of thrombotic CV events in the BRILINTA arm did not depend on CYP2C19 loss of function status.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Ticagrelor was not carcinogenic in the mouse at doses up to 250 mg/kg/day or in the male rat at doses up to 120 mg/kg/day (19 and 15 times the MRHD of 90 mg twice daily on the basis of AUC, respectively). Uterine carcinomas, uterine adenocarcinomas and hepatocellular adenomas were seen in female rats at doses of 180 mg/kg/day (29-fold the maximally recommended dose of 90 mg twice daily on the basis of AUC), whereas 60 mg/kg/day (8-fold the MRHD based on AUC) was not carcinogenic in female rats.

Mutagenesis

Ticagrelor did not demonstrate genotoxicity when tested in the Ames bacterial mutagenicity test, mouse lymphoma assay and the rat micronucleus test. The active O-demethylated metabolite did not demonstrate genotoxicity in the Ames assay and mouse lymphoma assay.

Impairment of Fertility

Ticagrelor had no effect on male fertility at doses up to 180 mg/kg/day or on female fertility at doses up to 200 mg/kg/day (>15-fold the MRHD on the basis of AUC). Doses of ≥ 10 mg/kg/day given to female rats caused an increased incidence of irregular duration estrus cycles (1.5-fold the MRHD based on AUC).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Acute Coronary Syndromes and Secondary Prevention after Myocardial Infarction

PLATO

PLATO was a randomized double-blind study comparing BRILINTA (N=9333) to clopidogrel (N=9291), both given in combination with aspirin and other standard therapy, in patients with acute coronary syndromes (ACS), who presented within 24 hours of onset of the most recent episode of chest pain or symptoms. The study's primary endpoint was the composite of first occurrence of cardiovascular death, non-fatal MI (excluding silent MI), or non-fatal stroke.

Patients who had already been treated with clopidogrel could be enrolled and randomized to either study treatment. Patients with previous intracranial hemorrhage, gastrointestinal bleeding within the past 6 months, or with known bleeding diathesis or coagulation disorder were excluded. Patients taking anticoagulants were excluded from participating and patients who developed an indication for anticoagulation during the trial were discontinued from study drug. Patients could be included whether there was intent to manage the ACS medically or invasively, but patient randomization was not stratified by this intent.

All patients randomized to BRILINTA received a loading dose of 180 mg followed by a maintenance dose of 90 mg twice daily. Patients in the clopidogrel arm were treated with an initial loading dose of clopidogrel 300 mg, if clopidogrel therapy had not already been given. Patients undergoing PCI could receive an additional 300 mg of clopidogrel at investigator discretion. A daily maintenance dose of aspirin 75-100 mg was recommended, but higher maintenance doses of aspirin were allowed according to local judgment. Patients were treated for at least 6 months and for up to 12 months.

PLATO patients were predominantly male (72%) and Caucasian (92%). About 43% of patients were >65 years and 15% were >75 years. Median exposure to study drug was 277 days. About half of the patients received pre-study clopidogrel and about 99% of the patients received aspirin at some time during PLATO. About 35% of patients were receiving a statin at baseline and 93% received a statin sometime during PLATO.

Table 6 shows the study results for the primary composite endpoint and the contribution of each component to the primary endpoint. Separate secondary endpoint analyses are shown for the overall occurrence of CV death, MI, and stroke and overall mortality.

Table 6 – Patients with outcome events (KM%)(PLATO)

	BRILINTA¹ N=9333	Clopidogrel N=9291	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Composite of CV death, MI, or stroke	9.8	11.7	0.84 (0.77, 0.92)	0.0003
CV death	2.9	4.0	0.74	
Non-fatal MI	5.8	6.9	0.84	
Non-fatal stroke	1.4	1.1	1.24	
Secondary endpoints ²				
CV death	4.0	5.1	0.79 (0.69, 0.91)	0.0013
MI ³	5.8	6.9	0.84 (0.75, 0.95)	0.0045
Stroke ³	1.5	1.3	1.17 (0.91, 1.52)	0.22
All-cause mortality	4.5	5.9	0.78 (0.69, 0.89)	0.0003

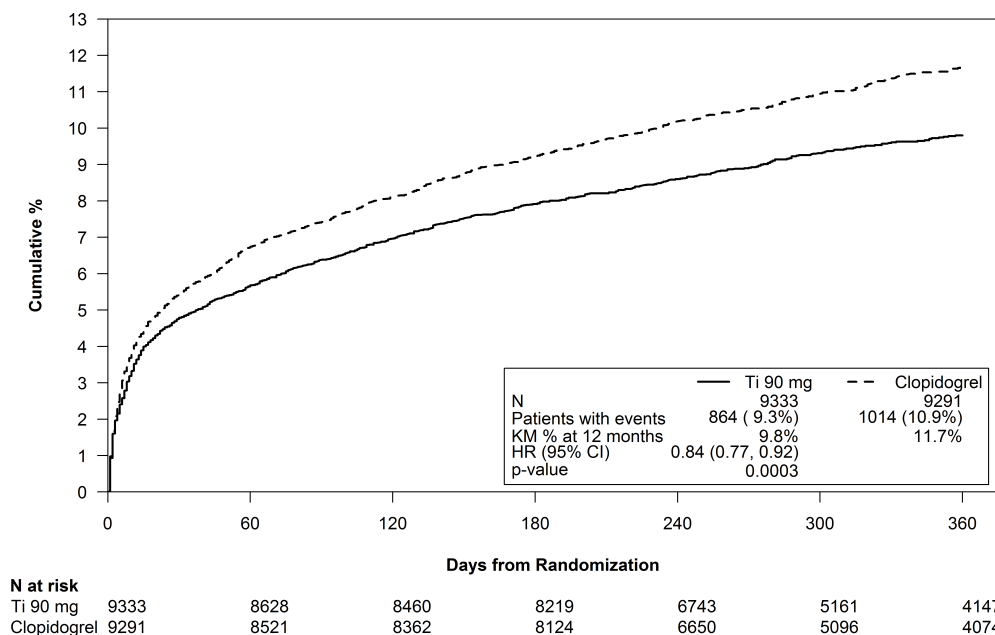
1. Dosed at 90 mg bid.

2. Note: rates of first events for the components CV Death, MI and Stroke are the actual rates for first events for each component and do not add up to the overall rate of events in the composite endpoint.

3. Including patients who could have had other non-fatal events or died.

The Kaplan-Meier curve (Figure 8) shows time to first occurrence of the primary composite endpoint of CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke in the overall study.

Figure 8 – Time to first occurrence of CV death, MI, or stroke (PLATO)



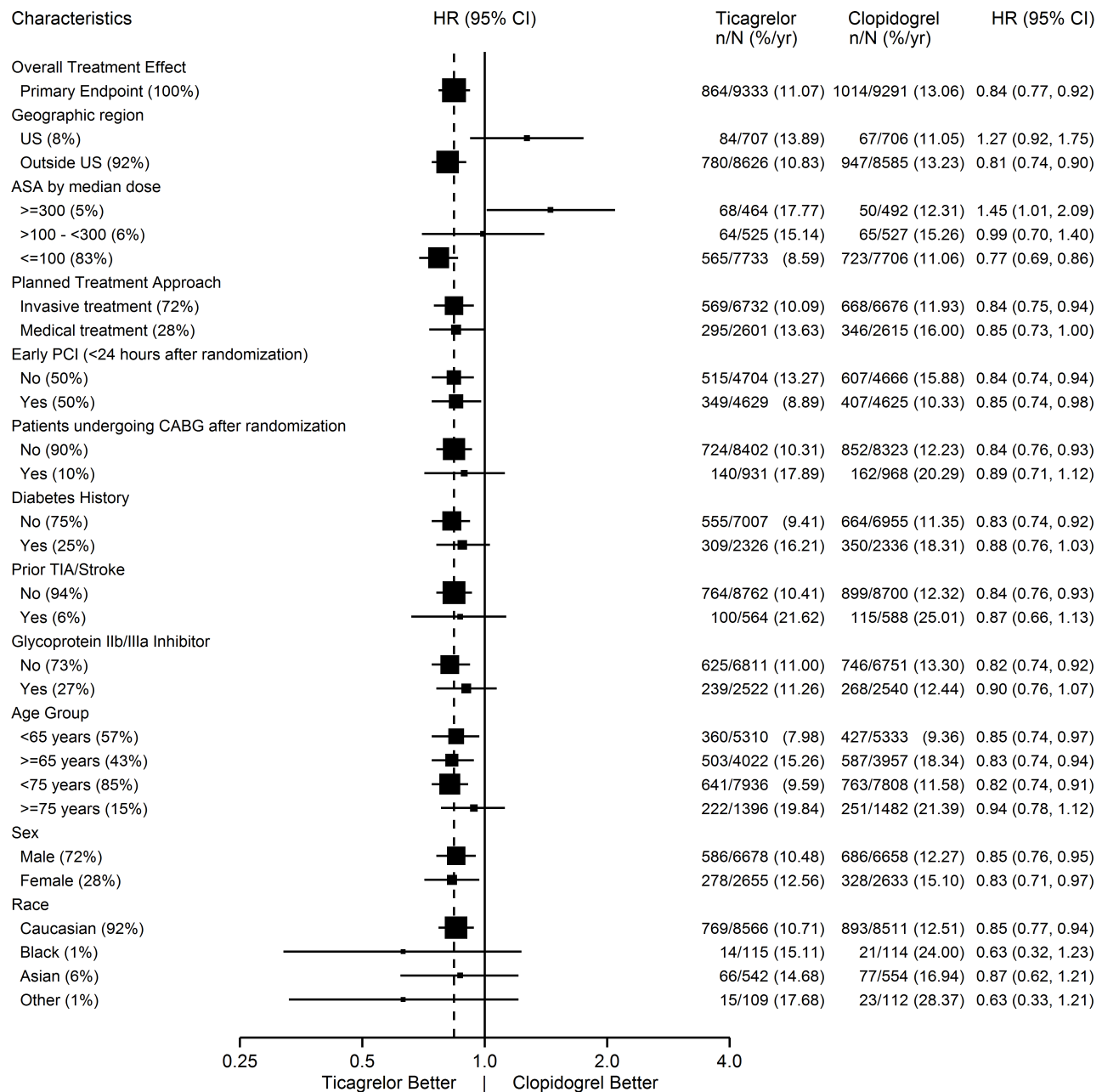
The curves separate by 30 days [relative risk reduction (RRR) 12%] and continue to diverge throughout the 12 month treatment period (RRR 16%).

Among 11289 patients with PCI receiving any stent during PLATO, there was a lower risk of stent thrombosis (1.3% for adjudicated “definite”) than with clopidogrel (1.9%) (HR 0.67, 95% CI 0.50-0.91; $p=0.009$). The results were similar for drug-eluting and bare metal stents.

A wide range of demographic, concurrent baseline medications, and other treatment differences were examined for their influence on outcome. Some of these are shown in Figure 9. Such analyses must be interpreted cautiously, as differences can reflect the play of chance among a large number of analyses. Most of the analyses show effects consistent with the overall results, but there are two exceptions: a finding of heterogeneity by region and a strong influence of the maintenance dose of aspirin. These are considered further below.

Most of the characteristics shown are baseline characteristics, but some reflect post-randomization determinations (e.g., aspirin maintenance dose, use of PCI).

Figure 9 – Subgroup analyses of (PLATO)



Note: The figure above presents effects in various subgroups most of which are baseline characteristics and most of which were pre-specified. The 95% confidence limits that are shown do not take into account how many comparisons were made, nor do they reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

Regional Differences

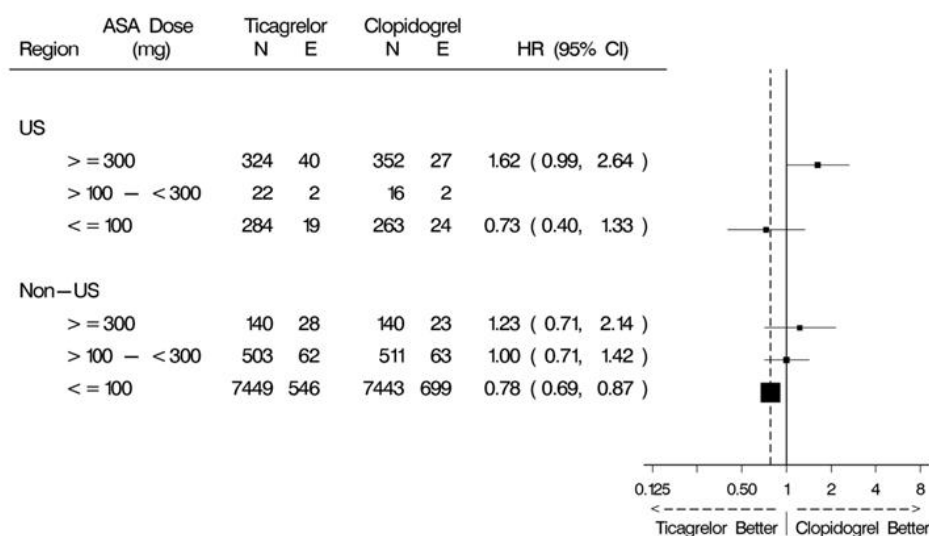
Results in the rest of the world compared to effects in North America (US and Canada) show a smaller effect in North America, numerically inferior to the control and driven by the US subset. The statistical test for the US/non-US comparison is statistically significant ($p=0.009$), and the same trend is present for both CV death and non-fatal MI. The individual results and nominal p -values, like all subset analyses, need cautious interpretation, and they could represent chance findings. The consistency of the differences in both the CV mortality and non-fatal MI components, however, supports the possibility that the finding is reliable.

A wide variety of baseline and procedural differences between the US and non-US (including intended invasive vs. planned medical management, use of GPIIb/IIIa inhibitors, use of drug eluting vs. bare-metal stents) were examined to see if they could account for regional differences, but with one exception, aspirin maintenance dose, these differences did not appear to lead to differences in outcome.

Aspirin Dose

The PLATO protocol left the choice of aspirin maintenance dose up to the investigator and use patterns were different in US sites from sites outside of the US. About 8% of non-US investigators administered aspirin doses above 100 mg, and about 2% administered doses above 300 mg. In the US 57% of patients received doses above 100 mg and 54% received doses above 300 mg. Overall results favored BRILINTA when used with low maintenance doses (≤ 100 mg) of aspirin, and results analyzed by aspirin dose were similar in the US and elsewhere. Figure 10 shows overall results by median aspirin dose. Figure 10 shows results by region and dose.

Figure 10 – CV death, MI, stroke by maintenance aspirin dose in the US and outside the US (PLATO)



Like any unplanned subset analysis, especially one where the characteristic is not a true baseline characteristic (but may be determined by usual investigator practice), the above analyses must be treated with caution. It is notable, however, that aspirin dose predicts outcome in both regions with a similar pattern, and that the pattern is similar for the two major components of the primary endpoint, CV death and non-fatal MI.

Despite the need to treat such results cautiously, there appears to be good reason to restrict aspirin maintenance dosage accompanying ticagrelor to 100 mg. Higher doses do not have an established benefit in the ACS setting, and there is a strong suggestion that use of such doses reduces the effectiveness of BRILINTA.

PEGASUS

The PEGASUS TIMI-54 study was a 21162-patient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Two doses of ticagrelor, either 90 mg twice daily or 60 mg twice daily, co-administered with 75-150 mg of aspirin, were compared to aspirin therapy alone in patients with history of MI. The primary endpoint was the composite of first occurrence of CV death, non-fatal MI and non-fatal stroke. CV death and all-cause mortality were assessed as secondary endpoints.

Patients were eligible to participate if they were ≥ 50 years old, with a history of MI 1 to 3 years prior to randomization, and had at least one of the following risk factors for thrombotic cardiovascular events: age ≥ 65 years, diabetes mellitus

requiring medication, at least one other prior MI, evidence of multivessel coronary artery disease, or creatinine clearance <60 mL/min. Patients could be randomized regardless of their prior ADP receptor blocker therapy or a lapse in therapy. Patients requiring or who were expected to require renal dialysis during the study were excluded. Patients with any previous intracranial hemorrhage, gastrointestinal bleeding within the past 6 months, or with known bleeding diathesis or coagulation disorder were excluded. Patients taking anticoagulants were excluded from participating and patients who developed an indication for anticoagulation during the trial were discontinued from study drug. A small number of patients with a history of stroke were included. Based on information external to PEGASUS, 102 patients with a history of stroke (90 of whom received study drug) were terminated early and no further such patients were enrolled.

Patients were treated for at least 12 months and up to 48 months with a median follow up time of 33 months.

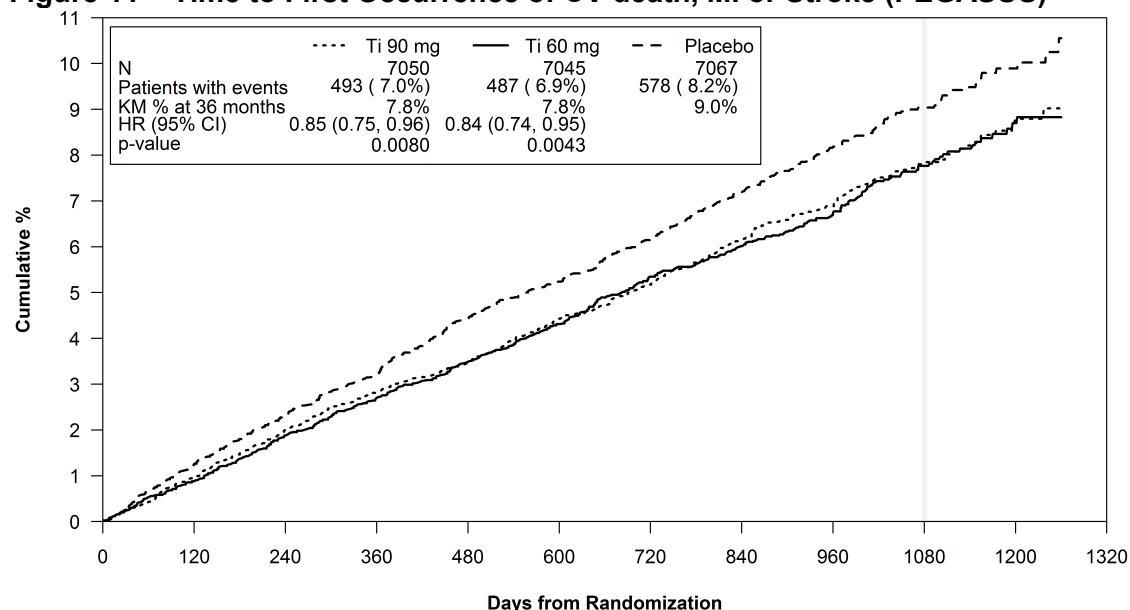
Patients were predominantly male (76%) Caucasian (87%) with a mean age 65 years, and 99.8% of patients received prior Aspirin therapy. See Table 7 for key baseline features.

Table 7 – Baseline features (PEGASUS)

Demographic	% Patients
<65 years	45%
Diabetes	32%
Multivessel disease	59%
History of >1 MI	17%
Chronic non-end stage renal disease	19%
Stent	80%
Prior P2Y12 platelet inhibitor therapy	89%
Lipid lowering therapy	94%

The Kaplan-Meier curve (Figure 11) shows time to first occurrence of the primary composite endpoint of CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke.

Figure 11 – Time to First Occurrence of CV death, MI or Stroke (PEGASUS)



N at risk										
	Ti 90 mg	7050	6951	6851	6769	6703	6345	5921	4951	3651
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028
										692
										710
										714

Ti = Ticagrelor BID, CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; N = Number of patients.

Both the 60 mg and 90 mg regimens of BRILINTA in combination with aspirin were superior to aspirin alone in reducing the incidence of CV death, MI or stroke. The absolute risk reductions for BRILINTA plus aspirin vs. aspirin alone were 1.27% and 1.19% for the 60 and 90 mg regimens, respectively. Although the efficacy profiles of the two regimens were similar, the lower dose had lower risks of bleeding and dyspnea.

Table 8 shows the results for the 60 mg plus aspirin regimen vs. aspirin alone.

Table 8 – Incidences of the primary composite endpoint, primary composite endpoint components, and secondary endpoints (PEGASUS)

	BRILINTA ¹ + Aspirin N=7045		Aspirin Alone N=7067		HR (95% CI)	p-value
	n (patients with event)	KM%	n (patients with event)	KM%		
Time to first CV death, MI, or stroke ²	487	7.8	578	9.0	0.84 (0.74, 0.95)	0.0043
CV Death ⁴	116		128			
Myocardial infarction ⁴	283		336			
Stroke ⁴	88		114			
Subjects with events at any time CV Death ^{3,5}	174	2.9	210	3.4	0.83 (0.68, 1.01)	
Myocardial infarction ⁵	285	4.5	338	5.2	0.84 (0.72, 0.98)	
Stroke ⁵	91	1.5	122	1.9	0.75 (0.57, 0.98)	
All-cause mortality ³	289	4.7	326	5.2	0.89 (0.76, 1.04)	

CI = Confidence interval; CV = Cardiovascular; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier percentage calculated at 36 months; MI = Myocardial infarction; N = Number of patients.

¹ 60 mg BID

² Primary endpoint

³ Secondary endpoints

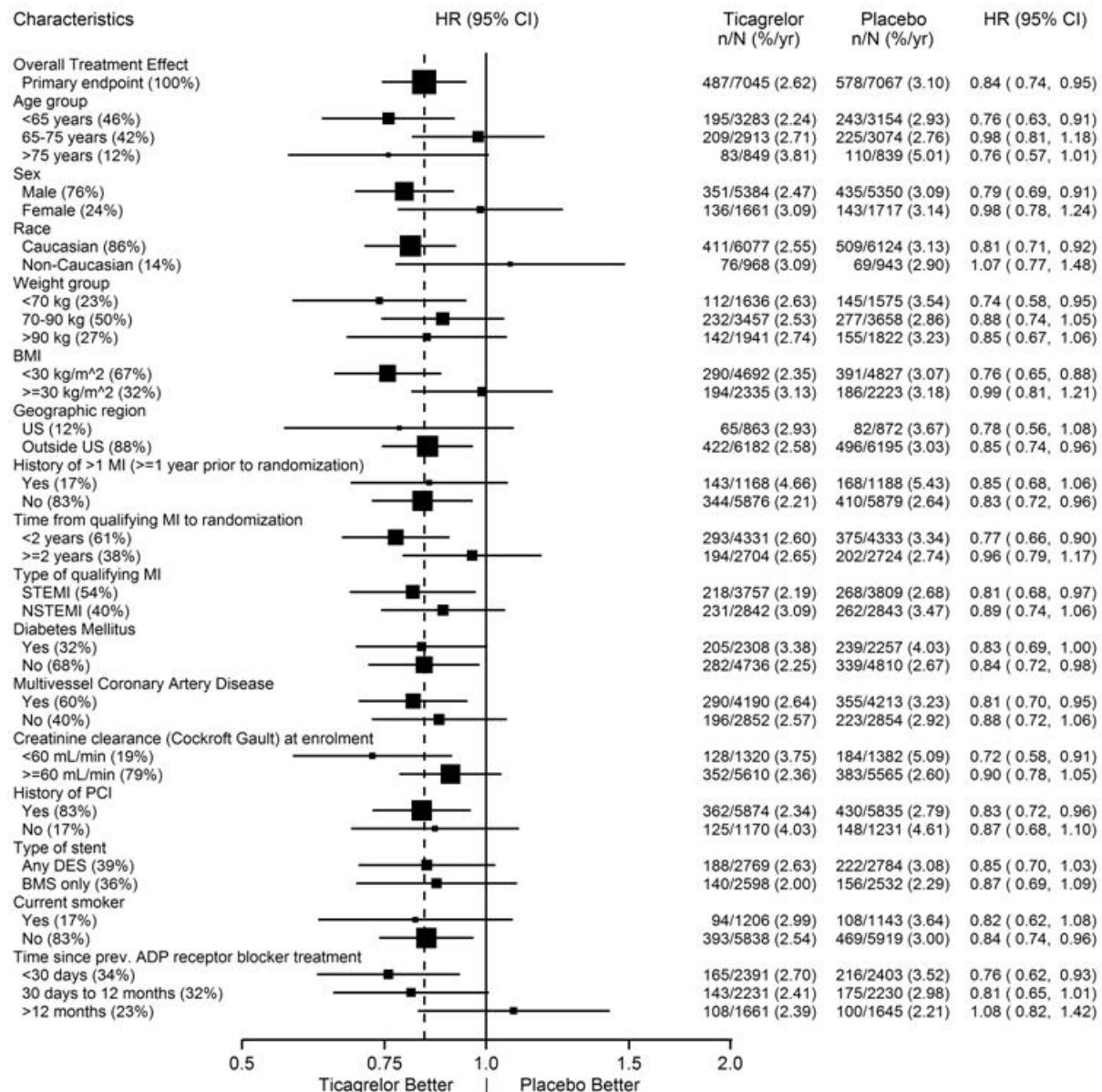
⁴ For the components, the first-occurring component of the composite is included.

⁵ The number of first events for the components CV Death, MI and Stroke are the actual number of first events for each component and do not add up to the number of events in the composite endpoint.

In PEGASUS, the RRR for the composite endpoint from 1 to 360 days (17% RRR) and from 361 days and onwards (16% RRR) were similar.

The treatment effect of BRILINTA 60 mg over aspirin appeared similar across most pre-defined subgroups, see Figure 12.

Figure 12 – Subgroup analyses of ticagrelor 60 mg (PEGASUS)



Note: The figure above presents effects in various subgroups all of which are baseline characteristics and most of which were pre-specified. The 95% confidence limits that are shown do not take into account how many comparisons were made, nor do they reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BRILINTA (ticagrelor) 90 mg is supplied as a round, biconvex, yellow, film-coated tablet with a “90” above “T” on one side:

Bottles of 14 – NDC 0186-0777-28

Bottles of 60 – NDC 0186-0777-60

100 count Hospital Unit Dose – NDC 0186-0777-39

BRILINTA (ticagrelor) 60 mg is supplied as a round, biconvex, pink, film-coated tablet with a “60” above “T” on one side;

Bottles of 60 – NDC 0186-0776-60

Blister of 14 – NDC 0186-0776-94

Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP controlled room temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

Advise patients daily doses of aspirin should not exceed 100 mg and to avoid taking any other medications that contain aspirin.

Advise patients that they:

- Will bleed and bruise more easily
- Will take longer than usual to stop bleeding
- Should report any unanticipated, prolonged or excessive bleeding, or blood in their stool or urine.

Advise patients to contact their doctor if they experience unexpected shortness of breath, especially if severe.

Advise patients to inform physicians and dentists that they are taking BRILINTA before any surgery or dental procedure.

BRILINTA[®] is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

Distributed by: AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850

© AstraZeneca 2011, 2013, 2015

MEDICATION GUIDE
BRILINTA® (brih-LIN-tah)
(ticagrelor) Tablets

What is the most important information I should know about BRILINTA?

BRILINTA is used to lower your chance of having a heart attack or dying from a heart attack or stroke **but BRILINTA (and similar drugs) can cause bleeding that can be serious and sometimes lead to death.** In cases of serious bleeding, such as internal bleeding, the bleeding may result in the need for blood transfusions or surgery. While you take BRILINTA:

- you may bruise and bleed more easily
- you are more likely to have nose bleeds
- it will take longer than usual for any bleeding to stop

Call your doctor right away, if you have any of these signs or symptoms of bleeding while taking BRILINTA:

- bleeding that is severe or that you cannot control
- pink, red or brown urine
- vomiting blood or your vomit looks like “coffee grounds”
- red or black stools (looks like tar)
- coughing up blood or blood clots

Do not stop taking BRILINTA without talking to the doctor who prescribes it for you. People who are treated with a stent, and stop taking BRILINTA too soon, have a higher risk of getting a blood clot in the stent, having a heart attack, or dying. If you stop BRILINTA because of bleeding, or for other reasons, your risk of a heart attack or stroke may increase. Your doctor may instruct you to stop taking BRILINTA 5 days before surgery. This will help to decrease your risk of bleeding with your surgery or procedure. Your doctor should tell you when to start taking BRILINTA again, as soon as possible after surgery.

Taking BRILINTA with aspirin

BRILINTA is taken with aspirin. Talk to your doctor about the dose of aspirin that you should take with BRILINTA. You should not take a dose of aspirin higher than 100 mg daily because it can affect how well BRILINTA works. Do not take doses of aspirin higher than what your doctor tells you to take. Tell your doctor if you take other medicines that contain aspirin, and do not take new over-the-counter medicines with aspirin in them.

What is BRILINTA?

BRILINTA is a prescription medicine used to treat people who:

- have had a heart attack or severe chest pain that happened because their heart was not getting enough oxygen.

BRILINTA is used with aspirin to lower your chance of having another serious problem with your heart or blood vessels, such as heart attack, stroke, or blood clots in your stent. These can be fatal.

Platelets are blood cells that help with normal blood clotting. BRILINTA helps prevent platelets from sticking together and forming a clot that can block an artery.

It is not known if BRILINTA is safe and effective in children.

Who should not take BRILINTA?

Do not take BRILINTA if you:

- have a history of bleeding in the brain
- are bleeding now
- are allergic to ticagrelor or any of the ingredients in BRILINTA. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in BRILINTA.

What should I tell my doctor before taking BRILINTA?

Before you take BRILINTA, tell your doctor if you:

- have had bleeding problems in the past
- have had any recent serious injury or surgery
- plan to have surgery or a dental procedure
- have a history of stomach ulcers or colon polyps
- have lung problems, such as COPD or asthma
- have liver problems
- have a history of stroke
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if BRILINTA will harm your unborn baby. You and your doctor

should decide if you will take BRILINTA.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if BRILINTA passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take BRILINTA or breastfeed. You should not do both without talking with your doctor.

Tell all of your doctors and dentists that you are taking BRILINTA. They should talk to the doctor who prescribed BRILINTA for you before you have any surgery or invasive procedure.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. **BRILINTA may affect the way other medicines work**, and other medicines may affect how BRILINTA works.

Especially tell your doctor if you take:

- an HIV-AIDS medicine
- medicine for heart conditions or high blood pressure
- medicine for high blood cholesterol levels
- an anti-fungal medicine by mouth
- an anti-seizure medicine
- a blood thinner medicine
- rifampin (Rifater, Rifamate, Rimactane, Rifadin)

Ask your doctor or pharmacist if you are not sure if your medicine is listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take BRILINTA?

- Take BRILINTA exactly as prescribed by your doctor.
- Your doctor will tell you how many BRILINTA tablets to take and when to take them.
- Take BRILINTA with a low dose (not more than 100 mg daily) of aspirin. You may take BRILINTA with or without food.
- Take your doses of BRILINTA around the same time every day.
- If you forget to take your scheduled dose of BRILINTA, take your next dose at its scheduled time. Do not take 2 doses at the same time unless your doctor tells you to.
- If you take too much BRILINTA or overdose, call your doctor or poison control center right away, or go to the nearest emergency room.

If you are unable to swallow the tablet(s) whole, you may crush the BRILINTA tablet(s) and mix it with water. Drink all the water right away. Refill the glass with water, stir, and drink all the water.

What are the possible side effects of BRILINTA?

BRILINTA can cause serious side effects, including:

- **See “What is the most important information I should know about BRILINTA?”**
- **Shortness of breath.** Call your doctor if you have new or unexpected shortness of breath when you are at rest, at night, or when you are doing any activity. Your doctor can decide what treatment is needed.

These are not all of the possible side effects of BRILINTA. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store BRILINTA?

- Store BRILINTA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep BRILINTA and all medicines out of the reach of children.

General information about BRILINTA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use BRILINTA for a condition for which it was not prescribed. Do not give BRILINTA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or doctor for information about BRILINTA that is written for health professionals.

What are the ingredients in BRILINTA?

Active ingredient: ticagrelor

90 mg tablets:

Inactive ingredients: mannitol, dibasic calcium phosphate, sodium starch glycolate, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, talc, polyethylene glycol 400, and ferric oxide yellow.

60 mg tablets:

Inactive ingredients: mannitol, dibasic calcium phosphate, sodium starch glycolate, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, polyethylene glycol 400, ferric oxide black and ferric oxide red.

Distributed by: AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850

For more information call 1-800-236-9933 or go to www.Brilinta.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 09/2015

処方情報ハイライト

ハイライトとして示すこれらの事項は、BRILINTA を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を含むものではない。BRILINTA 処方情報（全文版）を参照のこと。

BRILINTA®（チカグレロル）錠、経口投与用
米国初回承認日：2011 年

警告：(A) 出血リスク、
(B) アスピリンの用量と BRILINTA の効果
枠組み警告の完全な内容は、処方情報（全文版）を参照のこと。
出血のリスク

- BRILINTA は、他の抗血小板薬と同じく重大な、時には死に至る出血を引き起こすことがある（5.1, 6.1）。
- 活動性の病的出血を有する患者、又は頭蓋内出血の既往を有する患者には BRILINTA を投与しないこと（4.1, 4.2）。
- 緊急冠動脈バイパス移植術（CABG）を予定している患者では BRILINTA の投与を開始しないこと（5.1, 6.1）。
- 可能であれば BRILINTA を中止することなく出血に対処すること。本剤の中止により、その後の心血管イベント発現のリスクが増加する（5.4）。

アスピリンの用量及び BRILINTA の効果

- アスピリン維持用量が 100 mg を超えると BRILINTA の効果が減少するため、これを避けること。（2.1, 5.2, 14.1）。

----- 最近の主な変更 -----

効能・効果 (1)	2015 年 9 月
用法・用量 (2)	2015 年 9 月
禁忌 (4)	2015 年 9 月
警告及び使用上の注意 (5)	2015 年 9 月

----- 効能・効果 -----

BRILINTA は P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であり、急性冠症候群（ACS）患者及び心筋梗塞（MI）の既往歴を有する患者における、心臓管死、心筋梗塞、及び脳卒中の発生率の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 カ月間においては、クロピドグレルより優れた効果を示す。また、本剤は、ACS の治療のためにステントを留置された患者におけるステント血栓症の発生率を低下させる（1）。

処方情報（全文版）：内容*

警告：(A) 出血リスク、(B) アスピリンの用量及び BRILINTA の効果

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 用量
 - 2.2 用法
- 3 剤形及び含量
- 4 禁忌
 - 4.1 頭蓋内出血の既往
 - 4.2 活動性出血
 - 4.3 過敏症
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 出血の一般的リスク
 - 5.2 アスピリン維持用量の併用
 - 5.3 呼吸困難
 - 5.4 本剤の中止
 - 5.5 重度肝障害
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験経験
- 7 薬物相互作用
 - 7.1 強力な CYP3A 阻害剤
 - 7.2 強力な CYP3A 誘導剤
 - 7.3 アスピリン

----- 用法・用量 -----

ACS イベントの発症後、初回負荷用量として 180 mg を経口投与する。ACS イベントの発症後 1 年間は、維持用量として 90 mg/日 2 回を投与する。それ以降は、60 mg/日 2 回を投与する（2.1）

BRILINTA は、アスピリンの 1 日維持用量 75~100 mg と併用投与すること（2.1, 5.2）。

----- 剤形・含量 -----

- 60 mg 錠及び 90 mg 錠（3）

----- 禁 忌 -----

- 頭蓋内出血の既往（4.1）
- 活動性の病的出血（4.2）
- チカグレロル又は本剤の成分に対する過敏症（4.3）

----- 警告及び使用上の注意 -----

- 臨床試験において BRILINTA 投与群で対照群に比べて高頻度に呼吸困難が報告されている。BRILINTA に起因する呼吸困難は自己限定的（self-limiting）である（5.3）。
- 重度肝障害：チカグレロルへの曝露が増加することが考えられる（5.5）。

----- 副作用 -----

本剤で多くみられた副作用は、12% で認められた出血及び 14% で認められた呼吸困難であった（5.1, 5.3, 6.1）。

副作用の疑いの報告は、AstraZeneca（電話番号 1-800-236-9933）、FDA（1-800-FDA-1088）又はインターネットで www.fda.gov/medwatch まで連絡すること。

----- 薬物相互作用 -----

- 強力な CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤との併用を避けること（7.1, 7.2）。
- 1 日に 40 mg を超えるシンバスタチン又はロバスタチンの投与を受けている患者では、スタチン系薬剤に関連する有害作用のリスクが増加することがある（7.4）。
- BRILINTA 投与開始時又は BRILINTA の投与に変更がある場合は、ジゴキシン値をモニターすること（7.5）。

患者カウンセリング情報及び患者向け医薬品ガイドについて 17 項を参照のこと。

改訂日：2015 年 9 月

- 7.4 シンバスタチン、ロバスタチン
- 7.5 ジゴキシン
- 8 特定の集団での使用
 - 8.1 妊婦
 - 8.3 授乳婦
 - 8.4 小児への投与
 - 8.5 高齢者への投与
 - 8.6 肝障害
 - 8.7 腎機能障害
- 10 過量投与
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理試験
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
 - 12.5 薬理遺伝学
- 13 非臨床毒性試験
 - 13.1 がん原性、変異原性、生殖機能障害
- 14 臨床成績
 - 14.1 急性冠症候群及び心筋梗塞後の二次予防
- 16 包装 / 貯法及び取扱い
- 17 患者カウンセリング情報

*処方情報から省略された項は、リストに示していない。

警告：(A) 出血リスク、(B) アスピリンの用量及び **BRILINTA** の効果

A. 出血リスク

- **BRILINTA** は、他の抗血小板薬と同じく重大な、時には死に至る出血を引き起こすことがある (5.1, 6.1)。
- 活動性の病的出血を有する患者、又は頭蓋内出血の既往を有する患者には **BRILINTA** を投与しないこと (4.1, 4.2)。
- 緊急冠動脈バイパス移植術 (CABG) を予定している患者では **BRILINTA** の投与を開始しないこと (5.1, 6.1)。
- 可能であれば **BRILINTA** を中止することなく出血に対処すること。本剤の中止により、その後の心血管イベント発現のリスクが増加する (5.4)。

B. アスピリンの用量及び **BRILINTA** の効果

- アスピリン維持用量が 100 mg を超えると **BRILINTA** の効果が減少するため、これを避けること。(2.1, 5.2, 14.1)。

1 効能・効果

BRILINTA は、急性冠症候群 (ACS) の患者又は心筋梗塞 (MI) の既往歴のある患者における心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の発現率を低下させる。本剤は、ACS 後少なくとも 12 カ月間にわたってクロピドグレルより優れた効果を有する。

また、本剤は、ACS の治療でステント留置を受けた患者におけるステント血栓症の発現率を低下させる [臨床成績 (14.1) を参照]。

2 用法・用量

2.1 用量

ACS の管理では、ローディングドーズとして **BRILINTA** 180 mg の投与から開始する。ACS イベント後 1 年間にわたり 90 mg を 1 日 2 回継続投与した後に、60 mg を 1 日 2 回投与する。

BRILINTA を他の P2Y₁₂ 血小板阻害剤と併用投与しないこと。

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 [警告 (5.2) 及び臨床成績 (14.1) を参照]。患者が **BRILINTA** を服用し忘れた場合も、次回予定された服薬時間に 1 錠のみ (次回用量) 服用すること。

2.2 用法

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 [臨床薬理 (12.3) を参照]。

3 剤形・含量

BRILINTA (チカグレロル) 90 mg は、円形で両凸型の黄色のフィルムコーティング錠であり、片側に「90」及び「T」のマークがある。

BRILINTA (チカグレロル) 60 mg は、円形で両凸型の薄赤色のフィルムコーティング錠であり、片側に「60」及び「T」のマークがある。

4 禁忌

4.1 頭蓋内出血の既往

頭蓋内出血（ICH）再発のリスクが高いため、ICH の既往を有する患者には本剤を投与しないこと [臨床成績 (14.1) を参照]。

4.2 活動性出血

消化性潰瘍、頭蓋内出血等活動性の病的出血を有する患者には本剤を投与しないこと [警告及び使用上の注意 (5.1)、副作用 (6.1) を参照]。

4.3 過敏症

チカグレロル又は本剤の成分に対し過敏症（血管浮腫等）を有する患者には本剤を投与しないこと。

5 警告及び使用上の注意

5.1 出血の一般的リスク

BRILINTA 等の血小板機能を阻害する薬剤により、出血のリスクが増加する [副作用 (6.1) を参照]。

可能であれば BRILINTA を中止することなく出血に対処すること。本剤中止により、その後の心血管イベント発現リスクが増加する [警告及び使用上の注意 (5.4)、副作用 (6.1) を参照]。

5.2 アスピリン維持用量の併用

PLATO 試験では、BRILINTA と 100 mg 超のアスピリン維持用量の併用により、BRILINTA の効果が減少した。したがって、アスピリンの初回負荷量を投与後、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 [用法・用量 (2.1)、臨床成績 (14.1) を参照]。

5.3 呼吸困難

臨床試験において、BRILINTA 投与群の患者の約 14%で呼吸困難が発現した。呼吸困難は通常軽度から中等度であり、投与継続中に回復することが多かったが、PLATO 試験では BRILINTA 投与群の 0.9%及びクロピドグレル群の 0.1%、並びに PEGASUS 試験では BRILINTA 60mg 投与群の 4.3% 及びアスピリン単独投与群の 0.7%の患者が投与中止に至った。

PLATO 試験のサブスタディでは、199 例が呼吸困難の訴えの有無に関わらず肺機能検査を受けた。1 カ月後、又は 6 カ月以上の長期投与後の評価では、肺機能に副作用の徴候は認められなかった。

呼吸困難が新たに発症、遷延もしくは悪化し、呼吸困難と本剤の因果関係が認められ、特に治療を必要としない場合、可能であれば本剤は中断せず投与を継続すること。忍容できない呼吸困難により BRILINTA の投与を中止する必要がある場合、他の抗血小板薬の処方を検討すること。

5.4 本剤の中止

本剤中止により、心筋梗塞、脳卒中及び死亡のリスクが増加する。本剤を一時的に中止する必要がある場合（出血の処置、又は重大な手術等）、できるだけ早く投与を再開すること。可能であれば、出血リスクが高い手術の 5 日前に BRILINTA を中止すること。止血後できるだけ速やかに、本剤を再開すること。

5.5 重度肝障害

重度肝障害の患者での BRILINTA の使用を避けること。重度肝障害ではチカグレロルの血清中濃度が上昇する可能性が高い。重度肝障害患者での本剤の試験は実施されていない【臨床薬理 (12.3) を参照】。

6 副作用

以下の副作用が本添付文書で注意喚起されている。

- 出血【警告及び使用上の注意 (5.1) を参照】
- 呼吸困難【警告及び使用上の注意 (5.3) を参照】

6.1 臨床試験経験

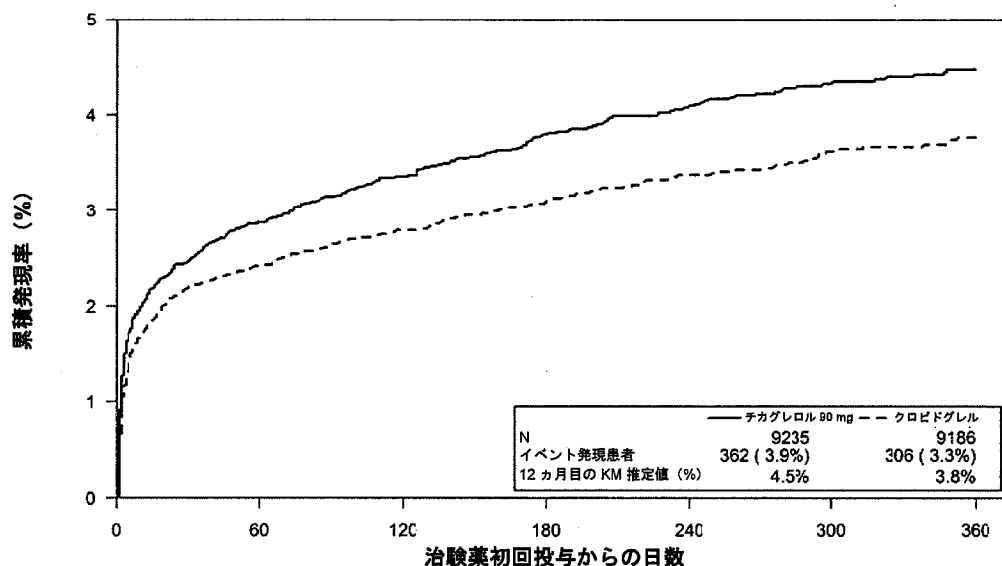
臨床試験は幅広く異なる条件によって実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用頻度は、別の薬剤の臨床試験での頻度と直接比較することはできず、また、実医療において観察される頻度を反映するものではない。

本剤を1年以上投与された13000例以上を含む27000例以上の患者について、本剤の安全性を評価している。

PLATO 試験 (ACS を対象とした血栓イベントのリスク低下) における出血

非 CABG Major bleeding イベントが最初に認められるまでの時間を図1に示す。

図1 - PLATO 定義による非 CABG Major bleeding イベントが最初に認められるまでの時間の Kaplan-Meier 推定値 (PLATO 試験)



分母の患者数							
チカグレロル 90 mg	9235	7563	7170	6900	5428	4022	3658
クロピドグレル	9186	7648	7302	7065	5540	4103	3727

PLATO 試験における出血の発現頻度を表 1 及び 2 にまとめる。非 CABG Major bleeding イベントの約半数は、投与開始から 30 日以内に認められている。

表 1 - 非 CABG 関連出血 (PLATO 試験)

	BRILINTA* N=9235	クロピドグレル N=9186
	イベント発現患者数 (%)	イベント発現患者数 (%)
PLATO 定義による Major + Minor	713 (7.7)	567 (6.2)
Major	362 (3.9)	306 (3.3)
致死性的/生命を脅かす	171 (1.9)	151 (1.6)
致死性的出血	15 (0.2)	16 (0.2)
頭蓋内出血 (致死性的/生命を脅かす)	26 (0.3)	15 (0.2)

PLATO 定義による「Minor bleeding」：止血又は出血の治療のために医学的処置が必要となるもの。

PLATO 定義による「Major bleeding」：以下のいずれかに該当するもの：致死性的出血、頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心膜内出血、出血による血液量減少性ショック又は重度低血圧で処置を要するもの、著しい障害をもたらすもの（永久視力喪失を伴う眼内出血等）、3 g/dL を超えるヘモグロビン (Hb) の低下 [又は 9% を超えるヘマトクリット (Hct) の低下] を伴う出血、2 単位以上の輸血を要する出血。

PLATO 定義による「Major bleeding - 致死性的/生命を脅かすもの」：上述したいずれかの Major bleeding で 5 g/dL を超える Hb の低下 (又は 15% 以上の Hct の低下) 又は 4 単位以上の輸血を伴うもの。

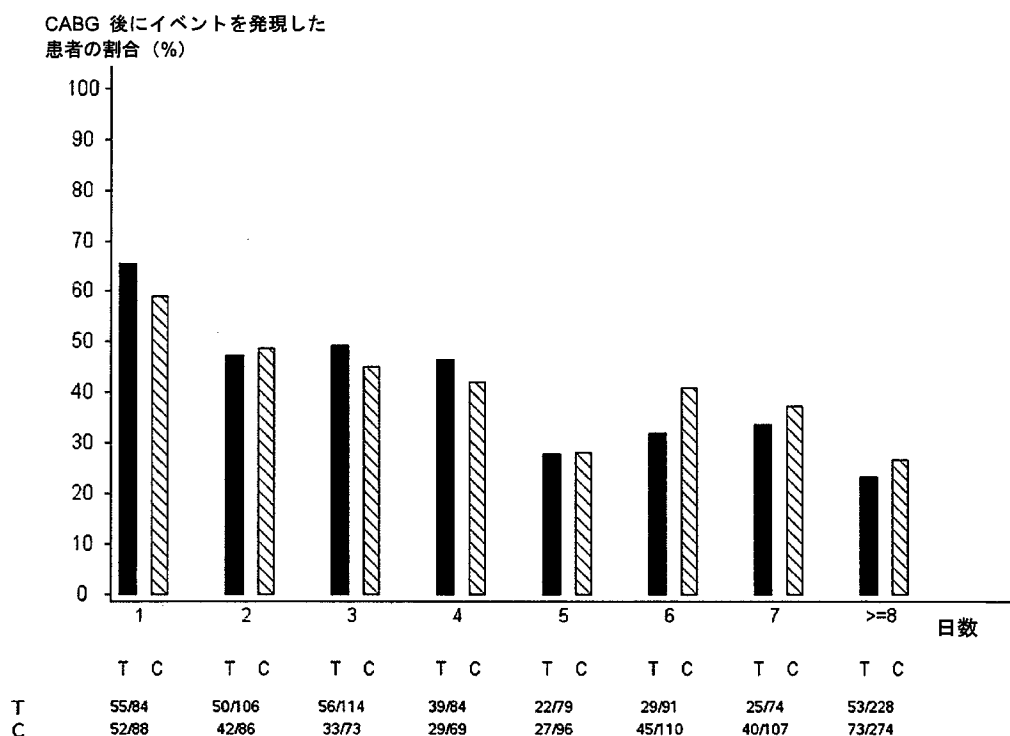
致死性的出血：7 日以内に直接死亡に至った出血イベント。

* 90 mg 1 日 2 回

クロピドグレルに対し、BRILINTA でベースラインの人口統計学的要因による出血の相対リスクに変化はなかった。

PLATO 試験では、1584 例に CABG 術が実施された。そのうち出血が認められた症例の割合を図 2 及び表 2 に示す。

図2 - 「Major bleeding - 致命的/生命を脅かすもの」 CABG 関連出血：治験薬の最終投与から CABG 処置までの日数 (PLATO 試験)



X 軸は治験薬の最終投与から CABG 処置までの日数を表す。

PLATO 試験の治験実施計画書では、CABG 又はその他の大手術前に、盲検を解除せずに治験薬を中断する処置が推奨されていた。手術が待機手術又は非緊急手術の場合、治験薬を以下に示すとおりに一時的に中断した。各治験実施医療機関の実施基準で手術前に抗血小板作用を消失させることが認められている場合、カプセル（盲検化したクロピドグレル）の場合は手術前 5 日間、錠剤（盲検化したチカグレロル）の場合には手術前 24 時間以上 72 時間以下の範囲で投与を中断した。各治験実施医療機関の実施基準で、抗血小板作用の消失を待たずに手術を行うことが規定されている場合、カプセル及び錠剤は手術前 24 時間にわたり中断し、アプロチニン又は他の止血剤の使用を認めた。各治験実施医療機関の実施基準で、手術実施可否の判定に IPA モニタリングを使用することが規定されている場合、カプセル及び錠剤とも同一時間にわたり中断した後に、通常のモニタリング手順を行った。

T: チカグレロル、C: クロピドグレル。

表 2 - CABG 関連出血 (PLATO 試験)

	BRILINTA* N=770	クロピドグレル N=814
	イベント発現患者数 (%)	イベント発現患者数 (%)
PLATO 定義による「Total Major」	626 (81.3)	666 (81.8)
致命的/生命を脅かす	337 (43.8)	350 (43.0)
致命的出血	6 (0.8)	7 (0.9)

PLATO 定義による「Major bleeding」：以下のいずれかに該当するもの：致命的出血、頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心膜内出血、出血による血液量減少性ショック又は重度低血圧で処置を要するもの、著しい障害をもたらすもの（永久視力喪失を伴う眼内出血等）、3 g/dL を超えるヘモグロビン (Hb) の低下 [又は 9% を超えるヘマトクリット (Hct) の低下] を伴う出血、2 単位以上の輸血を要する出血。

PLATO 定義による「Major bleeding - 致命的/生命を脅かすもの」：上述したいずれかの Major bleeding で、5 g/dL を超える Hb の低下 (又は 15% を超える Hct の低下) 又は 4 単位以上の輸血を伴うもの。

* 90 mg 1 日 2 回

CABG の 5 日前に抗血小板療法を中止した場合、Major bleeding は BRILINTA 投与群の 75%及びクロピドグレル投与群の 79%で認められている。

PLATO 試験におけるその他の副作用

PLATO 試験において 4%以上の発現率で認められた副作用を表 3 に示す。

表 3 - いずれかの投与群の 4%以上で報告され、BRILINTA 投与群の方が高頻度であった非出血性副作用を報告した患者の割合 (PLATO 試験)

	BRILINTA* N=9235	クロピドグレル N=9186
呼吸困難	13.8	7.8
めまい	4.5	3.9
悪心	4.3	3.8

* 90 mg 1日2回

PEGASUS 試験 (心筋梗塞の既往歴がある患者での二次予防) における出血

PEGASUS 試験での出血イベントの全般的転帰を表 4 に示す。

表 4 - 出血イベント (PEGASUS 試験)

	BRILINTA*+ アスピリン N=6958		アスピリン単独 N=6996	
	イベント発現患者 数 (%)	イベント (件) /100患者-年	イベント発現患者 数 (%)	イベント (件) /100患者-年
TIMI分類によるMajor	115 (1.7)	0.78	54 (0.8)	0.34
致死出血	11 (0.2)	0.08	12 (0.2)	0.08
頭蓋内出血	28 (0.4)	0.19	23 (0.3)	0.14
TIMI定義によるMajor又はMinor	168 (2.4)	1.15	72 (1.0)	0.45

TIMI 分類による Major bleeding: 致死的な出血、又はあらゆる頭蓋内出血、又は 5 g/dL 以上のヘモグロビン (Hgb) 低下若しくは 15%のヘマトクリット (Hct) 低下を伴う出血の臨床的に明らかな徴候。

致死出血: 7 日以内に直接死亡に至った出血イベント。

TIMI分類によるMinor bleeding: 3-5 g/dLのヘモグロビンの低下を示す臨床的に明らかな出血。

* 60 mg 1日2回

あらかじめ規定した様々なサブグループ (年齢、性別、体重、人種、地理的地域、合併症、併用療法、ステント、病歴等)を通して、TIMI Major bleeding 及び TIMI Major bleeding 又は Minor bleeding イベントのアスピリン単独に対する BRILINTA 60 mg の出血プロファイルは一貫していた。

PEGASUS 試験におけるその他の副作用

PEGASUS 試験において 3%以上の発現率で認められた副作用を表 5 に示す。

表 5 - チカグレロル 60 mg 投与群の 3.0%超で報告された非出血性副作用 (PEGASUS 試験)

	BRILINTA* + アスピリン N=6958	アスピリン単独 N=6996
呼吸困難	14.2	5.5
めまい	4.5	4.1
下痢	3.3	2.5

*60 mg 1日2回

徐脈

ホルター心電図によるサブスタディが PLATO 試験の約 3000 例について行われたが、R-R 間隔延長は、急性期ではクロピドグレル群 (3.5%) よりも BRILINTA 群 (6.0%) で多くの被験者に認められ、1 カ月後には BRILINTA 群で 2.2%、クロピドグレル群で 1.6%であった。PLATO 試験及び PEGASUS 試験では、徐脈イベントのリスクが高い被験者は除外された (すなわち、洞不全症候群、II 度又は III 度の房室ブロック、又は徐脈関連の失神があり、ペースメーカーを装着していない患者)。PLATO 試験では、失神、失神寸前の状態、意識消失が、BRILINTA 90 mg 投与群で 1.7%、クロピドグレル投与群で 1.5%に報告されている。PEGASUS 試験では、失神が BRILINTA 60 mg 投与群で 1.2%、アスピリン単独投与群で 0.9%に報告されている。

臨床検査値異常

血清尿酸：

PLATO 試験において、血清尿酸値のベースラインからの上昇は、BRILINTA 90 mg 投与群で約 0.6 mg/dL、クロピドグレル投与群で約 0.2 mg/dL であった。試験治療中止から 30 日間でその差は消失した。PLATO 試験では、治療群間で痛風の報告に差はなかった (各群 0.6%)。

PEGASUS 試験において、血清尿酸値のベースラインからの上昇は BRILINTA 60 mg 投与群で約 0.2 mg/dL であり、アスピリン単独投与群では上昇が認められなかった。BRILINTA 投与群の方がアスピリン単独投与群に比べて痛風を発現する患者が多かった (それぞれ 1.5%及び 1.1%)。平均血清中尿酸濃度は、投与中止後に低下した。

血清クレアチニン：

PLATO 試験では、50%超の血清クレアチニン上昇が、BRILINTA 90 mg 投与群で 7.4%、クロピドグレル投与群で 5.9%の被験者に認められた。これらの上昇は投与継続により進行することではなく、継続とともに改善する場合も多かった。投与中に最大値の上昇が認められた被験者においても、投与中止時には可逆的な改善が認められた。PLATO 試験の実薬群では、急性腎不全、慢性腎不全、中毒性腎症、乏尿等の腎に関連する重篤な有害事象について、差は認められなかった。

PEGASUS 試験では、50%超の血清クレアチニン濃度上昇が BRILINTA 60 mg 投与群で 4%に認められ、アスピリン単独投与群も同様であった。腎に関連する有害事象の頻度は、年齢及びベースライン時の腎機能にかかわらず、チカグレロル投与群及びアスピリン単独投与群とも同様であった。

7 薬物相互作用

7.1 強力な CYP3A 阻害剤

強力な CYP3A 阻害剤はチカグレロル曝露を大きく増加させるため、呼吸困難、出血及びその他の有害事象のリスクが増加する。強力な CYP3A 阻害剤との併用を避けること (ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネファゾドン、リトナビル、サキナビ

ル、ネルフィナビル、インジナビル、アタザナビル、テリスロマイシン) [臨床薬理 (12.3) を参照]。

7.2 強力な CYP3A 誘導剤

強力な CYP3A 誘導剤はチカグレロル曝露を大きく減少させるため、チカグレロルの有効性が低下する。リファンピン、デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等の強力な CYP3A 誘導剤の併用は避けること [臨床薬理 (12.3) を参照]。

7.3 アスピリン

BRILINTA と 100 mg を超えるアスピリン維持用量の併用により、BRILINTA の効果が減少した [警告及び使用上の注意 (5.2)、臨床成績 (14.1) を参照]。

7.4 シンバスタチン、ロバスタチン

BRILINTA 投与により、シンバスタチン及びロバスタチンの血清濃度が上昇するが、これはこれらの薬剤が CYP3A4 により代謝されるためである。シンバスタチン及びロバスタチンの用量は 40 mg 以下にすること [臨床薬理 (12.3) を参照]。

7.5 ジゴキシン

BRILINTA は P-糖蛋白質トランスポーターを阻害するため、BRILINTA 投与開始時又は BRILINTA の投与に変更がある場合は、ジゴキシン値をモニターすること [臨床薬理 (12.3) を参照]。

8 特定の集団での使用

8.1 妊婦

胎児危険度分類 C：

妊婦において、適切で十分にコントロールされた BRILINTA 投与についての試験は行われていない。動物実験では、チカグレロルを体表面積に基づく最大推奨臨床用量 (MRHD) の約 5~7 倍で母体に投与したところ、構造的異常が認められた。妊娠時には、予想される胎児へのリスクよりも治療により予想されるベネフィットが上回る場合にのみ本剤を使用すること。

生殖毒性試験では、器官形成期の妊娠ラットに、チカグレロルを 20-300 mg/kg/日で投与した。20 mg/kg/日は、mg/m² ベースで 60 kg のヒトにおける 90 mg 1 日 2 回の MRHD とほぼ同量であった。児の有害転帰は、300 mg/kg/日 (mg/m² ベースで MRHD の 16.5 倍) で生じ、肝葉及び肋骨の過剰、胸骨分節骨化不全、骨盤変位、胸骨分節奇形/不整が認められた。中用量の 100 mg/kg/日では、肝臓及び骨格の発達遅延がみられた。器官形成期の妊娠ウサギに、チカグレロルを 21-63 mg/kg/日で投与した場合、63 mg/kg/日 (mg/m² ベースで MRHD の 6.8 倍) の母体最高投与量に曝露した胎児で、胆嚢発達遅延及び舌骨、恥骨、胸骨の骨化不全が認められた。

出生前/出生後研究では、妊娠後期と授乳期の妊娠ラットに、チカグレロルを 10-180 mg/kg/日で投与した。児の死亡及び児の成長への影響が、180 mg/kg/日 (mg/m² ベースで MRHD の約 10 倍) で認められた。耳介の開展及び開眼の遅れ等、比較的軽度の影響が、10 mg/kg 及び 60 mg/kg (mg/m² ベースで MRHD の約 0.5 倍及び約 3.2 倍) で認められた。

8.3 授乳婦

チカグレロル又はその活性代謝物がヒトの乳汁に移行するかどうかは不明である。チカグレロルはラットの乳汁に移行する。ヒトの乳汁には多くの薬剤が移行し、また乳児には BRILINTA による重篤な副作用の可能性があるため、授乳の中止あるいは投与の中止を判断すること。

8.4 小児への投与

小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

PLATO 及び PEGASUS 試験では、被験者の約半数が 65 歳以上、約 15% が 75 歳以上であった。高齢者と若年被験者間で、安全性又は有効性に全体的な差は認められていない。

8.6 肝障害

チカグレロルは肝臓で代謝されるため、肝機能障害では出血及びその他の有害事象のリスクが増加することがある。重度の肝障害者では本剤の使用を避けること。中等度の肝障害者での本剤の使用経験は限られているため、チカグレロルへの曝露が増加する可能性に注意して、本剤の投与のリスク及びベネフィットを考慮すること。軽度の肝障害者については、用量調整は不要である [警告及び使用上の注意 (5.5)、臨床薬理 (12.3) を参照]。

8.7 腎機能障害

腎機能障害者については、用量調整は不要である。透析を受けている患者については検討していない [臨床薬理 (12.3) を参照]。

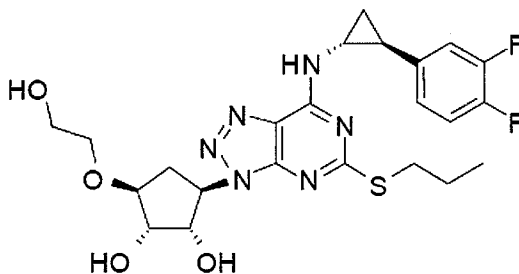
10 過量投与

現時点では本剤の作用を減弱させる既知の治療はなく、透析によるチカグレロルの除去は有効ではない。過量投与に対する処置は、各国の標準的治療に準じること。出血は、過量投与の既知の薬理作用である。出血が認められた場合には、適切な対症療法を行うこと。

過量投与によるその他の影響として、消化器への影響（悪心、嘔吐、下痢）又は R-R 間隔延長の可能性がある。心電図によるモニタリングを行うこと。

11 組成・性状

BRILINTA は、P2Y₁₂ ADP 受容体を介した血小板の活性化及び凝集の阻害剤であるシクロペンチルトリアゾロピリミジンのチカグレロルを含有する。チカグレロルの化学名は (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyethoxy)cyclopentane-1,2-diol である。チカグレロルの化学式は C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S であり、分子量は 522.57 である。化学構造は以下のとおりである。



チカグレロルは結晶状の粉末であり、室温での水への溶解度は約 10 µg/mL である。

BRILINTA 90 mg 錠、経口投与用は、チカグレロル 90 mg 及び次の成分を含有する：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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール 400、及び黄色三二酸化鉄。

BRILINTA 60 mg 錠、経口投与用は、チカグレロル 60 mg 及び次の成分を含有する：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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール 400、黒酸化鉄、三酸化鉄。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

チカグレロル及びその代謝物は血小板 P2Y₁₂ ADP 受容体と可逆的に相互作用し、シグナル伝達及び血小板活性化を抑制する。チカグレロル及びその代謝物は、ほぼ等効力である。

12.2 薬力学

20 μ M の血小板凝集作動薬 ADP に対する急性及び慢性血小板阻害効果を検討する 6 週間試験において、チカグレロル及びクロピドグレルによる血小板凝集阻害 (IPA) を比較した。

試験 1 日目にローディングドーズとしてチカグレロル 180 mg 又はクロピドグレル 600 mg を投与後に、IPA の発現を評価した。図 3 に示すとおり、IPA は全時点でチカグレロルの方が高かった。チカグレロルの IPA 効果は 2 時間程度で最大値に達し、8 時間以上にわたってその効果が維持された。

チカグレロル 90 mg 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の 6 週間投与後に、同じく 20 μ M ADP に対して IPA の発現を検討した。

図 4 に示すとおり、最終投与後の IPA 最大値の平均は、チカグレロルが 88%、クロピドグレルが 62% であった。図 4 に挿入した図は、24 時間後のチカグレロル群での IPA (58%) が、クロピドグレル群 (52%) と同程度であることを示しており、チカグレロルを服用し忘れた患者であってもクロピドグレル投与患者のトラフ IPA と同程度の IPA を維持することが示された。5 日後のチカグレロル群の IPA は、プラセボ群の IPA と同程度であった。チカグレロル又はクロピドグレルのいずれについても、出血のリスク又は血栓のリスクが IPA と同様の経過で推移するかは不明である。

図 3 - プラセボ、チカグレロル 180 mg 又はクロピドグレル 600 mg の単回経口投与後の血小板凝集阻害の平均値 ($\pm$ SE)

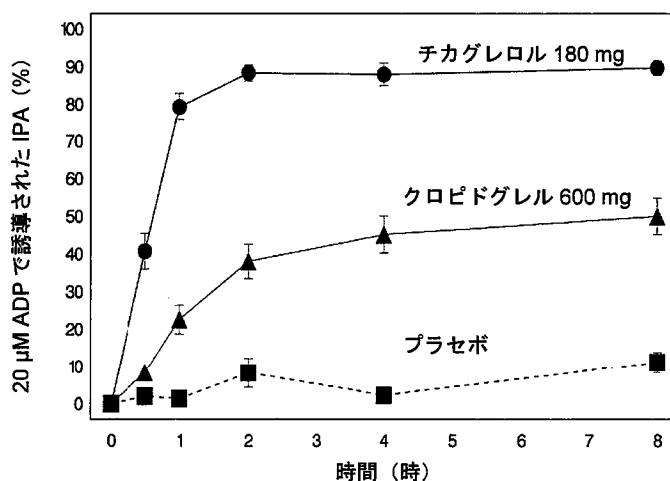
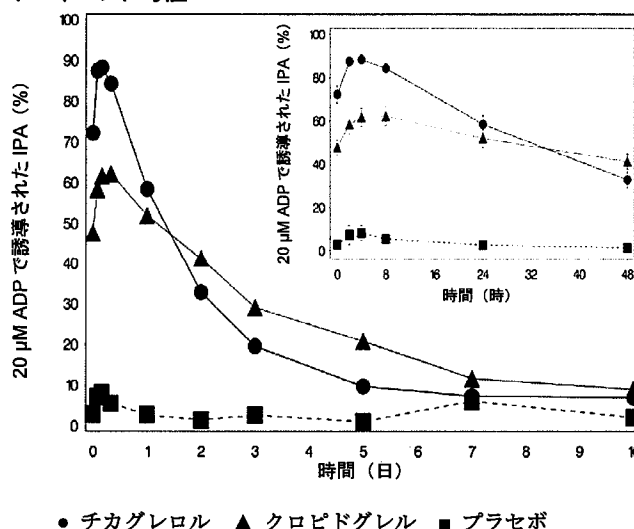


図 4 - プラセボ、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の 6 週間投与後の血小板凝集阻害 (IPA) の平均値



クロピドグレルから BRILINTA に変更すると IPA の絶対値が 26.4%上昇し、BRILINTA からクロピドグレルに変更した場合は IPA の絶対値が 24.5%低下した。患者は抗血小板作用を中断させることなく、クロピドグレルから BRILINTA に変更できる [用法・用量 (2) を参照]。

12.3 薬物動態

チカグレロルは用量比例的な薬物動態を示し、これは患者及び健康志願者とも同様であった。

吸収

BRILINTA は食事と関係なく服用することができる。チカグレロルは、 t_{max} 中央値が 1.5 時間 (範囲 1.0-4.0 時間) で吸収される。チカグレロルからの主要循環代謝物 AR-C124910XX (活性代謝物) は、 t_{max} 中央値が 2.5 時間 (範囲 1.5-5.0 時間) で生成される。

絶対バイオアベイラビリティの平均値は約 36% (範囲 30%-42%) である。高脂肪食の摂取によるチカグレロルの C_{max} への影響はなかったが、AUC が 21%増加した。このときチカグレロルの主要代謝物の C_{max} が 22%低下し、その AUC に変化はなかった。

BRILINTA を粉砕して水と混和し、経鼻胃管から胃内に投与したところ、粉砕していない錠剤と生物学的に同等であり (チカグレロル及び AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} は 80-125%の範囲内)、 t_{max} 中央値はチカグレロルが 1.0 時間 (範囲 1.0-4.0 時間)、AR-C124910XX が 2.0 時間 (範囲 1.0-8.0 時間) であった。

分布

チカグレロルの定常状態分布容積は 88 L である。チカグレロル及び活性代謝物は、ヒト血漿蛋白質と高度に結合する (99%超)。

代謝

CYP3A4 がチカグレロルの代謝と主要活性代謝物の形成に関わる主要な酵素である。チカグレロル及びその主要活性代謝物は、P-糖蛋白質の弱い基質かつ阻害剤である。活性代謝物の全身曝露は、チカグレロルの曝露の約 30-40%である。

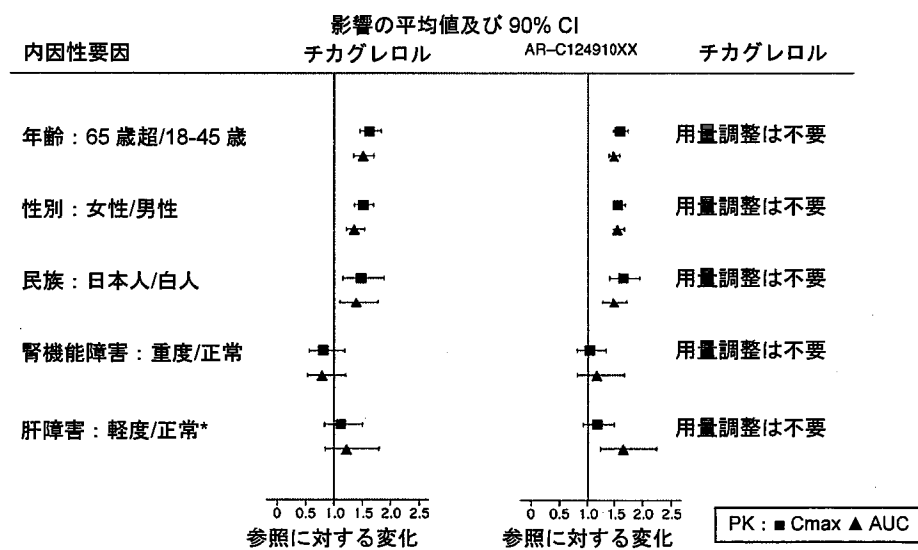
排泄

チカグレロルの主要な排泄経路は肝代謝である。放射能標識したチカグレロルを投与したときの放射能の平均回収率は約 84%である（58%が便中、26%が尿中）。尿中へのチカグレロル及び活性代謝物の回収率は、いずれも投与量の 1%未満であった。チカグレロルの主要代謝物の主要な排泄経路は、胆汁排泄の可能性が高いと考えられる。平均 $t_{1/2}$ はチカグレロルが約 7 時間、活性代謝物が 9 時間である。

特定の集団

チカグレロルの薬物動態に対する年齢、性別、民族、腎機能障害及び軽度肝障害の影響を図 5 に示す。影響は小さいため、用量調整は不要である。

図 5 - チカグレロルの薬物動態に対する内因性要因の影響

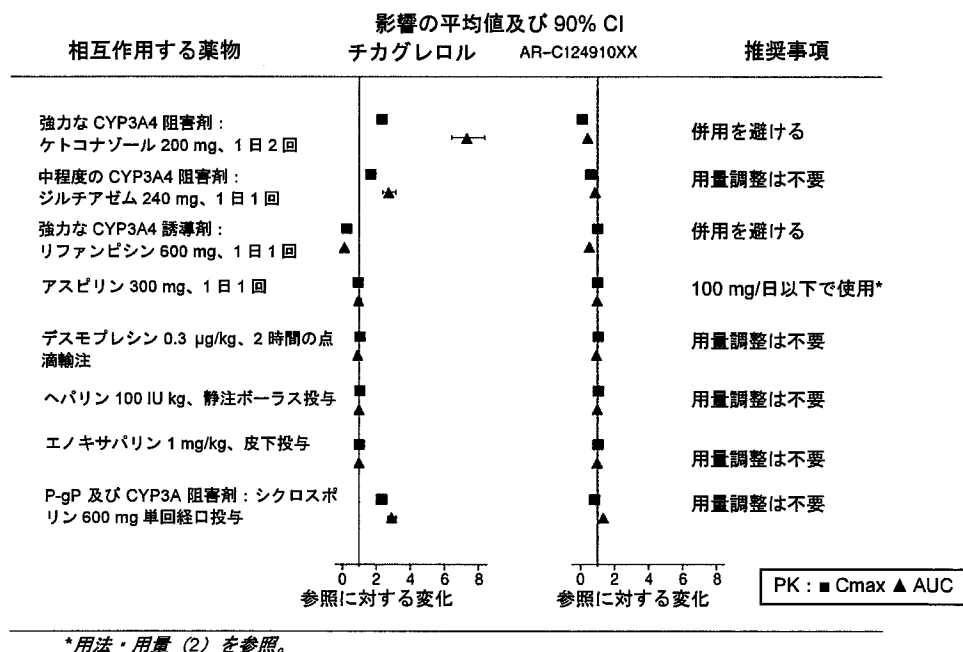


*中等度又は重度肝障害の患者では BRILINTA は検討されていない。

BRILINTA に対するその他の薬物の影響

CYP3A4 は、チカグレロルの代謝と主要活性代謝物の形成に関わる主要な酵素である。チカグレロルの薬物動態に対するその他の薬物の影響を、チカグレロル単独投与に対する変化（被験薬/参照の比）として図 6 に示す。強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）は、チカグレロル曝露を大きく増加させる。中程度の CYP3A 阻害剤（ジルチアゼム等）の影響は低い。CYP3A 誘導剤（リファンピシン等）は、チカグレロルの血中濃度を大きく低下させる。P-gp 阻害剤（シクロスポリン等）は、チカグレロル曝露を増加させる。

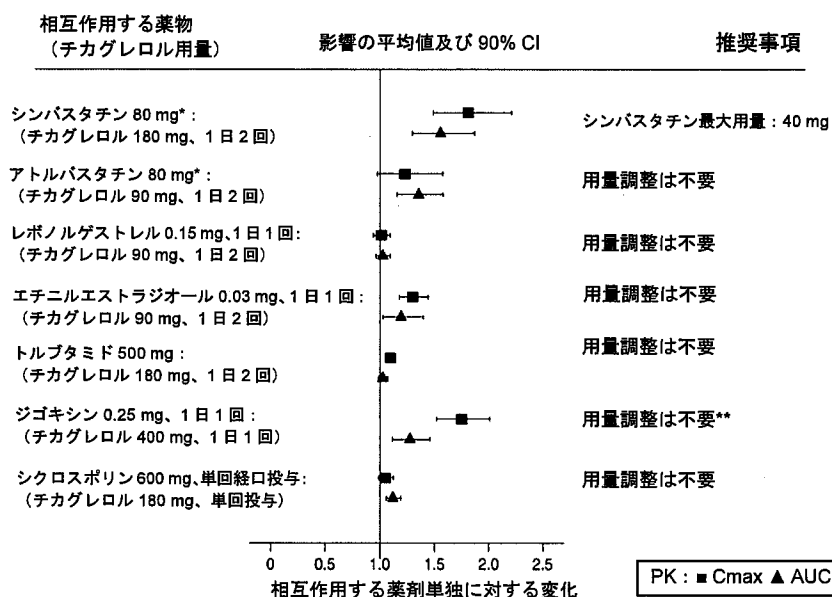
図 6 - チカグレロルの薬物動態に対する併用投与薬の影響



その他の薬物に対する BRILINTA の影響

In vitro 代謝試験から、チカグレロル及びその主要活性代謝物が CYP3A4 の弱い阻害剤であり、CYP3A5 の活性化剤の可能性があり、P-gp 輸送体の阻害剤であることが示された。チカグレロル及び AR-C124910XX には、ヒト CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2E1 活性に対する阻害作用がないことが示された。シンバスタチン、アトルバスタチン、エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル、トルブタミド、ジゴキシン及びシクロスポリンの薬物動態に対する特異的な *in vivo* 作用については、図 7 を参照のこと。

図 7 - 併用薬の薬物動態に対する BRILINTA の影響



*全代謝物の AUC 及び Cmax に、同様の上昇が認められた。

**BRILINTA 投与開始時又は BRILINTA の投与に変更がある場合はジゴキシン値をモニターすること。

12.5 薬理遺伝学

PLATO 試験の遺伝的サブスタディコホートにおいて、BRILINTA 投与群での血栓性心血管イベント発現率には、CYP2C19 機能喪失状態への依存性は認められなかった。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖機能障害

がん原性

チカグレロルは、マウスで 250 mg/kg/日の用量まで、又は雄ラットで 120 mg/kg/日の用量までがん原性は認められなかった (AUC ベースで MRHD である 90 mg 1 日 2 回のそれぞれ 19 倍及び 15 倍の用量)。180 mg/kg/日 (AUC ベースで最大推奨用量である 90 mg 1 日 2 回の 29 倍の用量) の用量で雌ラットに子宮癌、子宮腺癌及び肝細胞腺腫がみられたが、60 mg/kg/日 (AUC ベースで MRHD の 8 倍) では雌ラットにがん原性は認められなかった。

変異原性

Ames 試験 (微生物を用いる変異原性試験)、マウスリンフォーマ試験及びラット小核試験において、チカグレロルは遺伝毒性を示さなかった。また、Ames 試験及びマウスリンフォーマ試験において、活性型の O-脱メチル化代謝物は遺伝毒性を示さなかった。

生殖機能障害

チカグレロルは 180 mg/kg/日の用量まで雄性生殖機能に影響せず、200 mg/kg/日の用量まで雌性生殖機能に影響しなかった (AUC ベースで MRHD の 15 倍を超える用量)。10 mg/kg/日以上用量を雌ラットに投与したところ、不規則発情周期の発現が増加した (AUC ベースで MRHD の 1.5 倍の用量)。

14 臨床成績

14.1 急性冠症候群及び心筋梗塞後の二次予防

PLATO 試験

PLATO 試験は、胸痛又は症状の直近のエピソード発現から 24 時間以内に受診した急性冠動脈症候群 (ACS) 患者を対象として、アスピリン及びその他の標準療法の併用下で、BRILINTA (N=9333) とクロピドグレル (N=9291) を比較する無作為化二重盲検試験であった。試験の主要エンドポイントは、心血管死、非致死的心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を除く）又は非致死性の脳卒中のいずれかの最初の発現とする複合エンドポイントであった。

既にクロピドグレル投与を受けていた患者も試験に登録し、いずれか一方の投与群に無作為割付けできることとした。頭蓋内出血の既往歴、過去 6 カ月以内の消化器系出血、又は既知の出血性素因若しくは凝固障害がある患者は、試験から除外した。抗凝固剤を服用中の患者は本試験の参加から除外し、治験中に抗凝固治療の適応症を発現した患者では治験薬の投与を中止した。ACS の内科的管理又は侵襲的管理の予定にかかわらず患者を試験に組み入れ、この予定による層別化をせずに患者の無作為化を行った。

BRILINTA に無作為割付けされた全患者に対し、180 mg のローディングドーズを投与した後に、90 mg 1 日 2 回の維持用量を投与した。クロピドグレル投与群の患者では、まだクロピドグレル投与を受けていない場合に、300 mg のローディングドーズを投与した。PCI を受ける患者には、治験責任医師の判断で 300 mg のクロピドグレルを追加投与した。75-100 mg/日の維持用量のアスピリンを推奨したが、各治験実施医療機関の判断に従って、より高い維持用量のアスピリンも認めた。患者への投与は 6-12 カ月間行った。

PLATO 試験の患者は、男性 (72%) 及び白人 (92%) の占める割合が高かった。患者の約 43% が 65 歳超であり、15% が 75 歳超であった。治験薬曝露の中央値は 277 日間であった。約半数の患者が試験前にクロピドグレル投与を受け、約 99% の患者が PLATO 試験中の任意の時点にアスピリン投与を受けた。患者の約 35% がベースライン時にスタチン系薬剤の投与を受けており、93% が PLATO 試験中の任意の時点にスタチン系薬剤の投与を受けた。

本試験の主要複合エンドポイントの結果、及び主要エンドポイントに対する各構成項目の寄与の程度を表 6 に示す。個々の副次的エンドポイントの解析には、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中、並びにすべての死亡の全体での発現を示す。

表 6 - 転帰イベント発現患者 (KM%) (PLATO 試験)

	BRILINTA ¹ N=9333	クロピドグレル N=9291	ハザード比 (95% CI)	p-値
心血管死、心筋梗塞又は脳卒中 から成る複合エンドポイント	9.8	11.7	0.84 (0.77, 0.92)	0.0003
心血管死	2.9	4.0	0.74	
非致死的心筋梗塞	5.8	6.9	0.84	
非致死性の脳卒中	1.4	1.1	1.24	
副次的エンドポイント ²				
心血管死	4.0	5.1	0.79 (0.69, 0.91)	0.0013
心筋梗塞 ³	5.8	6.9	0.84 (0.75, 0.95)	0.0045
脳卒中 ³	1.5	1.3	1.17 (0.91, 1.52)	0.22
すべての原因の死亡	4.5	5.9	0.78 (0.69, 0.89)	0.0003

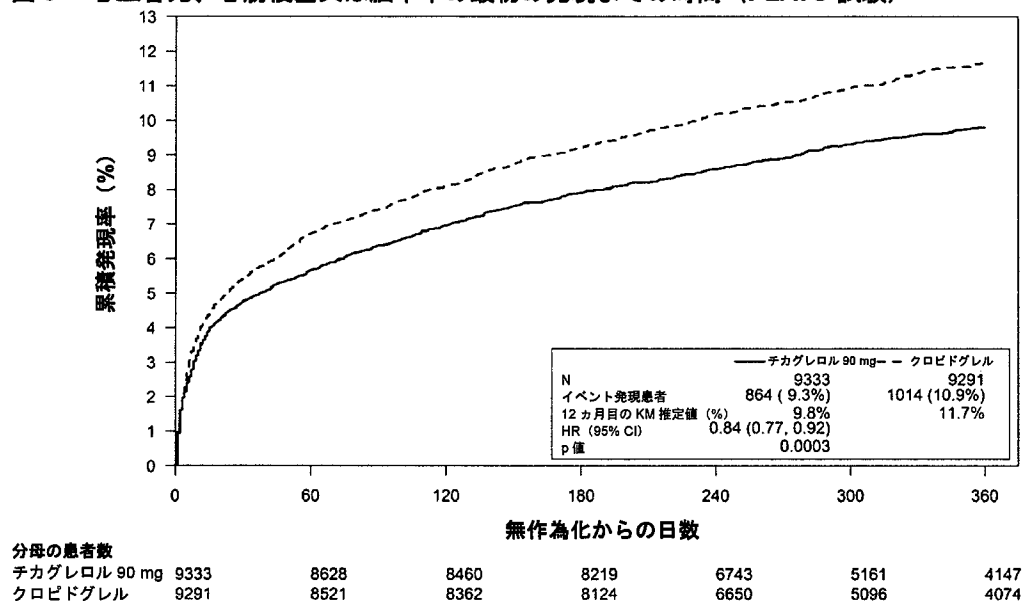
1. 90 mg 1 日 2 回投与。

2. 注意：構成項目である心血管死、心筋梗塞及び脳卒中のうち最初のイベントの発現率は、各構成項目の最初のイベントの実際の発現率であり、複合エンドポイント中のイベントの総発現率を合計したものではない。

3. 他の非致死性のイベントを来した患者又は死亡した患者を含む。

試験全体における心血管死、非致死的心筋梗塞又は非致死の脳卒中から成る主要複合エンドポイントの最初の発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を示す (図 8)。

図 8 – 心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の最初の発現までの時間 (PLATO 試験)



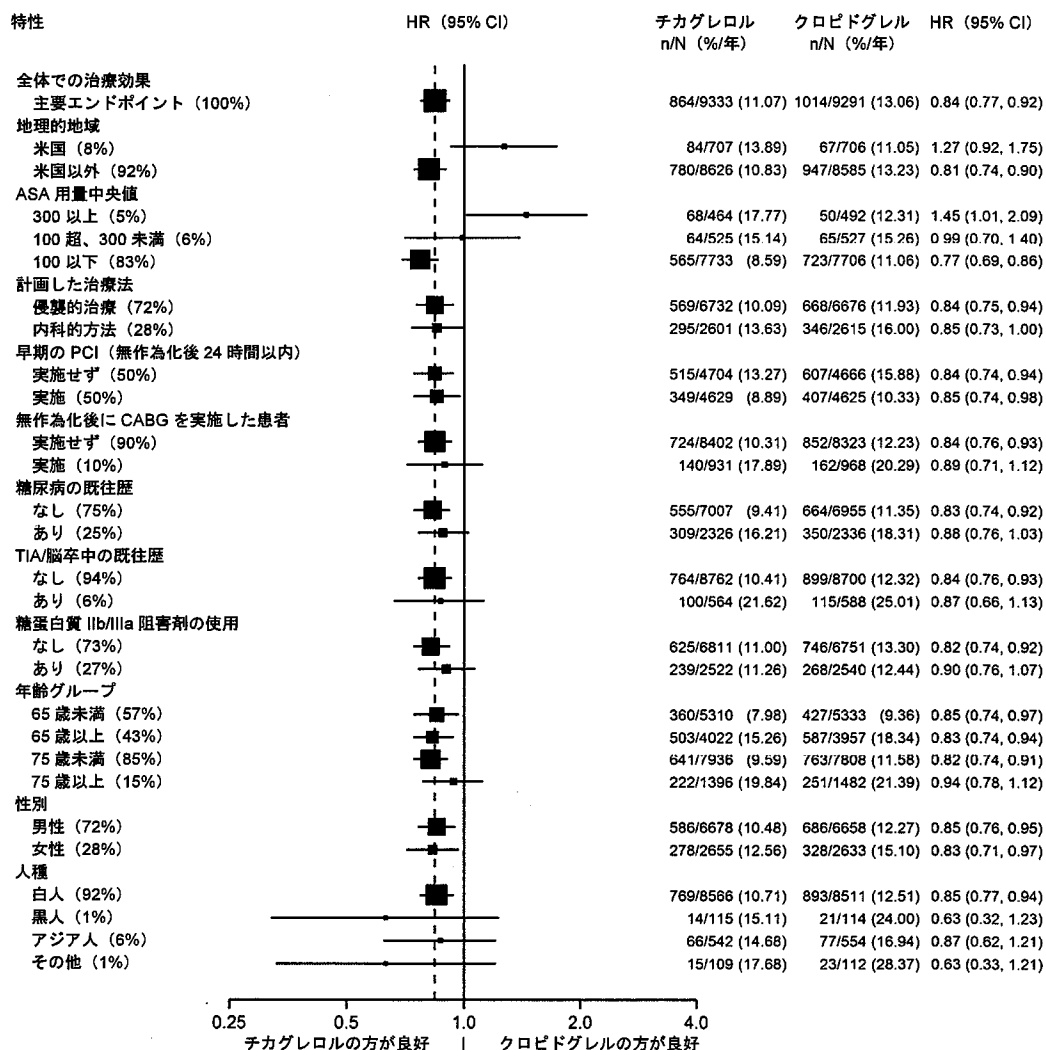
30 日目には曲線が分かれ [相対リスク低下率 (RRR) 12%]、12 カ月間の投与期間を通して差が更に拡大した (RRR 16%)。

PLATO 試験中に PCI でステント留置を受けた患者 11289 例では、ステント血栓症のリスクがクロピドグレル投与 (「確実」との判定で 1.9%) に比べて低かった (同 1.3%) (HR 0.67, 95% CI 0.50-0.91; $p=0.009$)。この結果は、薬剤溶出ステント及びベアメタルステントとも同様であった。

広範囲の人口統計学的特性、ベースライン時の併用薬及び他の治療について、転帰に対する影響を検討した。その一部を図 9 に示す。これらの差は、単に多数の解析で偶然に生じた差を反映したものである場合があるため、この種の解析は注意して解釈しなければならない。ほとんどの解析から、全体の結果と整合する影響が示されたが、次の 2 件の例外があった：すなわち地域による不均一性の所見、及びアスピリン維持用量の強い影響である。これらについて以下で更に考察する。

ここに示すほとんどの特性はベースライン特性であるが、一部の特性には無作為化後の測定を反映させた (アスピリン維持用量、PCI の使用)。

図 9 - サブグループ解析 (PLATO 試験)



注意：上図には様々なサブグループでの影響を示したが、ほとんどがベースライン特性であり、ほとんどがあらかじめ規定された特性である。図に示した 95%信頼区間は比較を行った回数を考慮に入れておらず、他の全要因で調整後の特別な要因の影響も反映していない。サブグループ間の見かけの均一性又は不均一性を過度に解釈しないこと。

地域の差

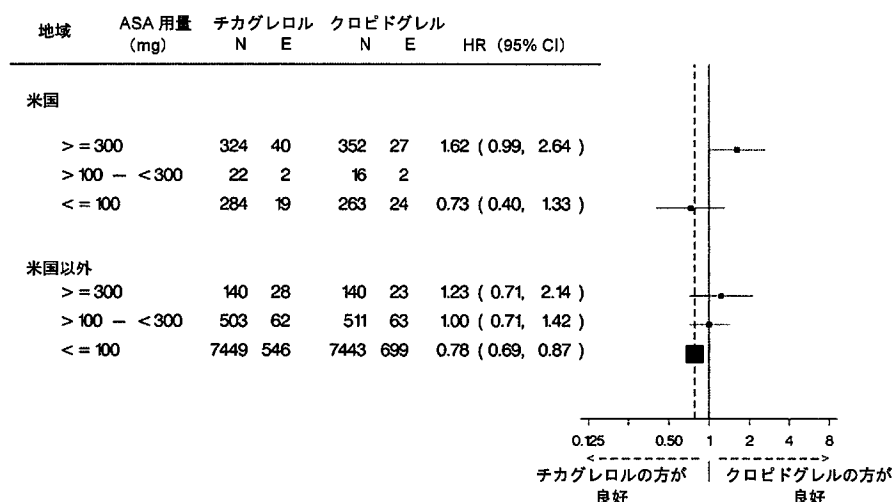
北米（米国及びカナダ）と世界のその他の地域を比較した結果から北米に小さな影響が示され、数的に対照に劣り、「米国」サブセットに起因するものであった。米国/米国以外を比較する統計学的検定で統計学的有意性が認められ ($p=0.009$)、心血管死及び非致死的心筋梗塞の両方に同じ傾向が認められた。個々の結果及び名目上の p 値は、サブセットの解析時と同様に注意して解釈する必要があり、偶発的所見を表していることがある。しかし心血管死及び非致死的心筋梗塞の両項目における差の一貫性は、所見が信頼に足るものである可能性を裏づけている。

米国及び米国以外の間の様々なベースライン特性及び処置の差について、地域による差の説明になるか否かを検討するために解析したが（意図的な侵襲的管理 vs. 計画的な内科的管理、GPIIb/IIIa 阻害剤の使用、薬剤溶出ステント vs. ベアメタルステントの使用など）、アスピリン維持用量を除いては、これらの差によって転帰の差が生じることはないと思われた。

アスピリン用量

PLATO 試験の治験実施計画書ではアスピリン維持用量の選択が治験責任医師に委ねられており、米国の施設及び米国以外の施設間で使用パターンが異なっていた。米国以外の治験責任医師の約 8% が 100 mg を超える用量でアスピリンを投与し、約 2% は 300 mg を超える用量で投与していた。米国では患者の 57% が 100 mg を超える用量の投与を受け、54% が 300 mg を超える用量の投与を受けていた。全体での結果は、低用量（100 mg 以下）のアスピリンの維持用量と併用した場合が優れており、アスピリン用量ごとに解析した結果は、米国及び米国以外とも同様であった。アスピリン用量中央値別の全体での結果を図 10 に示す。図 10 には、地域及び用量別の結果を示す。

図 10 - アスピリン維持用量別の米国及び米国以外での心血管死、心筋梗塞、脳卒中（PLATO 試験）



あらゆる計画外のサブセット解析と同様に、特に特性が真のベースライン特性でない場合（治験責任医師の通常の診療基準で決まる場合）には、上記の解析を慎重に取り扱わなければならない。ただし、両地域ともアスピリン用量によって転帰が同様のパターンで予測されること、及び主要エンドポイントのうち心血管死及び非致死的心筋梗塞の 2 種類の主要構成項目においても、パターンが同様であることは注目される。

この種の結果は慎重に取り扱う必要があるが、チカグレロルと併用するアスピリンの維持用量を 100 mg に制限する十分な根拠となるように思われる。より高用量には ACS の条件で確立されたベネフィットはなく、これらの高用量を使用すると BRILINTA の有効性が低下することを強く示唆する所見がある。

PEGASUS 試験

PEGASUS TIMI-54 試験は、21162 例の患者を対象とする、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。心筋梗塞の既往歴がある患者を対象にアスピリン 75-150 mg の併用投与下で、チカグレロル（90 mg 1 日 2 回又は 60 mg 1 日 2 回）を、アスピリン単独療法の場合と比較した。主要エンドポイントは、心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死の脳卒中の最初の発

現とする複合エンドポイントであった。心血管死及びすべての原因の死亡を副次的エンドポイントとして評価した。

年齢が 50 歳以上であり、無作為化の 1-3 年前に心筋梗塞の既往があり、次に示す血栓性心血管イベントの危険因子を一つ以上有する患者を、本試験の参加に適格とした：年齢 65 歳以上、薬剤投与を要する糖尿病、過去に 1 回以上の心筋梗塞の既往、多枝冠動脈疾患のエビデンス、又はクレアチニン・クリアランス < 60 mL/分。ADP 受容体遮断薬治療歴又は治療の経過にかかわらず、患者を無作為化できることとした。腎透析が現在必要である患者又は試験中に必要になると予想される患者は、試験から除外した。頭蓋内出血の既往、過去 6 カ月以内の消化器系出血、又は既知の出血性素因若しくは凝固障害がある患者は、試験から除外した。抗凝固剤を服用中の患者は本試験の参加から除外し、試験中に抗凝固治療の適応症を発現した患者は試験薬の投与を中止した。脳卒中の既往歴がある少数の患者は試験に組み入れた。PEGASUS 試験外の情報によれば、脳卒中の既往歴がある患者 102 例（うち 90 例に試験薬を投与）が早期に中止したとのことであり、さらなるこれらの患者の登録を中止した。

12 カ月間以上、最長 48 カ月間まで投与を行い、追跡調査期間の中央値は 33 カ月間であった。

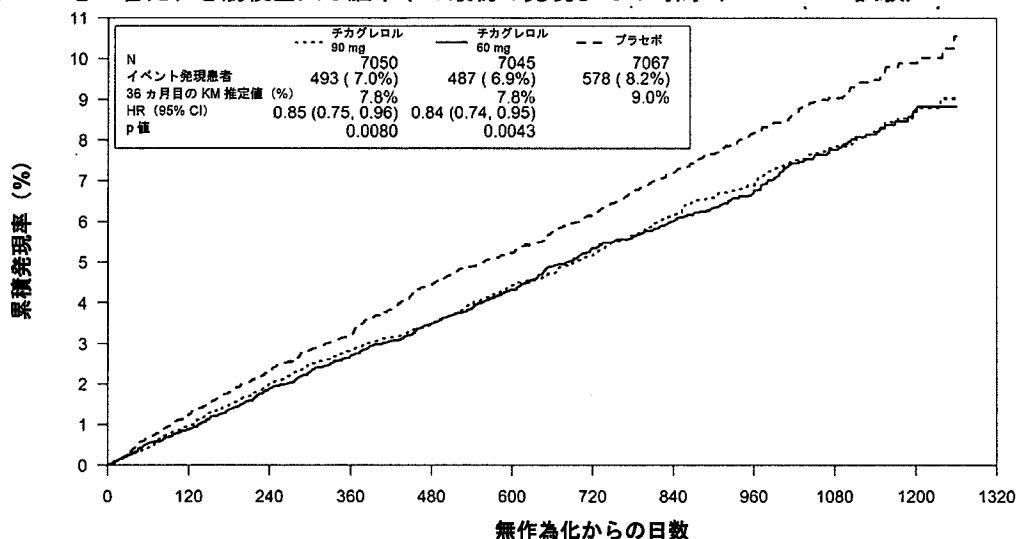
本試験の患者は、男性（76%）、白人（87%）の占める割合が高く、平均年齢は 65 歳で、99.8%の患者がアスピリンによる治療歴があった。重要なベースライン特性は表 7 を参照のこと。

表 7 - ベースライン特性（PEGASUS 試験）

人口統計学的特性	患者の割合 (%)
65歳未満	45%
糖尿病	32%
多枝疾患	59%
複数回の心筋梗塞の既往	17%
慢性非終末期腎疾患	19%
ステント	80%
P2Y ₁₂ 血小板阻害剤治療歴	89%
脂質低下療法	94%

心血管死、非致死的心筋梗塞又は非致死の脳卒中から成る主要複合エンドポイントの最初の発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を示す（図 11）。

図 11 - 心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の最初の発現までの時間 (PEGASUS 試験)



分母の患者数											
チカグレロル 90 mg	7050	6951	6851	6769	6703	6345	5921	4951	3651	2038	692
チカグレロル 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
プラセボ	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Ti = チカグレロル 1 日 2 回投与、CI = 信頼区間、HR = ハザード比；KM = カプラン-マイヤー、N = 患者数。

アスピリン併用下 60 mg 及び 90 mg の両 BRILINTA 投与レジメンとも、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の発現率低下がアスピリン単独投与よりも優れていた。アスピリン併用下 BRILINTA 投与のアスピリン単独投与に対する絶対リスクの低下は、BRILINTA 60 mg 及び 90 mg 投与レジメンにつき、それぞれ 1.27%及び 1.19%であった。両投与レジメンの有効性プロファイルは同様であったが、用量が低いほど出血及び呼吸困難のリスクが低かった。

BRILINTA 60 mg-アスピリン併用投与レジメンをアスピリン単独投与と比較した結果を表 8 に示す。

表 8 - 主要複合エンドポイント、主要複合エンドポイントの構成項目、及び副次的エンドポイントの発現 (PEGASUS 試験)

	BRILINTA ¹ + アスピリン N=7045		アスピリン単独 N=7067		HR (95% CI)	p 値
	n (イベント 発現患者)	KM%	n (イベント 発現患者)	KM%		
心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかの最初の発現までの時間 ²	487	7.8	578	9.0	0.84 (0.74, 0.95)	0.0043
心血管死 ⁴	116		128			
心筋梗塞 ⁴	283		336			
脳卒中 ⁴	88		114			
任意の時点にイベントを発現した被験者 心血管死 ^{3,5}	174	2.9	210	3.4	0.83 (0.68, 1.01)	
心筋梗塞 ⁵	285	4.5	338	5.2	0.84 (0.72, 0.98)	
脳卒中 ⁵	91	1.5	122	1.9	0.75 (0.57, 0.98)	
すべての原因の死亡 ³	289	4.7	326	5.2	0.89 (0.76, 1.04)	

CI = 信頼区間、CV = 心血管、HR = ハザード比、KM = 36 カ月目で計算したカプラン-マイヤー推定値 (%)、

MI = 心筋梗塞、N = 患者数。

¹ 60 mg 1 日 2 回

² 主要エンドポイント

³ 副次的エンドポイント

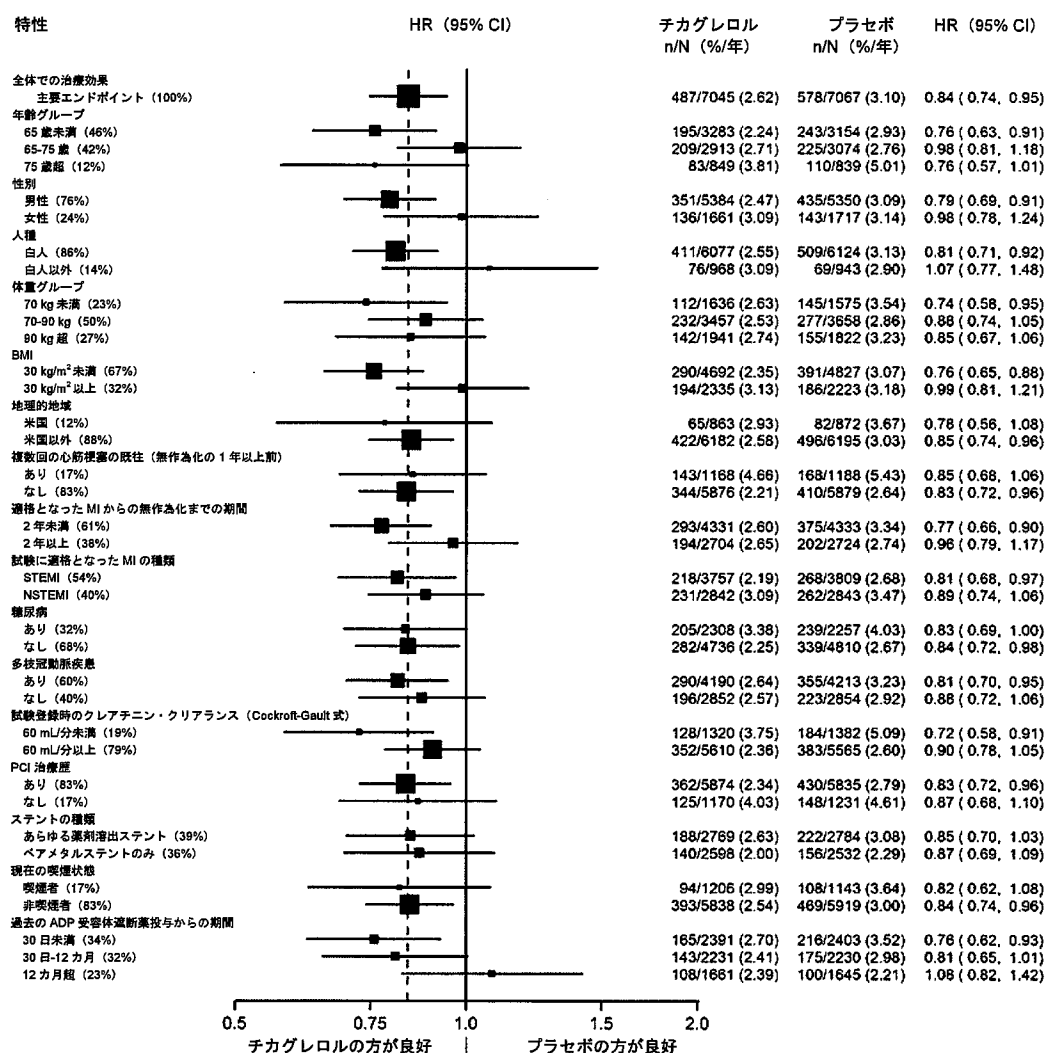
⁴ 構成項目には、複合項目のうち最初に発現した構成項目を含めた。

⁵ 構成項目である心血管死、心筋梗塞及び脳卒中のうち最初のイベントの発現数は、各構成項目の最初のイベントの実際の発現数であり、複合エンドポイント中のイベントの数を合計したものではない。

PEGASUS 試験での 1-360 日の複合エンドポイントの RRR (17%) 及び 361 日以降の RRR (16%) は同程度であった。

BRILINTA 60 mg-アスピリン併用投与のアスピリン単独投与を上回る治療効果は、あらかじめ規定されたほとんどのサブグループを通して同様と思われた。図 12 を参照のこと。

図 12 - チカグレロル 60 mg のサブグループ解析 (PEGASUS 試験)



注意：上図には様々なサブグループでの影響を示したが、すべてがベースライン特性であり、ほとんどがあらかじめ規定された特性である。図に示した 95%信頼区間は比較した回数を考慮に入れておらず、他の全要因で調整後の特別な要因の影響も反映していない。サブグループ間の見かけの均一性又は不均一性を過度に解釈しないこと。

16 包装 / 貯法及び取扱い

BRILINTA (チカグレロル) 90 mg は、円形で両凸型の黄色のフィルムコーティング錠であり、片側に「90」及び「T」のマークがある。

14 錠入ボトル – NDC 0186-0777-28

60 錠入ボトル – NDC 0186-0777-60

病院用 100 回分単位用量包装 – NDC 0186-0777-39

BRILINTA (チカグレロル) 60 mg は、円形で両凸型の薄赤色のフィルムコーティング錠であり、片側に「60」及び「T」のマークがある。

60 錠入ボトル – NDC 0186-0776-60

14 錠ブリスター包装 – NDC 0186-0776-94

貯法及び取扱い

25°C (77°F) (許容温度範囲 15°-30°C (59°-86°F)) で保存する [USP の管理室温を参照]。

17 患者カウンセリング情報

患者に FDA 承認済みの患者用添付文書 (患者向け医薬品ガイド) を読むよう指導する。

患者に、アスピリンの 1 日用量が 100 mg を超えないこと、及びアスピリンを含む他のいかなる医薬品も服用しないことを指導する。

患者に下記事項を指導する。

- 出血及び挫傷しやすくなること。
- 出血が止まるまで、普通より長時間かかるようになること。
- 予想できない、長時間若しくは過度の出血、又は血便若しくは血尿がある場合には、報告すること。

予想できない息切れを経験した場合、特にそれが重度の場合には、担当医に連絡するよう指導する。

手術又は歯の処置を受ける前に、患者が BRILINTA を服用していることを医師及び歯科医師に知らせるよう指導する。

BRILINTA® はアストラゼネカグループの登録商標である。

販売元 : AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850

© AstraZeneca 2011, 2013, 2015

患者向け医薬品ガイド
BRILINTA® (ブリリント)
(チカグレロル) 錠

BRILINTA について私が知らなければならない最も重要な情報は何ですか？

BRILINTA は、心臓発作を起こしたり心臓発作や脳卒中で死亡したりする可能性を低くするために使用しますが、BRILINTA (及び同様の薬剤) は出血を引き起こす可能性があり、出血は重篤なものになる場合や、時として死に至る場合があります。内出血などの重篤な出血の場合に、輸血や手術が必要になることがあります。BRILINTA の服用中に、以下のようなことが起こる可能性が考えられます。

- あざができやすくなったり、出血しやすくなる場合があります。
- 鼻血が出やすくなります。
- 出血が止まるまでの時間が普通より長くなります。

BRILINTA 服用中にこれら出血のいずれかの徴候や症状が認められた場合、すぐに担当医に連絡して下さい。

- 重度の出血又は対処できない出血
- 薄赤色、赤色又は褐色の尿
- 吐血した場合、又は吐物がコーヒーかすの見える場合
- 赤色又は黒色の便 (タール様)
- 咳とともに血液又は血塊を吐き出した場合

処方医に伝えることなく、BRILINTA の服用を止めないで下さい。ステント治療中、BRILINTA の服用を止めるのが早すぎる場合は、ステントに血塊ができるリスク、心臓発作を来すリスク、又は死亡するリスクが高くなります。出血又はその他の理由で BRILINTA の服用を止めた場合、心臓発作又は脳卒中のリスクが高くなる場合があります。

担当医があなたに対し、手術前 5 日間にわたって BRILINTA の服用を中断するように指導することがあります。これは、あなたの手術又は処置での出血のリスクを抑えるためです。担当医からあなたに対し、手術後はできるだけ早く BRILINTA の服用を再開するように話があります。

BRILINTA とアスピリンの併用

BRILINTA はアスピリンと併用して服用します。BRILINTA と併用して服用すべきアスピリンの用量について、担当医と話をして下さい。BRILINTA の作用に影響があることがあるため、1 日 100 mg を超える用量のアスピリンを服用してはいけません。担当医から言われた用量を超えるアスピリンは服用しないで下さい。アスピリンを含有する別の医薬品を服用する場合は担当医に知らせ、アスピリンを含有する市販薬を新たに服用しないで下さい。

BRILINTA とはどういう薬ですか？

BRILINTA は、次の患者を治療するために使用する処方せん医薬品です。

- 心臓に十分な酸素が供給されないことで発生した、心臓発作又は重度の胸痛を来したことの患者。
- BRILINTA はアスピリンとともに使用して、心臓発作、脳卒中又はあなたのステント内での血栓の発生など、心臓又は血管に新たな重篤な問題を来す可能性を低下させます。これらの問題は致死性である場合があります。

血小板とは、正常な血液凝固を助ける血液細胞です。BRILINTA は、血小板が互いに付着したり、動脈を遮断する血栓を形成したりするのを防ぎます。

BRILINTA を小児に使用した場合の安全性及び有効性は不明です。

どのような人が BRILINTA を服用してならないのですか？

次の場合は BRILINTA を服用してはいけません。

- 脳内出血の既往歴がある場合
- 現在、出血している場合
- チカグレロル又は BRILINTA の成分に対するアレルギーがある場合。BRILINTA の成分一覧は、この「患者向け医薬品ガイド」の最後を参照して下さい。

BRILINTA を服用する前に、担当医に知らせるべきことは何ですか？

以下に該当する場合は、BRILINTA を服用する前に担当医に知らせて下さい。

- 過去に出血の問題を来したことがある場合
- 最近、何らかの重傷を負った又は手術を受けた場合
- 手術又は歯の処置を受ける予定がある場合
- 胃潰瘍又は結腸ポリープの既往歴がある場合
- 慢性閉塞性肺疾患や喘息など、肺の問題がある場合
- 肝臓の問題がある場合
- 脳卒中の既往歴がある場合
- 妊娠している場合、又は妊娠する予定がある場合。BRILINTA が胎児に影響を及ぼすか否かは不明です。BRILINTA を服用するかはあなたと担当医が決定します。
- 授乳している場合、又は授乳する予定がある場合。BRILINTA が母乳に移行するか否かは不明です。BRILINTA を服用するか又は授乳をするかはあなたと担当医が決定します。担当医に伝えることなく決定してはなりません。

あなたが BRILINTA を服用していることを、あなたの担当であるすべての医師及び歯科医師に知らせて下さい。あなたを担当する医師及び歯科医師は、何らかの手術又は侵襲的処置を行う場合、その前に BRILINTA を処方した担当医に知らせます。

処方薬、市販薬、ビタミン剤及び補助食品のハーブを含め、あなたが服用しているすべての薬を担当医に知らせて下さい。BRILINTA は他の医薬品の作用に影響することがあり、他の医薬品が BRILINTA の作用に影響することもあります。

特に以下の医薬品等を服用している場合は、担当医に知らせて下さい。

- HIV-AIDS 治療薬
- 心疾患又は高血圧の治療薬
- 高コレステロールの治療薬
- 経口抗真菌薬
- 抗痙攣薬
- 血液希釈剤 (a blood thinner medicine)
- リファンピシン (Rifater, Rifamate, Rimactane, Rifadin)

あなたが服用している医薬品が上のリストに該当するかどうか分からない場合は、担当の医師又は薬剤師に尋ねて下さい。

自分が服用している医薬品を把握しておいて下さい。これら医薬品のリストを携帯し、新しい医薬品を受け取る際は、担当医及び薬剤師に見せて下さい。

BRILINTA はどのように服用するのですか？

- BRILINTA は担当医が処方したとおりに正しく服用して下さい。
- 担当医が、服用する BRILINTA の錠剤数及び服用する時間をあなたに教えます。
- BRILINTA は低用量（1日に 100 mg 以下）のアスピリンとともに服用します。BRILINTA は食事と関係なく服用することができます。
- BRILINTA は毎日ほぼ同じ時刻に服用します。
- BRILINTA を服用し忘れた場合、次の服用時間に次の分を服用します。担当医から言われた場合を除き、2 回分を同時に服用してはなりません。
- BRILINTA を多く服用し過ぎた場合（過量投与）は、速やかに担当医又は中毒事故管理センターに電話連絡するか、最寄りの救急医療機関に行ってください。

錠剤をそのまま飲み込めない場合には、BRILINTA 錠を粉砕して水と混ぜることができます。その水をそのまますべて飲んで下さい。再びコップに水を入れてかき混ぜ、その水もそのまますべて飲んで下さい。

考えられる BRILINTA の副作用は何ですか？

BRILINTA は、以下に示す重篤な副作用を引き起こす場合があります。

- 「BRILINTA について私が知らなければならない最も重要な情報は何か？」の項を参照して下さい。
- 息切れ。安静中、夜間、又は何らかの活動時に、息切れが新たに生じた場合や予想できない息切れを来した場合には、担当医に電話連絡して下さい。担当医が必要な治療を判断します。

これらが BRILINTA のすべての副作用ではありません。更なる情報については、担当医又は薬剤師に尋ねて下さい。副作用についての医学的な助言を求める場合は担当医に電話して尋ねて下さい。また、FDA に電

話で副作用を報告することもできます（電話番号 1-800-FDA-1088）。

BRILINTA はどのように保管すればよいのですか？

- BRILINTA は 68°F から 77°F（20°C から 25°C）の室温で保管して下さい。

BRILINTA 及びすべての医薬品は、子供の手の届かない場所に保管して下さい。

BRILINTA についての一般情報

医薬品は、時として患者向け医薬品ガイドに示されている以外の目的で処方されることがあります。処方された以外の病気のために BRILINTA を使用してはいけません。たとえあなたと同じ症状の人であっても、他の人に BRILINTA を渡してはいけません。渡した相手に危害が及ぶことがあります。医療専門家用に作成された BRILINTA に関する情報について知りたい場合は、担当の薬剤師又は医師に尋ねることができます。

BRILINTA の成分は何ですか？

有効成分：チカグレロル

90 mg 錠：

添加物：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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール 400、及び黄色三二酸化鉄

60 mg 錠：

添加物：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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール 400、黒酸化鉄、三二酸化鉄。

販売元：AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850

詳細な情報は、電話番号 1-800-236-9933 又はインターネットアドレス www.Brilinta.com まで。

本「患者向け医薬品ガイド」は、米国食品医薬品庁の承認を受けた。

改訂日：2015 年 9 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 60 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 60 mg ticagrelor.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Round, biconvex, pink tablets marked with '60' above 'T' on one side and plain on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Brilique, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with

- acute coronary syndromes (ACS) or
- a history of myocardial infarction (MI) and a high risk of developing an atherothrombotic event (see sections 4.2 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Patients taking Brilique should also take a daily low maintenance dose of ASA 75-150 mg, unless specifically contraindicated.

Acute coronary syndromes

Brilique treatment should be initiated with a single 180 mg loading dose (two tablets of 90 mg) and then continued at 90 mg twice daily. Treatment with Brilique 90 mg twice daily is recommended for 12 months in ACS patients unless discontinuation is clinically indicated (see section 5.1).

History of myocardial infarction

Brilique 60 mg twice daily is the recommended dose when an extended treatment is required for patients with a history of MI of at least one year and a high risk of an atherothrombotic event (see section 5.1). Treatment may be started without interruption as continuation therapy after the initial one-year treatment with Brilique 90 mg or other adenosine diphosphate (ADP) receptor inhibitor therapy in ACS patients with a high risk of an atherothrombotic event. Treatment can also be initiated up to 2 years from the MI, or within one year after stopping previous ADP receptor inhibitor treatment. There are limited data on the efficacy and safety of Brilique beyond 3 years of extended treatment.

If a switch is needed, the first dose of Brilique should be administered 24 hours following the last dose of the other antiplatelet medication.

Missed dose

Lapses in therapy should also be avoided. A patient who misses a dose of Brilique should take only one tablet (their next dose) at its scheduled time.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required in elderly (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment (see section 5.2). No information is available concerning treatment of patients on renal dialysis and therefore ticagrelor is not recommended in these patients.

Hepatic impairment

Ticagrelor has not been studied in patients with severe hepatic impairment and its use in these patients is therefore contraindicated (see section 4.3). Only limited information is available in patients with moderate hepatic impairment. Dose adjustment is not recommended, but ticagrelor should be used with caution (see sections 4.4 and 5.2). No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of ticagrelor in children below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Brilique can be administered with or without food.

For patients who are unable to swallow the tablet(s) whole, the tablets can be crushed to a fine powder and mixed in half a glass of water and drunk immediately. The glass should be rinsed with a further half glass of water and the contents drunk. The mixture can also be administered via a nasogastric tube (CH8 or greater). It is important to flush the nasogastric tube through with water after administration of the mixture.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.8).
- Active pathological bleeding.
- History of intracranial haemorrhage (see section 4.8).
- Severe hepatic impairment (see sections 4.2, 4.4 and 5.2).
- Co-administration of ticagrelor with strong CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir, and atazanavir) is contraindicated, as co-administration may lead to a substantial increase in exposure to ticagrelor (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding risk

The use of ticagrelor in patients at known increased risk for bleeding should be balanced against the benefit in terms of prevention of atherothrombotic events (see sections 4.8 and 5.1). If clinically indicated, ticagrelor should be used with caution in the following patient groups:

- Patients with a propensity to bleed (e.g. due to recent trauma, recent surgery, coagulation disorders, active or recent gastrointestinal bleeding). The use of ticagrelor is contraindicated in patients with active pathological bleeding, in those with a history of intracranial haemorrhage, and in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).
- Patients with concomitant administration of medicinal products that may increase the risk of bleeding (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), oral anticoagulants and/or fibrinolytics) within 24 hours of ticagrelor dosing.

No data exist in patients with ticagrelor regarding a haemostatic benefit of platelet transfusions; circulating ticagrelor may inhibit transfused platelets. Since co-administration of ticagrelor with desmopressin did not decrease template-bleeding time, desmopressin is unlikely to be effective in managing clinical bleeding events (see section 4.5).

Antifibrinolytic therapy (aminocaproic acid or tranexamic acid) and/or recombinant factor VIIa therapy may increase haemostasis. Ticagrelor may be resumed after the cause of bleeding has been identified and controlled.

Surgery

Patients should be advised to inform physicians and dentists that they are taking ticagrelor before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken.

In PLATO patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), ticagrelor had more bleeding than clopidogrel when stopped within 1 day prior to surgery but a similar rate of major bleeds compared to clopidogrel after stopping therapy 2 or more days before surgery (see section 4.8). If a patient is to undergo elective surgery and antiplatelet effect is not desired, ticagrelor should be discontinued 7 days prior to surgery (see section 5.1).

Patients with prior ischemic stroke

ACS patients with prior ischemic stroke can be treated with Brilique for up to 12 months (PLATO study).

In PEGASUS, patients with history of MI with prior ischemic stroke were not included. Therefore, in the absence of data, treatment beyond one year is not recommended in these patients.

Hepatic impairment

Use of ticagrelor is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.3). There is limited experience with ticagrelor in patients with moderate hepatic impairment, therefore, caution is advised in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Patients at risk for bradycardic events

Due to observations of mostly asymptomatic ventricular pauses in an earlier clinical study, patients with an increased risk of bradycardic events (e.g. patients without a pacemaker who have sick sinus syndrome, 2nd or 3rd degree AV block or bradycardic-related syncope) were excluded from the main studies evaluating the safety and efficacy of ticagrelor. Therefore, due to the limited clinical experience, ticagrelor should be used with caution in these patients (see section 5.1).

In addition, caution should be exercised when administering ticagrelor concomitantly with medicinal products known to induce bradycardia. However, no evidence of clinically significant adverse reactions was observed in the PLATO trial after concomitant administration with one or

more medicinal products known to induce bradycardia (e.g. 96% beta blockers, 33% calcium channel blockers diltiazem and verapamil, and 4% digoxin) (see section 4.5).

During the Holter substudy in PLATO, more patients had ventricular pauses ≥ 3 seconds with ticagrelor than with clopidogrel during the acute phase of their ACS. The increase in Holter-detected ventricular pauses with ticagrelor was higher in patients with chronic heart failure (CHF) than in the overall study population during the acute phase of ACS, but not at one month with ticagrelor or compared to clopidogrel. There were no adverse clinical consequences associated with this imbalance (including syncope or pacemaker insertion) in this patient population (see section 5.1).

Dyspnoea

Dyspnoea was reported in patients treated with ticagrelor. Dyspnoea is usually mild to moderate in intensity and often resolves without need for treatment discontinuation. Patients with asthma/chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may have an increased absolute risk of experiencing dyspnoea with ticagrelor. Ticagrelor should be used with caution in patients with history of asthma and/or COPD. The mechanism has not been elucidated. If a patient reports new, prolonged or worsened dyspnoea this should be investigated fully and if not tolerated, treatment with ticagrelor should be stopped. For further details see section 4.8.

Creatinine elevations

Creatinine levels may increase during treatment with ticagrelor. The mechanism has not been elucidated. Renal function should be checked according to routine medical practice. In patients with ACS, it is recommended that renal function is also checked one month after initiating the treatment with ticagrelor, paying special attention to patients ≥ 75 years, patients with moderate/severe renal impairment and those receiving concomitant treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB).

Uric acid increase

Hyperuricaemia may occur during treatment with ticagrelor (see section 4.8). Caution is advised in patients with history of hyperuricaemia or gouty arthritis. As a precautionary measure, the use of ticagrelor in patients with uric acid nephropathy is discouraged.

Other

Based on a relationship observed in PLATO between maintenance ASA dose and relative efficacy of ticagrelor compared to clopidogrel, co-administration of ticagrelor and high maintenance dose ASA (>300 mg) is not recommended (see section 5.1).

Premature discontinuation

Premature discontinuation with any antiplatelet therapy, including Brilique, could result in an increased risk of cardiovascular (CV) death or MI due to the patient's underlying disease. Therefore, premature discontinuation of treatment should be avoided.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Ticagrelor is primarily a CYP3A4 substrate and a mild inhibitor of CYP3A4. Ticagrelor is also a P-glycoprotein (P-gp) substrate and a weak P-gp inhibitor and may increase the exposure of P-gp substrates.

Effects of other medicinal products on ticagrelor

Medicinal products metabolised by CYP3A4

CYP3A4 inhibitors

- Strong CYP3A4 inhibitors – Co-administration of ketoconazole with ticagrelor increased the ticagrelor C_{max} and AUC equal to 2.4-fold and 7.3-fold, respectively. The C_{max} and AUC of the active metabolite were reduced by 89% and 56%, respectively. Other strong inhibitors of CYP3A4 (clarithromycin, nefazodone, ritonavir, and atazanavir) would be expected to have similar effects and therefore concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors with ticagrelor is contraindicated (see section 4.3).
- Moderate CYP3A4 inhibitors – Co-administration of diltiazem with ticagrelor increased the ticagrelor C_{max} by 69% and AUC to 2.7-fold and decreased the active metabolite C_{max} by 38% and AUC was unchanged. There was no effect of ticagrelor on diltiazem plasma levels. Other moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. amprenavir, aprepitant, erythromycin and fluconazole) would be expected to have a similar effect and can as well be co-administered with ticagrelor.

CYP3A inducers

Co-administration of rifampicin with ticagrelor decreased ticagrelor C_{max} and AUC by 73% and 86%, respectively. The C_{max} of the active metabolite was unchanged and the AUC was decreased by 46%, respectively. Other CYP3A inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine and phenobarbital) would be expected to decrease the exposure to ticagrelor as well. Co-administration of ticagrelor with potent CYP3A inducers may decrease exposure and efficacy of ticagrelor, therefore, their concomitant use with ticagrelor is discouraged.

Cyclosporine (P-gp and CYP3A inhibitor)

Co-administration of cyclosporine (600 mg) with ticagrelor increased ticagrelor C_{max} and AUC equal to 2.3-fold and 2.8-fold, respectively. The AUC of the active metabolite was increased by 32% and C_{max} was decreased by 15% in the presence of cyclosporine.

No data are available on concomitant use of ticagrelor with other active substances that also are potent P-gp inhibitors and moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. verapamil, quinidine) that also may increase ticagrelor exposure. If the association cannot be avoided, their concomitant use should be made with caution.

Others

Clinical pharmacology interaction studies showed that co-administration of ticagrelor with heparin, enoxaparin and ASA or desmopressin did not have any effect on the pharmacokinetics of ticagrelor or the active metabolite or on ADP-induced platelet aggregation compared with ticagrelor alone. If clinically indicated, medicinal products that alter haemostasis should be used with caution in combination with ticagrelor.

A 2-fold increase of ticagrelor exposure was observed after daily consumption of large quantities of grapefruit juice (3x200 ml). This magnitude of increased exposure is not expected to be clinically relevant to most patients.

Effects of ticagrelor on other medicinal products

Medicinal products metabolised by CYP3A4

- *Simvastatin* – Co-administration of ticagrelor with simvastatin increased simvastatin C_{max} by 81% and AUC by 56% and increased simvastatin acid C_{max} by 64% and AUC by 52% with some individual increases equal to 2 to 3-fold. Co-administration of ticagrelor with doses of simvastatin exceeding 40 mg daily could cause adverse effects of simvastatin and should be weighed against potential benefits. There was no effect of simvastatin on ticagrelor plasma

levels. Ticagrelor may have similar effect on lovastatin. The concomitant use of ticagrelor with doses of simvastatin or lovastatin greater than 40 mg is not recommended.

- *Atorvastatin* – Co-administration of atorvastatin and ticagrelor increased atorvastatin acid C_{max} by 23% and AUC by 36%. Similar increases in AUC and C_{max} were observed for all atorvastatin acid metabolites. These increases are not considered clinically significant.
- A similar effect on other statins metabolised by CYP3A4 cannot be excluded. Patients in PLATO receiving ticagrelor took a variety of statins, with no concern of an association with statin safety among the 93% of the PLATO cohort taking these medicinal products.

Ticagrelor is a mild CYP3A4 inhibitor. Co-administration of ticagrelor and CYP3A4 substrates with narrow therapeutic indices (i.e. cisapride or ergot alkaloids) is not recommended, as ticagrelor may increase the exposure to these medicinal products.

P-gp substrates (including digoxin, cyclosporine)

Concomitant administration of ticagrelor increased the digoxin C_{max} by 75% and AUC by 28%. The mean trough digoxin levels were increased about 30% with ticagrelor co-administration with some individual maximum increases to 2-fold. In the presence of digoxin, the C_{max} and AUC of ticagrelor and its active metabolite were not affected. Therefore, appropriate clinical and/or laboratory monitoring is recommended when giving narrow therapeutic index P-gp dependent medicinal products like digoxin concomitantly with ticagrelor.

There was no effect of ticagrelor on cyclosporine blood levels. Effect of ticagrelor on other P-gp substrates has not been studied.

Medicinal products metabolised by CYP2C9

Co-administration of ticagrelor with tolbutamide resulted in no change in the plasma levels of either medicinal product, which suggests that ticagrelor is not a CYP2C9 inhibitor and unlikely to alter the CYP2C9 mediated metabolism of medicinal products like warfarin and tolbutamide.

Oral contraceptives

Co-administration of ticagrelor and levonorgestrel and ethinyl estradiol increased ethinyl estradiol exposure approximately 20% but did not alter the pharmacokinetics of levonorgestrel. No clinically relevant effect on oral contraceptive efficacy is expected when levonorgestrel and ethinyl estradiol are co-administered with ticagrelor.

Medicinal products known to induce bradycardia

Due to observations of mostly asymptomatic ventricular pauses and bradycardia, caution should be exercised when administering ticagrelor concomitantly with medicinal products known to induce bradycardia (see section 4.4). However, no evidence of clinically significant adverse reactions was observed in the PLATO trial after concomitant administration with one or more medicinal products known to induce bradycardia (e.g. 96% beta blockers, 33% calcium channel blockers diltiazem and verapamil, and 4% digoxin).

Other concomitant therapy

In clinical studies, ticagrelor was commonly administered with ASA, proton pump inhibitors, statins, beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers as needed for concomitant conditions for long-term and also heparin, low molecular weight heparin and intravenous GpIIb/IIIa inhibitors for short durations (see section 5.1). No evidence of clinically significant adverse interactions with these medicinal products was observed.

Co-administration of ticagrelor with heparin, enoxaparin or desmopressin had no effect on activated partial thromboplastin time (aPTT), activated coagulation time (ACT) or factor Xa assays. However, due to potential pharmacodynamic interactions, caution should be exercised with the concomitant administration of ticagrelor with medicinal products known to alter haemostasis.

Due to reports of cutaneous bleeding abnormalities with SSRIs (e.g. paroxetine, sertraline and citalopram), caution is advised when administering SSRIs with ticagrelor as this may increase the risk of bleeding.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use appropriate contraceptive measures to avoid pregnancy during ticagrelor therapy.

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of ticagrelor in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Ticagrelor is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of ticagrelor and its active metabolites in milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from ticagrelor therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Ticagrelor had no effect on male or female fertility in animals (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ticagrelor has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. During treatment with ticagrelor, dizziness and confusion have been reported. Therefore, patients who experience these symptoms should be cautious while driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile of ticagrelor has been evaluated in two large phase 3 outcome trials (PLATO and PEGASUS) including more than 39,000 patients (see section 5.1).

In PLATO, patients on ticagrelor had a higher incidence of discontinuation due to adverse events than clopidogrel (7.4% vs. 5.4%). In PEGASUS, patients on ticagrelor had a higher incidence of discontinuation due to adverse events compared to ASA therapy alone (16.1% for ticagrelor 60 mg with ASA vs. 8.5% for ASA therapy alone). The most commonly reported adverse reactions in patients treated with ticagrelor were bleeding and dyspnoea (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified following studies or have been reported in post-marketing experience with ticagrelor (Table 1).

Adverse reactions are listed by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC the adverse reactions are ranked by frequency category. Frequency categories are defined according to the following conventions: Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 – Adverse reactions by frequency and system organ class (SOC)

System Organ Classification	Very Common	Common	Uncommon
<i>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)</i>			Tumour bleedings ^a
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Blood disorder bleedings ^b		
<i>Immune system disorders</i>			Hypersensitivity including angioedema ^c
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Hyperuricaemia ^d	Gout/Gouty Arthritis	
<i>Psychiatric disorders</i>			Confusion
<i>Nervous system disorders</i>		Dizziness, Syncope, Headache	Intracranial haemorrhage
<i>Eye disorders</i>			Eye haemorrhage ^e
<i>Ear and labyrinth disorders</i>		Vertigo	Ear haemorrhage
<i>Vascular disorders</i>		Hypotension	
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Dyspnoea	Respiratory system bleedings ^f	
<i>Gastrointestinal disorders</i>		Gastrointestinal haemorrhage ^g , Diarrhoea, Nausea, Dyspepsia, Constipation	Retroperitoneal haemorrhage
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Subcutaneous or dermal bleeding ^h , Rash, Pruritus	
<i>Musculoskeletal connective tissue and bone</i>			Muscular bleedings ⁱ
<i>Renal and urinary disorders</i>		Urinary tract bleeding ^j	
<i>Reproductive system and breast disorders</i>			Reproductive system bleedings ^k

System Organ Classification	Very Common	Common	Uncommon
<i>Investigations</i>		Blood creatinine increased ^d	
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>		Post procedural haemorrhage, Traumatic bleedings ^l	

^a e.g. bleeding from bladder cancer, gastric cancer, colon cancer

^b e.g. increased tendency to bruise, spontaneous haematoma, haemorrhagic diathesis

^c Identified in post-marketing experience

^d Frequencies derived from lab observations (Uric acid increases to >upper limit of normal from baseline below or within reference range. Creatinine increases of >50% from baseline.) and not crude adverse event report frequency.

^e e.g. conjunctival, retinal, intraocular bleeding

^f e.g. epistaxis, haemoptysis

^g e.g. gingival bleeding, rectal haemorrhage, gastric ulcer haemorrhage

^h e.g. ecchymosis, skin haemorrhage, petechiae

ⁱ e.g. haemarthrosis, muscle haemorrhage

^j e.g. haematuria, cystitis haemorrhagic

^k e.g. vaginal haemorrhage, haematospermia, postmenopausal haemorrhage

^l e.g. contusion, traumatic haematoma, traumatic haemorrhage

Description of selected adverse reactions

Bleeding

Bleeding findings in PLATO

Overall outcome of bleeding rates in the PLATO study are shown in Table 2.

Table 2 – Analysis of overall bleeding events, Kaplan-Meier estimates at 12 months (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg twice daily N=9235	Clopidogrel N=9186	p-value*
PLATO Total Major	11.6	11.2	0.4336
PLATO Major Fatal/Life-Threatening	5.8	5.8	0.6988
Non-CABG PLATO Major	4.5	3.8	0.0264
Non-Procedural PLATO Major	3.1	2.3	0.0058
PLATO Total Major + Minor	16.1	14.6	0.0084
Non-Procedural PLATO Major + Minor	5.9	4.3	<0.0001
TIMI-defined Major	7.9	7.7	0.5669
TIMI-defined Major + Minor	11.4	10.9	0.3272

Bleeding category definitions:

Major Fatal/Life-threatening Bleed: Clinically apparent with >50 g/l decrease in haemoglobin or ≥4 red cell units transfused; or fatal; or intracranial; or intrapericardial with cardiac tamponade; or with hypovolaemic shock or severe hypotension requiring pressors or surgery.

Major Other: Clinically apparent with 30-50 g/L decrease in haemoglobin or 2-3 red cell units transfused; or significantly disabling.

Minor Bleed: Requires medical intervention to stop or treat bleeding.

TIMI Major Bleed: Clinically apparent with >50 g/l decrease in haemoglobin or intracranial haemorrhage.

TIMI Minor Bleed: Clinically apparent with 30-50 g/l decrease in haemoglobin.

*p-value calculated from Cox proportional hazards model with treatment group as the only explanatory variable.

Ticagrelor and clopidogrel did not differ in rates of PLATO Major Fatal/Life-threatening bleeding, PLATO total Major bleeding, TIMI Major bleeding, or TIMI Minor bleeding (Table 2). However, more PLATO combined Major + Minor bleeding occurred with ticagrelor compared with

clopidogrel. Few patients in PLATO had fatal bleeds: 20 (0.2%) for ticagrelor and 23 (0.3%) for clopidogrel (see section 4.4).

Age, sex, weight, race, geographic region, concurrent conditions, concomitant therapy, and medical history, including a previous stroke or transient ischaemic attack, all did not predict either overall or non-procedural PLATO Major bleeding. Thus no particular group was identified at risk for any subset of bleeding.

CABG-related bleeding: In PLATO, 42% of the 1584 patients (12% of cohort) who underwent coronary artery bypass graft (CABG) surgery had a PLATO Major Fatal/Life-threatening bleeding with no difference between treatment groups. Fatal CABG bleeding occurred in 6 patients in each treatment group (see section 4.4).

Non-CABG related bleeding and non-procedural related bleeding: Ticagrelor and clopidogrel did not differ in non-CABG PLATO-defined Major Fatal/Life-threatening bleeding, but PLATO-defined Total Major, TIMI Major, and TIMI Major + Minor bleeding were more common with ticagrelor. Similarly, when removing all procedure related bleeds, more bleeding occurred with ticagrelor than with clopidogrel (Table 2). Discontinuation of treatment due to non-procedural bleeding was more common for ticagrelor (2.9%) than for clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

Intracranial bleeding: There were more intracranial non-procedural bleeds with ticagrelor ($n=27$ bleeds in 26 patients, 0.3%) than with clopidogrel ($n=14$ bleeds, 0.2%), of which 11 bleeds with ticagrelor and 1 with clopidogrel were fatal. There was no difference in overall fatal bleeds.

Bleeding findings in PEGASUS

Overall outcome of bleeding events in the PEGASUS study are shown in Table 3.

Table 3 – Analysis of overall bleeding events, Kaplan-Meier estimates at 36 months (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg twice daily + ASA N=6958		ASA alone N=6996	
Safety Endpoints	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	KM%	p-value
TIMI-defined bleeding categories				
TIMI Major	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
ICH	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Other TIMI Major	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Major or Minor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Major or Minor or Requiring medical attention	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
PLATO-defined bleeding categories				

PLATO Major	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Life-threatening	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Other PLATO Major	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Major or Minor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Bleeding category definitions:

TIMI Major: Fatal bleeding, OR any intracranial bleeding, OR clinically overt signs of haemorrhage associated with a drop in haemoglobin (Hgb) of ≥ 50 g/L, or when Hgb is not available, a fall in haematocrit (Hct) of 15%.

Fatal: A bleeding event that directly led to death within 7 days.

ICH: Intracranial haemorrhage.

Other TIMI Major: Non-fatal non-ICH TIMI Major bleeding.

TIMI Minor: Clinically apparent with 30-50 g/L decrease in haemoglobin.

TIMI Requiring medical attention: Requiring intervention, OR leading to hospitalization, OR prompting evaluation.

PLATO Major Fatal/life-threatening: Fatal bleeding, OR any intracranial bleeding, OR intrapericardial with cardiac tamponade, OR with hypovolaemic shock or severe hypotension requiring pressors/inotropes or surgery OR clinically apparent with >50 g/L decrease in haemoglobin or ≥ 4 red cell units transfused.

PLATO Major Other: Significantly disabling, OR clinically apparent with 30-50 g/L decrease in haemoglobin, OR 2-3 red cell units transfused.

PLATO Minor: Requires medical intervention to stop or treat bleeding.

In PEGASUS, TIMI Major bleeding for ticagrelor 60 mg twice daily was higher than for ASA alone. No increased bleeding risk was seen for fatal bleeding and only a minor increase was observed in intracranial haemorrhages, as compared to ASA therapy alone. There were few fatal bleeding events in the study, 11 (0.3%) for ticagrelor 60 mg and 12 (0.3%) for ASA therapy alone. The observed increased risk of TIMI Major bleeding with ticagrelor 60 mg was primarily due to a higher frequency of Other TIMI Major bleedings driven by events in the gastrointestinal SOC.

Increased bleeding patterns similar to TIMI Major were seen for TIMI Major or Minor and PLATO Major and PLATO Major or Minor bleeding categories (see Table 3). Discontinuation of treatment due to bleeding was more common with ticagrelor 60 mg compared to ASA therapy alone (6.2% and 1.5%, respectively). The majority of these bleedings were of less severity (classified as TIMI Requiring medical attention), e.g. epistaxis, bruising and haematomas.

The bleeding profile of ticagrelor 60 mg was consistent across multiple pre-defined subgroups (e.g. by age, gender, weight, race, geographic region, concurrent conditions, concomitant therapy, and medical history) for TIMI Major, TIMI Major or Minor and PLATO Major bleeding events.

Intracranial bleeding: Spontaneous ICHs were reported in similar rates for ticagrelor 60 mg and ASA therapy alone (n=13, 0.2% in both treatment groups). Traumatic and procedural ICHs showed a minor increase with ticagrelor 60 mg treatment, (n=15, 0.2%) compared with ASA therapy alone (n=10, 0.1%). There were 6 fatal ICHs with ticagrelor 60 mg and 5 fatal ICHs with ASA therapy alone. The incidence of intracranial bleeding was low in both treatment groups given the significant comorbidity and CV risk factors of the population under study.

Dyspnoea

Dyspnoea, a sensation of breathlessness, is reported by patients treated with Brilique. In PLATO, dyspnoea adverse events (AEs) (dyspnoea, dyspnoea at rest, dyspnoea exertional, dyspnoea paroxysmal nocturnal and nocturnal dyspnoea), when combined, was reported by 13.8% of patients

treated with ticagrelor and by 7.8% of patients treated with clopidogrel. In 2.2% of patients taking ticagrelor and by 0.6% taking clopidogrel investigators considered the dyspnoea causally related to treatment in the PLATO study and few were serious (0.14% ticagrelor; 0.02% clopidogrel), (see section 4.4). Most reported symptoms of dyspnoea were mild to moderate in intensity, and most were reported as a single episode early after starting treatment.

Compared with clopidogrel, patients with asthma/COPD treated with ticagrelor may have an increased risk of experiencing non-serious dyspnoea (3.29% ticagrelor versus 0.53% clopidogrel) and serious dyspnoea (0.38% ticagrelor versus 0.00% clopidogrel). In absolute terms, this risk was higher than in the overall PLATO population. Ticagrelor should be used with caution in patients with history of asthma and/or COPD (see section 4.4).

About 30% of episodes resolved within 7 days. PLATO included patients with baseline congestive heart failure, COPD, or asthma; these patients, and the elderly, were more likely to report dyspnoea. For Brilique, 0.9% of patients discontinued study drug because of dyspnoea compared with 0.1% taking clopidogrel. The higher incidence of dyspnoea with Brilique is not associated with new or worsening heart or lung disease (see section 4.4). Brilique does not affect tests of pulmonary function.

In PEGASUS, dyspnoea was reported in 14.2% of patients taking ticagrelor 60 mg twice daily and in 5.5% of patients taking ASA alone. As in PLATO, most reported dyspnoea was mild to moderate in intensity (see section 4.4). Patients who reported dyspnoea tended to be older and more frequently had dyspnoea, COPD or asthma at baseline.

Investigations

Uric acid elevations: In PLATO, serum uric acid increased to more than upper limit of normal in 22% of patients receiving ticagrelor compared to 13% of patients receiving clopidogrel. The corresponding numbers in PEGASUS were 9.1%, 8.8% and 5.5% for ticagrelor 90 mg, 60 mg and placebo, respectively. Mean serum uric acid increased approximately 15% with ticagrelor compared to approximately 7.5% with clopidogrel and after treatment was stopped, decreased to approximately 7% on ticagrelor but with no decrease observed for clopidogrel. In PEGASUS, a reversible increase in mean serum uric acid levels of 6.3% and 5.6% was found for ticagrelor 90 mg and 60 mg, respectively, compared to a 1.5% decrease in the placebo group. In PLATO, the frequency of gouty arthritis was 0.2% for ticagrelor vs. 0.1% for clopidogrel. The corresponding numbers for gout/gouty arthritis in PEGASUS were 1.6%, 1.5% and 1.1% for ticagrelor 90 mg, 60 mg and placebo, respectively.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Ticagrelor is well tolerated in single doses up to 900 mg. Gastrointestinal toxicity was dose-limiting in a single ascending dose study. Other clinically meaningful adverse reactions which may occur with overdose include dyspnoea and ventricular pauses (see section 4.8).

In the event of an overdose, the above potential adverse reactions could occur and ECG monitoring should be considered.

There is currently no known antidote to reverse the effects of ticagrelor, and ticagrelor is not expected to be dialysable (see section 4.4). Treatment of overdose should follow local standard medical practice. The expected effect of excessive ticagrelor dosing is prolonged duration of bleeding risk associated with platelet inhibition. If bleeding occurs appropriate supportive measures should be taken.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Platelet aggregation inhibitors excluding heparin, ATC code: B01AC24

Mechanism of action

Brilique contains ticagrelor, a member of the chemical class cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), which is an oral, direct acting, selective and reversibly binding P2Y₁₂ receptor antagonist that prevents ADP-mediated P2Y₁₂ dependent platelet activation and aggregation. Ticagrelor does not prevent ADP binding but when bound to the P2Y₁₂ receptor prevents ADP-induced signal transduction. Since platelets participate in the initiation and/or evolution of thrombotic complications of atherosclerotic disease, inhibition of platelet function has been shown to reduce the risk of CV events such as death, MI or stroke.

Ticagrelor also increases local endogenous adenosine levels by inhibiting the equilibrative nucleoside transporter -1 (ENT-1).

Ticagrelor has been documented to augment the following adenosine-induced effects in healthy subjects and in patients with ACS: vasodilation (measured by coronary blood flow increases in healthy volunteers and ACS patients; headache), inhibition of platelet function (in human whole blood *in vitro*) and dyspnoea. However, a link between the observed increases in adenosine and clinical outcomes (e.g. morbidity-mortality) has not been clearly elucidated.

Pharmacodynamic effects

Onset of action

In patients with stable coronary artery disease (CAD) on ASA, ticagrelor demonstrates a rapid onset of pharmacological effect as demonstrated by a mean inhibition of platelet aggregation (IPA) for ticagrelor at 0.5 hours after 180 mg loading dose of about 41%, with the maximum IPA effect of 89% by 2-4 hours post dose, and maintained between 2-8 hours. 90% of patients had final extent IPA>70% by 2 hours post dose.

Offset of action

If a CABG procedure is planned, ticagrelor bleeding risk is increased compared to clopidogrel when discontinued within less than 96 hours prior to procedure.

Switching data

Switching from clopidogrel 75 mg to ticagrelor 90 mg twice daily results in an absolute IPA increase of 26.4% and switching from ticagrelor to clopidogrel results in an absolute IPA decrease of 24.5%. Patients can be switched from clopidogrel to ticagrelor without any interruption of antiplatelet effect (see section 4.2).

Clinical efficacy and safety

The clinical evidence for the efficacy and safety of ticagrelor is derived from two phase 3 trials:

- The PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes] study, a comparison of ticagrelor to clopidogrel, both given in combination with ASA and other standard therapy.
- The PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients] study, a comparison of ticagrelor combined with ASA to ASA therapy alone.

PLATO study (Acute Coronary Syndromes)

The PLATO study included 18,624 patients who presented within 24 hours of onset of symptoms of unstable angina (UA), non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) or ST elevation myocardial infarction (STEMI), and were initially managed medically, or with percutaneous coronary intervention (PCI), or with CABG.

Clinical efficacy

On a background of daily ASA, ticagrelor 90 mg twice daily showed superiority to 75 mg daily clopidogrel in preventing the composite endpoint of CV death, MI, or stroke, with the difference driven by CV death and MI. Patients received a 300 mg loading dose of clopidogrel (600 mg possible if having PCI) or 180 mg of ticagrelor.

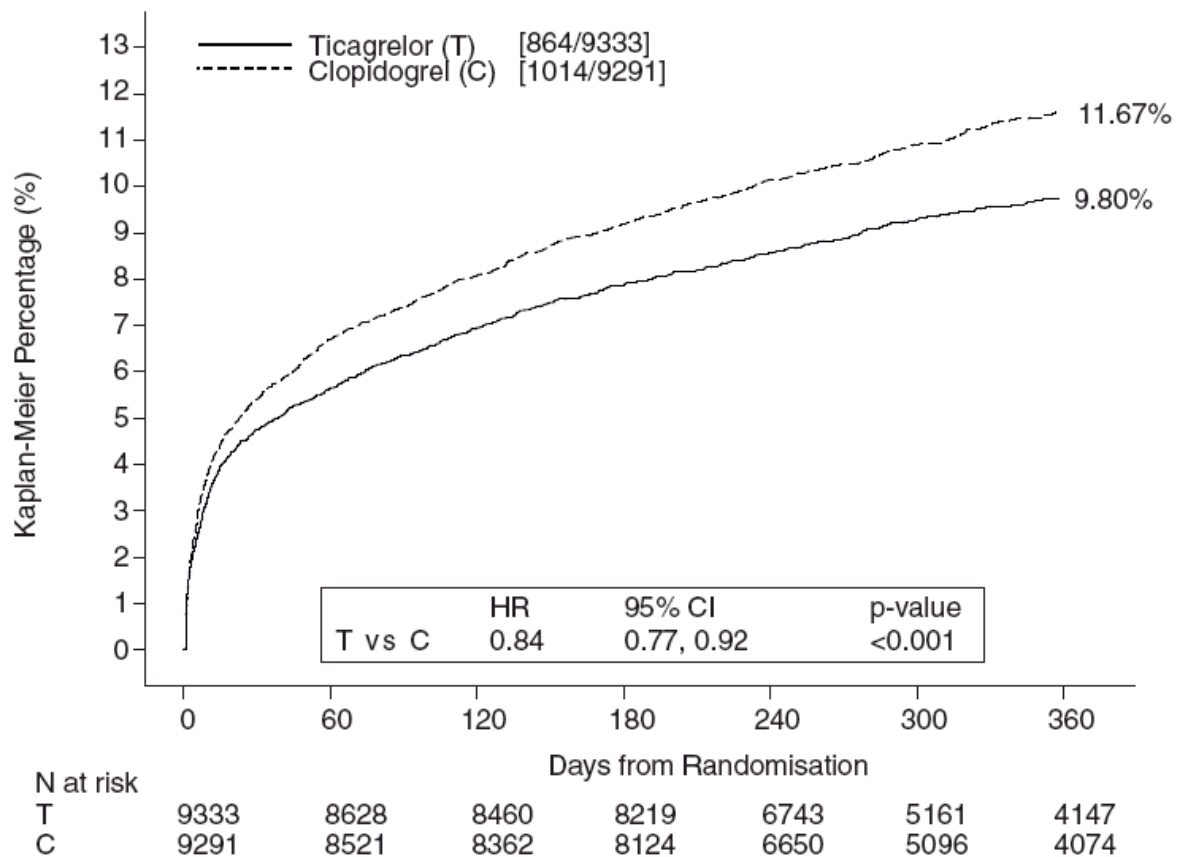
The result appeared early (absolute risk reduction [ARR] 0.6% and relative risk reduction [RRR] of 12% at 30 days), with a constant treatment effect over the entire 12 month period, yielding ARR 1.9% per year with RRR of 16%. This suggests it is appropriate to treat patients with ticagrelor 90 mg twice daily for 12 months (see section 4.2). Treating 54 ACS patients with ticagrelor instead of clopidogrel will prevent 1 atherothrombotic event; treating 91 will prevent 1 CV death (see Figure 1 and Table 4).

The treatment effect of ticagrelor over clopidogrel appears consistent across many subgroups, including weight; sex; medical history of diabetes mellitus, transient ischaemic attack or non-haemorrhagic stroke, or revascularisation; concomitant therapies including heparins, GpIIb/IIIa inhibitors and proton pump inhibitors (see section 4.5); final index event diagnosis (STEMI, NSTEMI, or UA); and treatment pathway intended at randomisation (invasive or medical).

A weakly significant treatment interaction was observed with region whereby the hazard ratio (HR) for the primary endpoint favours ticagrelor in the rest of world but favours clopidogrel in North America, which represented approximately 10% of the overall population studied (interaction p-value=0.045). Exploratory analyses suggest a possible association with ASA dose such that reduced efficacy was observed with ticagrelor with increasing ASA doses. Chronic daily ASA doses to accompany Brilique should be 75-150 mg (see sections 4.2 and 4.4).

Figure 1 shows the estimate of the risk to the first occurrence of any event in the composite efficacy endpoint.

Figure 1 – Analysis of primary clinical composite endpoint of CV death, MI and stroke (PLATO)



Ticagrelor reduced the occurrence of the primary composite endpoint compared to clopidogrel in both the UA/NSTEMI and STEMI population (Table 4). Thus, Brilique 90 mg twice daily together with low-dose ASA can be used in patients with ACS (unstable angina, non ST elevation Myocardial Infarction [NSTEMI] or ST elevation Myocardial Infarction [STEMI]); including patients managed medically, and those who are managed with percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery by-pass grafting (CABG).

Table 4 - Analysis of primary and secondary efficacy endpoints (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg twice daily (% patients with event) N=9333	Clopidogrel 75 mg once daily (% patients with event) N=9291	ARR^a (%/yr)	RRR^a (%) (95% CI)	p-value
CV death, MI (excl. silent MI) or stroke	9.3	10.9	1.9	16 (8, 23)	0.0003
Invasive intent	8.5	10.0	1.7	16 (6, 25)	0.0025
Medical intent	11.3	13.2	2.3	15 (0.3, 27)	0.0444 ^d
CV death	3.8	4.8	1.1	21 (9, 31)	0.0013
MI (excl. silent MI) ^b	5.4	6.4	1.1	16 (5, 25)	0.0045
Stroke	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52, 9)	0.2249
All-cause mortality, MI (excl. silent MI), or stroke	9.7	11.5	2.1	16 (8, 23)	0.0001

CV death, total MI, stroke, SRI, RI, TIA, or other ATE ^c	13.8	15.7	2.1	12 (5, 19)	0.0006
All-cause mortality	4.3	5.4	1.4	22 (11, 31)	0.0003 ^d
Definite stent thrombosis	1.2	1.7	0.6	32 (8, 49)	0.0123 ^d

^aARR = absolute risk reduction; RRR = relative risk reduction = (1-Hazard ratio) x 100%. A negative RRR indicates a relative risk increase.

^bExcluding silent MI.

^cSRI = serious recurrent ischaemia; RI = recurrent ischaemia; TIA = transient ischaemic attack; ATE = arterial thrombotic event. Total MI includes silent MI, with date of event set to date when discovered.

^dNominal significance value; all others are formally statistically significant by pre-defined hierarchical testing.

PLATO genetic substudy

CYP2C19 and ABCB1 genotyping of 10,285 patients in PLATO provided associations of genotype groups with PLATO outcomes. The superiority of ticagrelor over clopidogrel in reducing major CV events was not significantly affected by patient CYP2C19 or ABCB1 genotype. Similar to the overall PLATO study, total PLATO Major bleeding did not differ between ticagrelor and clopidogrel, regardless of CYP2C19 or ABCB1 genotype. Non-CABG PLATO Major bleeding was increased with ticagrelor compared clopidogrel in patients with one or more CYP2C19 loss of function alleles, but similar to clopidogrel in patients with no loss of function allele.

Combined efficacy and safety composite

A combined efficacy and safety composite (CV death, MI, stroke, or PLATO-defined 'Total Major' bleeding) indicates that the benefit in efficacy of ticagrelor compared to clopidogrel is not offset by the major bleeding events (ARR 1.4%, RRR 8%, HR 0.92; p=0.0257) over 12 months after ACS.

Clinical safety

Holter substudy

To study the occurrence of ventricular pauses and other arrhythmic episodes during PLATO, investigators performed Holter monitoring in a subset of nearly 3000 patients, of whom approximately 2000 had recordings both in the acute phase of their ACS and after one month. The primary variable of interest was the occurrence of ventricular pauses ≥ 3 seconds. More patients had ventricular pauses with ticagrelor (6.0%) than with clopidogrel (3.5%) in the acute phase; and 2.2% and 1.6% respectively after 1 month (see section 4.4). The increase in ventricular pauses in the acute phase of ACS was more pronounced in ticagrelor patients with history of CHF (9.2% versus 5.4% in patients without CHF history; for clopidogrel patients, 4.0% in those with versus 3.6% in those without CHF history). This imbalance did not occur at one month: 2.0% versus 2.1% for ticagrelor patients with and without CHF history respectively; and 3.8% versus 1.4% with clopidogrel. There were no adverse clinical consequences associated with this imbalance (including pacemaker insertions) in this population of patients.

PEGASUS study (History of Myocardial Infarction)

The PEGASUS TIMI-54 study was a 21,162 patient, event-driven, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, international multicentre study to assess the prevention of atherothrombotic events with ticagrelor given at 2 doses (either 90 mg twice daily or 60 mg twice daily) combined with low dose ASA (75-150 mg), compared to ASA therapy alone in patients with history of MI and additional risk factors for atherothrombosis.

Patients were eligible to participate if they were aged 50 years or over, with a history of MI (1 to 3 years prior to randomisation), and had at least one of the following risk factors for

atherothrombosis: age ≥ 65 years, diabetes mellitus requiring medication, a second prior MI, evidence of multivessel CAD, or chronic non-end-stage renal dysfunction.

Patients were ineligible if there was planned use of a P2Y₁₂ receptor antagonist, dipyridamole, cilostazol, or anticoagulant therapy during the study period; if they had a bleeding disorder or a history of an ischemic stroke or intracranial bleeding, a central nervous system tumour, or an intracranial vascular abnormality; if they had had gastrointestinal bleeding within the previous 6 months or major surgery within the previous 30 days.

Clinical efficacy

Figure 2 - Analysis of primary clinical composite endpoint of CV death, MI and stroke (PEGASUS)

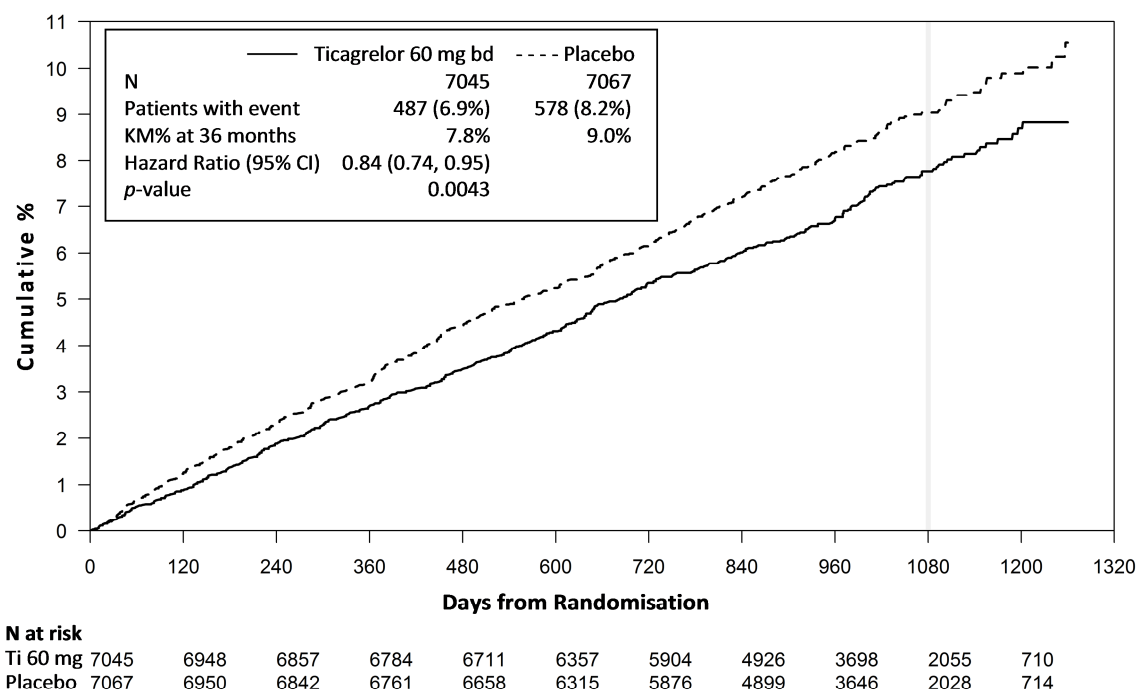


Table 5 - Analysis of primary and secondary efficacy endpoints (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg twice daily +ASA N = 7045			ASA alone N = 7067		<i>p</i> -value
Characteristic	Patients with events	KM %	HR (95% CI)	Patients with events	KM %	
Primary endpoint						

	Ticagrelor 60 mg twice daily +ASA N = 7045			ASA alone N = 7067		<i>p</i> -value
Characteristic	Patients with events	KM %	HR (95% CI)	Patients with events	KM %	
Composite of CV Death/MI /Stroke	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
CV death	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	0.0676
MI	285 (4.0%)	4.5%	0.84 (0.72, 0.98)	338 (4.8%)	5.2%	0.0314
Stroke	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337
Secondary endpoint						
CV death	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
All-cause mortality	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

Hazard ratio and *p*-values are calculated separately for ticagrelor vs. ASA therapy alone from Cox proportional hazards model with treatment group as the only explanatory variable.

KM percentage calculated at 36 months.

Note: the number of first events for the components CV death, MI and stroke are the actual number of first events for each component and do not add up to the number of events in the composite endpoint

(s) Indicates statistical significance.

CI = Confidence interval; CV = Cardiovascular; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myocardial infarction; N = Number of patients.

Both 60 mg twice daily and 90 mg twice daily regimens of ticagrelor in combination with ASA were superior to ASA alone in the prevention of atherothrombotic events (composite endpoint: CV death, MI and stroke), with a consistent treatment effect over the entire study period, yielding a 16% RRR and 1.27% ARR for ticagrelor 60 mg and a 15% RRR and 1.19% ARR for ticagrelor 90 mg.

Although the efficacy profiles of 90 mg and 60 mg were similar, there is evidence that the lower dose has a better tolerability and safety profile in relation to risk of the bleeding and dyspnoea. Therefore only Brilique 60 mg twice daily co-administered with ASA is recommended for the prevention atherothrombotic events (CV death, MI and stroke) in patients with a history of MI and a high risk of developing an atherothrombotic event.

Relative to ASA alone, ticagrelor 60 mg twice daily significantly reduced the primary composite endpoint of CV death, MI and stroke. Each of the components contributed to the reduction in the primary composite endpoint (CV death 17% RRR, MI 16% RRR, and stroke 25% RRR).

The RRR for the composite endpoint from 1 to 360 days (17% RRR) and from 361 days and onwards (16% RRR) was similar. There are limited data on the efficacy and safety of ticagrelor beyond 3 years of extended treatment.

There was no evidence of benefit (no reduction in the primary composite endpoint of CV death, MI and stroke, but an increase in major bleeding) when ticagrelor 60 mg twice daily was introduced in clinically stable patients >2 years from the MI, or more than one year after stopping previous ADP receptor inhibitor treatment (see also section 4.2).

Clinical safety

The rate of discontinuations with ticagrelor 60 mg due to bleeding and dyspnoea was higher in patients >75 years (42%) than in younger patients (range: 23-31%), with a difference versus placebo higher than 10% (42% vs. 29%) in patients >75 years.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Brilique in all subsets of the paediatric population in the granted indication (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Ticagrelor demonstrates linear pharmacokinetics and exposure to ticagrelor and the active metabolite (AR-C124910XX) are approximately dose proportional up to 1260 mg.

Absorption

Absorption of ticagrelor is rapid with a median t_{max} of approximately 1.5 hours. The formation of the major circulating metabolite AR-C124910XX (also active) from ticagrelor is rapid with a median t_{max} of approximately 2.5 hours. Following an oral ticagrelor 90 mg single dose under fasted conditions in healthy subjects, C_{max} is 529 ng/ml and AUC is 3451 ng*h/ml. The metabolite parent ratios are 0.28 for C_{max} and 0.42 for AUC. The pharmacokinetics of ticagrelor and AR-C124910XX in patients with a history of MI were generally similar to that in the ACS population. Based on a population pharmacokinetic analysis of the PEGASUS study the median ticagrelor C_{max} was 391 ng/ml and AUC was 3801 ng*h/ml at steady state for ticagrelor 60 mg. For ticagrelor 90 mg C_{max} was 627 ng/ml and AUC was 6255 ng*h/ml at steady state.

The mean absolute bioavailability of ticagrelor was estimated to be 36%. Ingestion of a high-fat meal resulted in a 21% increase in ticagrelor AUC and 22% decrease in the active metabolite C_{max} but had no effect on ticagrelor C_{max} or the AUC of the active metabolite. These small changes are considered of minimal clinical significance; therefore, ticagrelor can be given with or without food. Ticagrelor as well as the active metabolite are P-gp substrates.

Ticagrelor as crushed tablets mixed in water, given orally or administered through a nasogastric tube into the stomach, has a comparable bioavailability to whole tablets with regards to AUC and C_{max} for ticagrelor and the active metabolite. Initial exposure (0.5 and 1 hour post-dose) from crushed ticagrelor tablets mixed in water was higher compared to whole tablets, with a generally identical concentration profile thereafter (2 to 48 hours).

Distribution

The steady state volume of distribution of ticagrelor is 87.5 l. Ticagrelor and the active metabolite is extensively bound to human plasma protein (>99.0%).

Biotransformation

CYP3A4 is the major enzyme responsible for ticagrelor metabolism and the formation of the active metabolite and their interactions with other CYP3A substrates ranges from activation through to inhibition.

The major metabolite of ticagrelor is AR-C124910XX, which is also active as assessed by *in vitro* binding to the platelet P2Y₁₂ ADP-receptor. The systemic exposure to the active metabolite is approximately 30-40% of that obtained for ticagrelor.

Elimination

The primary route of ticagrelor elimination is via hepatic metabolism. When radiolabelled ticagrelor is administered, the mean recovery of radioactivity is approximately 84% (57.8% in faeces, 26.5% in urine). Recoveries of ticagrelor and the active metabolite in urine were both less than 1% of the dose. The primary route of elimination for the active metabolite is most likely via biliary secretion. The mean $t_{1/2}$ was approximately 7 hours for ticagrelor and 8.5 hours for the active metabolite.

Special populations

Elderly

Higher exposures to ticagrelor (approximately 25% for both C_{max} and AUC) and the active metabolite were observed in elderly (≥ 75 years) ACS patients compared to younger patients by the population pharmacokinetic analysis. These differences are not considered clinically significant (see section 4.2).

Paediatric population

Ticagrelor has not been evaluated in a paediatric population (see sections 4.2 and 5.1).

Gender

Higher exposures to ticagrelor and the active metabolite were observed in women compared to men. These differences are not considered clinically significant.

Renal impairment

Exposure to ticagrelor was approximately 20% lower and exposure to the active metabolite was approximately 17% higher in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) compared to subjects with normal renal function (see section 4.2).

Hepatic impairment

C_{max} and AUC for ticagrelor were 12% and 23% higher in patients with mild hepatic impairment compared to matched healthy subjects, respectively, however, the IPA effect of ticagrelor was similar between the two groups. No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment. Ticagrelor has not been studied in patients with severe hepatic impairment and there is no pharmacokinetic information in patients with moderate hepatic impairment. In patients that had moderate or severe elevation in one or more liver function tests at baseline, ticagrelor plasma concentrations were on average similar or slightly higher as compared to those without baseline elevations. No dose adjustment is recommended in patients with moderate hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Ethnicity

Patients of Asian descent have a 39% higher mean bioavailability compared to Caucasian patients. Patients self-identified as black had an 18% lower bioavailability of ticagrelor compared to Caucasian patients, in clinical pharmacology studies, the exposure (C_{max} and AUC) to ticagrelor in Japanese subjects was approximately 40% (20% after adjusting for body weight) higher compared to that in Caucasians. The exposure in patients self-identified as Hispanic or Latino was similar to that in Caucasians.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data for ticagrelor and its major metabolite have not demonstrated unacceptable risk for adverse effects for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity and genotoxic potential.

Gastrointestinal irritation was observed in several animal species at clinical relevant exposure levels (see section 4.8).

In female rats, ticagrelor at high dose showed an increased incidence of uterine tumours (adenocarcinomas) and an increased incidence of hepatic adenomas. The mechanism for uterine tumours is likely hormonal imbalance which can lead to tumours in rats. The mechanism for the hepatic adenomas is likely due to a rodent-specific enzyme induction in the liver. Thus, the carcinogenicity findings are considered unlikely to be relevant for humans.

In rats minor developmental anomalies were seen at a maternal toxic dose (safety margin of 5.1). In rabbits a slight delay in hepatic maturity and skeletal development was seen in foetuses from dams at high dose without showing maternal toxicity (safety margin of 4.5).

Studies in rats and rabbits have shown reproductive toxicity, with slightly reduced maternal body weight gain and reduced neonatal viability and birth weight, with delayed growth. Ticagrelor produced irregular cycles (mostly extended cycles) in female rats, but did not affect overall fertility in male and female rats. Pharmacokinetic studies performed with radio-labelled ticagrelor have shown that the parent compound and its metabolites are excreted in the milk of rats (see section 4.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Mannitol (E421)
Calcium hydrogen phosphate dihydrate
Magnesium stearate (E470b)
Sodium starch glycolate type A
Hydroxypropylcellulose (E463)

Tablet coating

Titanium dioxide (E171)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide red (E172)
Macrogol 400
Hypromellose (E464)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

- PVC-PVDC/Al transparent blister (with sun/moon symbols) of 10 tablets; cartons of 60 tablets (6 blisters) and 180 tablets (18 blisters).
- PVC-PVDC/Al transparent calendar blister (with sun/moon symbols) of 14 tablets; cartons of 14 tablets (1 blister), 56 tablets (4 blisters), and 168 tablets (12 blisters).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/10/655/007-011

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 03 December 2010
Date of latest renewal: 17 July 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 90 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 90 mg ticagrelor.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Round, biconvex, yellow tablets marked with '90' above 'T' on one side and plain on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Brilique, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with

- acute coronary syndromes (ACS) or
- a history of myocardial infarction (MI) and a high risk of developing an atherothrombotic event (see sections 4.2 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Patients taking Brilique should also take a daily low maintenance dose of ASA 75-150 mg, unless specifically contraindicated.

Acute coronary syndromes

Brilique treatment should be initiated with a single 180 mg loading dose (two tablets of 90 mg) and then continued at 90 mg twice daily. Treatment with Brilique 90 mg twice daily is recommended for 12 months in ACS patients unless discontinuation is clinically indicated (see section 5.1).

History of myocardial infarction

Brilique 60 mg twice daily is the recommended dose when an extended treatment is required for patients with a history of MI of at least one year and a high risk of an atherothrombotic event (see section 5.1). Treatment may be started without interruption as continuation therapy after the initial one-year treatment with Brilique 90 mg or other adenosine diphosphate (ADP) receptor inhibitor therapy in ACS patients with a high risk of an atherothrombotic event. Treatment can also be initiated up to 2 years from the MI, or within one year after stopping previous ADP receptor inhibitor treatment. There are limited data on the efficacy and safety of Brilique beyond 3 years of extended treatment.

If a switch is needed, the first dose of Brilique should be administered 24 hours following the last dose of the other antiplatelet medication.

Missed dose

Lapses in therapy should also be avoided. A patient who misses a dose of Brilique should take only one tablet (their next dose) at its scheduled time.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required in elderly (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment (see section 5.2). No information is available concerning treatment of patients on renal dialysis and therefore ticagrelor is not recommended in these patients.

Hepatic impairment

Ticagrelor has not been studied in patients with severe hepatic impairment and its use in these patients is therefore contraindicated (see section 4.3). Only limited information is available in patients with moderate hepatic impairment. Dose adjustment is not recommended, but ticagrelor should be used with caution (see sections 4.4 and 5.2). No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of ticagrelor in children below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Brilique can be administered with or without food.

For patients who are unable to swallow the tablet(s) whole, the tablets can be crushed to a fine powder and mixed in half a glass of water and drunk immediately. The glass should be rinsed with a further half glass of water and the contents drunk. The mixture can also be administered via a nasogastric tube (CH8 or greater). It is important to flush the nasogastric tube through with water after administration of the mixture.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.8).
- Active pathological bleeding.
- History of intracranial haemorrhage (see section 4.8).
- Severe hepatic impairment (see sections 4.2, 4.4 and 5.2).
- Co-administration of ticagrelor with strong CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir, and atazanavir) is contraindicated, as co-administration may lead to a substantial increase in exposure to ticagrelor (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding risk

The use of ticagrelor in patients at known increased risk for bleeding should be balanced against the benefit in terms of prevention of atherothrombotic events (see sections 4.8 and 5.1). If clinically indicated, ticagrelor should be used with caution in the following patient groups:

- Patients with a propensity to bleed (e.g. due to recent trauma, recent surgery, coagulation disorders, active or recent gastrointestinal bleeding). The use of ticagrelor is contraindicated in patients with active pathological bleeding, in those with a history of intracranial haemorrhage, and in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).
- Patients with concomitant administration of medicinal products that may increase the risk of bleeding (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), oral anticoagulants and/or fibrinolytics) within 24 hours of ticagrelor dosing.

No data exist in patients with ticagrelor regarding a haemostatic benefit of platelet transfusions; circulating ticagrelor may inhibit transfused platelets. Since co-administration of ticagrelor with desmopressin did not decrease template-bleeding time, desmopressin is unlikely to be effective in managing clinical bleeding events (see section 4.5).

Antifibrinolytic therapy (aminocaproic acid or tranexamic acid) and/or recombinant factor VIIa therapy may increase haemostasis. Ticagrelor may be resumed after the cause of bleeding has been identified and controlled.

Surgery

Patients should be advised to inform physicians and dentists that they are taking ticagrelor before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken.

In PLATO patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), ticagrelor had more bleeding than clopidogrel when stopped within 1 day prior to surgery but a similar rate of major bleeds compared to clopidogrel after stopping therapy 2 or more days before surgery (see section 4.8). If a patient is to undergo elective surgery and antiplatelet effect is not desired, ticagrelor should be discontinued 7 days prior to surgery (see section 5.1).

Patients with prior ischemic stroke

ACS patients with prior ischemic stroke can be treated with Brilique for up to 12 months (PLATO study).

In PEGASUS, patients with history of MI with prior ischemic stroke were not included. Therefore, in the absence of data, treatment beyond one year is not recommended in these patients.

Hepatic impairment

Use of ticagrelor is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.3). There is limited experience with ticagrelor in patients with moderate hepatic impairment, therefore, caution is advised in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Patients at risk for bradycardic events

Due to observations of mostly asymptomatic ventricular pauses in an earlier clinical study, patients with an increased risk of bradycardic events (e.g. patients without a pacemaker who have sick sinus syndrome, 2nd or 3rd degree AV block or bradycardic-related syncope) were excluded from the main studies evaluating the safety and efficacy of ticagrelor. Therefore, due to the limited clinical experience, ticagrelor should be used with caution in these patients (see section 5.1).

In addition, caution should be exercised when administering ticagrelor concomitantly with medicinal products known to induce bradycardia. However, no evidence of clinically significant adverse reactions was observed in the PLATO trial after concomitant administration with one or

more medicinal products known to induce bradycardia (e.g. 96% beta blockers, 33% calcium channel blockers diltiazem and verapamil, and 4% digoxin) (see section 4.5).

During the Holter substudy in PLATO, more patients had ventricular pauses ≥ 3 seconds with ticagrelor than with clopidogrel during the acute phase of their ACS. The increase in Holter-detected ventricular pauses with ticagrelor was higher in patients with chronic heart failure (CHF) than in the overall study population during the acute phase of ACS, but not at one month with ticagrelor or compared to clopidogrel. There were no adverse clinical consequences associated with this imbalance (including syncope or pacemaker insertion) in this patient population (see section 5.1).

Dyspnoea

Dyspnoea was reported in patients treated with ticagrelor. Dyspnoea is usually mild to moderate in intensity and often resolves without need for treatment discontinuation. Patients with asthma/chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may have an increased absolute risk of experiencing dyspnoea with ticagrelor. Ticagrelor should be used with caution in patients with history of asthma and/or COPD. The mechanism has not been elucidated. If a patient reports new, prolonged or worsened dyspnoea this should be investigated fully and if not tolerated, treatment with ticagrelor should be stopped. For further details see section 4.8.

Creatinine elevations

Creatinine levels may increase during treatment with ticagrelor. The mechanism has not been elucidated. Renal function should be checked according to routine medical practice. In patients with ACS, it is recommended that renal function is also checked one month after initiating the treatment with ticagrelor, paying special attention to patients ≥ 75 years, patients with moderate/severe renal impairment and those receiving concomitant treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB).

Uric acid increase

Hyperuricaemia may occur during treatment with ticagrelor (see section 4.8). Caution is advised in patients with history of hyperuricaemia or gouty arthritis. As a precautionary measure, the use of ticagrelor in patients with uric acid nephropathy is discouraged.

Other

Based on a relationship observed in PLATO between maintenance ASA dose and relative efficacy of ticagrelor compared to clopidogrel, co-administration of ticagrelor and high maintenance dose ASA (>300 mg) is not recommended (see section 5.1).

Premature discontinuation

Premature discontinuation with any antiplatelet therapy, including Brilique, could result in an increased risk of cardiovascular (CV) death or MI due to the patient's underlying disease. Therefore, premature discontinuation of treatment should be avoided.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Ticagrelor is primarily a CYP3A4 substrate and a mild inhibitor of CYP3A4. Ticagrelor is also a P-glycoprotein (P-gp) substrate and a weak P-gp inhibitor and may increase the exposure of P-gp substrates.

Effects of other medicinal products on ticagrelor

Medicinal products metabolised by CYP3A4

CYP3A4 inhibitors

- Strong CYP3A4 inhibitors – Co-administration of ketoconazole with ticagrelor increased the ticagrelor C_{max} and AUC equal to 2.4-fold and 7.3-fold, respectively. The C_{max} and AUC of the active metabolite were reduced by 89% and 56%, respectively. Other strong inhibitors of CYP3A4 (clarithromycin, nefazodone, ritonavir, and atazanavir) would be expected to have similar effects and therefore concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors with ticagrelor is contraindicated (see section 4.3).
- Moderate CYP3A4 inhibitors – Co-administration of diltiazem with ticagrelor increased the ticagrelor C_{max} by 69% and AUC to 2.7-fold and decreased the active metabolite C_{max} by 38% and AUC was unchanged. There was no effect of ticagrelor on diltiazem plasma levels. Other moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. amprenavir, aprepitant, erythromycin and fluconazole) would be expected to have a similar effect and can as well be co-administered with ticagrelor.

CYP3A inducers

Co-administration of rifampicin with ticagrelor decreased ticagrelor C_{max} and AUC by 73% and 86%, respectively. The C_{max} of the active metabolite was unchanged and the AUC was decreased by 46%, respectively. Other CYP3A inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine and phenobarbital) would be expected to decrease the exposure to ticagrelor as well. Co-administration of ticagrelor with potent CYP3A inducers may decrease exposure and efficacy of ticagrelor, therefore, their concomitant use with ticagrelor is discouraged.

Cyclosporine (P-gp and CYP3A inhibitor)

Co-administration of cyclosporine (600 mg) with ticagrelor increased ticagrelor C_{max} and AUC equal to 2.3-fold and 2.8-fold, respectively. The AUC of the active metabolite was increased by 32% and C_{max} was decreased by 15% in the presence of cyclosporine.

No data are available on concomitant use of ticagrelor with other active substances that also are potent P-gp inhibitors and moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. verapamil, quinidine) that also may increase ticagrelor exposure. If the association cannot be avoided, their concomitant use should be made with caution.

Others

Clinical pharmacology interaction studies showed that co-administration of ticagrelor with heparin, enoxaparin and ASA or desmopressin did not have any effect on the pharmacokinetics of ticagrelor or the active metabolite or on ADP-induced platelet aggregation compared with ticagrelor alone. If clinically indicated, medicinal products that alter haemostasis should be used with caution in combination with ticagrelor.

A 2-fold increase of ticagrelor exposure was observed after daily consumption of large quantities of grapefruit juice (3x200 ml). This magnitude of increased exposure is not expected to be clinically relevant to most patients.

Effects of ticagrelor on other medicinal products

Medicinal products metabolised by CYP3A4

- *Simvastatin* – Co-administration of ticagrelor with simvastatin increased simvastatin C_{max} by 81% and AUC by 56% and increased simvastatin acid C_{max} by 64% and AUC by 52% with some individual increases equal to 2 to 3-fold. Co-administration of ticagrelor with doses of simvastatin exceeding 40 mg daily could cause adverse effects of simvastatin and should be weighed against potential benefits. There was no effect of simvastatin on ticagrelor plasma

levels. Ticagrelor may have similar effect on lovastatin. The concomitant use of ticagrelor with doses of simvastatin or lovastatin greater than 40 mg is not recommended.

- *Atorvastatin* – Co-administration of atorvastatin and ticagrelor increased atorvastatin acid C_{max} by 23% and AUC by 36%. Similar increases in AUC and C_{max} were observed for all atorvastatin acid metabolites. These increases are not considered clinically significant.
- A similar effect on other statins metabolised by CYP3A4 cannot be excluded. Patients in PLATO receiving ticagrelor took a variety of statins, with no concern of an association with statin safety among the 93% of the PLATO cohort taking these medicinal products.

Ticagrelor is a mild CYP3A4 inhibitor. Co-administration of ticagrelor and CYP3A4 substrates with narrow therapeutic indices (i.e. cisapride or ergot alkaloids) is not recommended, as ticagrelor may increase the exposure to these medicinal products.

P-gp substrates (including digoxin, cyclosporine)

Concomitant administration of ticagrelor increased the digoxin C_{max} by 75% and AUC by 28%. The mean trough digoxin levels were increased about 30% with ticagrelor co-administration with some individual maximum increases to 2-fold. In the presence of digoxin, the C_{max} and AUC of ticagrelor and its active metabolite were not affected. Therefore, appropriate clinical and/or laboratory monitoring is recommended when giving narrow therapeutic index P-gp dependent medicinal products like digoxin concomitantly with ticagrelor.

There was no effect of ticagrelor on cyclosporine blood levels. Effect of ticagrelor on other P-gp substrates has not been studied.

Medicinal products metabolised by CYP2C9

Co-administration of ticagrelor with tolbutamide resulted in no change in the plasma levels of either medicinal product, which suggests that ticagrelor is not a CYP2C9 inhibitor and unlikely to alter the CYP2C9 mediated metabolism of medicinal products like warfarin and tolbutamide.

Oral contraceptives

Co-administration of ticagrelor and levonorgestrel and ethinyl estradiol increased ethinyl estradiol exposure approximately 20% but did not alter the pharmacokinetics of levonorgestrel. No clinically relevant effect on oral contraceptive efficacy is expected when levonorgestrel and ethinyl estradiol are co-administered with ticagrelor.

Medicinal products known to induce bradycardia

Due to observations of mostly asymptomatic ventricular pauses and bradycardia, caution should be exercised when administering ticagrelor concomitantly with medicinal products known to induce bradycardia (see section 4.4). However, no evidence of clinically significant adverse reactions was observed in the PLATO trial after concomitant administration with one or more medicinal products known to induce bradycardia (e.g. 96% beta blockers, 33% calcium channel blockers diltiazem and verapamil, and 4% digoxin).

Other concomitant therapy

In clinical studies, ticagrelor was commonly administered with ASA, proton pump inhibitors, statins, beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers as needed for concomitant conditions for long-term and also heparin, low molecular weight heparin and intravenous GpIIb/IIIa inhibitors for short durations (see section 5.1). No evidence of clinically significant adverse interactions with these medicinal products was observed.

Co-administration of ticagrelor with heparin, enoxaparin or desmopressin had no effect on activated partial thromboplastin time (aPTT), activated coagulation time (ACT) or factor Xa assays. However, due to potential pharmacodynamic interactions, caution should be exercised with the concomitant administration of ticagrelor with medicinal products known to alter haemostasis.

Due to reports of cutaneous bleeding abnormalities with SSRIs (e.g. paroxetine, sertraline and citalopram), caution is advised when administering SSRIs with ticagrelor as this may increase the risk of bleeding.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use appropriate contraceptive measures to avoid pregnancy during ticagrelor therapy.

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of ticagrelor in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Ticagrelor is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of ticagrelor and its active metabolites in milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from ticagrelor therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Ticagrelor had no effect on male or female fertility in animals (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ticagrelor has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. During treatment with ticagrelor, dizziness and confusion have been reported. Therefore, patients who experience these symptoms should be cautious while driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile of ticagrelor has been evaluated in two large phase 3 outcome trials (PLATO and PEGASUS) including more than 39,000 patients (see section 5.1).

In PLATO, patients on ticagrelor had a higher incidence of discontinuation due to adverse events than clopidogrel (7.4% vs. 5.4%). In PEGASUS, patients on ticagrelor had a higher incidence of discontinuation due to adverse events compared to ASA therapy alone (16.1% for ticagrelor 60 mg with ASA vs. 8.5% for ASA therapy alone). The most commonly reported adverse reactions in patients treated with ticagrelor were bleeding and dyspnoea (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified following studies or have been reported in post-marketing experience with ticagrelor (Table 1).

Adverse reactions are listed by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC the adverse reactions are ranked by frequency category. Frequency categories are defined according to the following conventions: Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 – Adverse reactions by frequency and system organ class (SOC)

System Organ Classification	Very Common	Common	Uncommon
<i>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)</i>			Tumour bleedings ^a
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Blood disorder bleedings ^b		
<i>Immune system disorders</i>			Hypersensitivity including angioedema ^c
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Hyperuricaemia ^d	Gout/Gouty Arthritis	
<i>Psychiatric disorders</i>			Confusion
<i>Nervous system disorders</i>		Dizziness, Syncope, Headache	Intracranial haemorrhage
<i>Eye disorders</i>			Eye haemorrhage ^e
<i>Ear and labyrinth disorders</i>		Vertigo	Ear haemorrhage
<i>Vascular disorders</i>		Hypotension	
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Dyspnoea	Respiratory system bleedings ^f	
<i>Gastrointestinal disorders</i>		Gastrointestinal haemorrhage ^g , Diarrhoea, Nausea, Dyspepsia, Constipation	Retroperitoneal haemorrhage
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Subcutaneous or dermal bleeding ^h , Rash, Pruritus	
<i>Musculoskeletal connective tissue and bone</i>			Muscular bleedings ⁱ
<i>Renal and urinary disorders</i>		Urinary tract bleeding ^j	

System Organ Classification	Very Common	Common	Uncommon
<i>Reproductive system and breast disorders</i>			Reproductive system bleedings ^k
<i>Investigations</i>		Blood creatinine increased ^d	
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>		Post procedural haemorrhage, Traumatic bleedings ^l	

^a e.g. bleeding from bladder cancer, gastric cancer, colon cancer

^b e.g. increased tendency to bruise, spontaneous haematoma, haemorrhagic diathesis

^c Identified in post-marketing experience

^d Frequencies derived from lab observations (Uric acid increases to >upper limit of normal from baseline below or within reference range. Creatinine increases of >50% from baseline.) and not crude adverse event report frequency.

^e e.g. conjunctival, retinal, intraocular bleeding

^f e.g. epistaxis, haemoptysis

^g e.g. gingival bleeding, rectal haemorrhage, gastric ulcer haemorrhage

^h e.g. ecchymosis, skin haemorrhage, petechiae

ⁱ e.g. haemarthrosis, muscle haemorrhage

^j e.g. haematuria, cystitis haemorrhagic

^k e.g. vaginal haemorrhage, haematospermia, postmenopausal haemorrhage

^l e.g. contusion, traumatic haematoma, traumatic haemorrhage

Description of selected adverse reactions

Bleeding

Bleeding findings in PLATO

Overall outcome of bleeding rates in the PLATO study are shown in Table 2.

Table 2 – Analysis of overall bleeding events, Kaplan-Meier estimates at 12 months (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg twice daily N=9235	Clopidogrel N=9186	p-value*
PLATO Total Major	11.6	11.2	0.4336
PLATO Major Fatal/Life-Threatening	5.8	5.8	0.6988
Non-CABG PLATO Major	4.5	3.8	0.0264
Non-Procedural PLATO Major	3.1	2.3	0.0058
PLATO Total Major + Minor	16.1	14.6	0.0084
Non-Procedural PLATO Major + Minor	5.9	4.3	<0.0001
TIMI-defined Major	7.9	7.7	0.5669
TIMI-defined Major + Minor	11.4	10.9	0.3272

Bleeding category definitions:

Major Fatal/Life-threatening Bleed: Clinically apparent with >50 g/L decrease in haemoglobin or ≥ 4 red cell units transfused; or fatal; or intracranial; or intrapericardial with cardiac tamponade; or with hypovolaemic shock or severe hypotension requiring pressors or surgery.

Major Other: Clinically apparent with 30-50 g/L decrease in haemoglobin or 2-3 red cell units transfused; or significantly disabling.

Minor Bleed: Requires medical intervention to stop or treat bleeding.

TIMI Major Bleed: Clinically apparent with >50 g/L decrease in haemoglobin or intracranial haemorrhage.

TIMI Minor Bleed: Clinically apparent with 30-50 g/L decrease in haemoglobin.

*p-value calculated from Cox proportional hazards model with treatment group as the only explanatory variable.

Ticagrelor and clopidogrel did not differ in rates of PLATO Major Fatal/Life-threatening bleeding, PLATO total Major bleeding, TIMI Major bleeding, or TIMI Minor bleeding (Table 2). However, more PLATO combined Major + Minor bleeding occurred with ticagrelor compared with clopidogrel. Few patients in PLATO had fatal bleeds: 20 (0.2%) for ticagrelor and 23 (0.3%) for clopidogrel (see section 4.4).

Age, sex, weight, race, geographic region, concurrent conditions, concomitant therapy, and medical history, including a previous stroke or transient ischaemic attack, all did not predict either overall or non-procedural PLATO Major bleeding. Thus no particular group was identified at risk for any subset of bleeding.

CABG-related bleeding: In PLATO, 42% of the 1584 patients (12% of cohort) who underwent coronary artery bypass graft (CABG) surgery had a PLATO Major Fatal/Life-threatening bleeding with no difference between treatment groups. Fatal CABG bleeding occurred in 6 patients in each treatment group (see section 4.4).

Non-CABG related bleeding and non-procedural related bleeding: Ticagrelor and clopidogrel did not differ in non-CABG PLATO-defined Major Fatal/Life-threatening bleeding, but PLATO-defined Total Major, TIMI Major, and TIMI Major + Minor bleeding were more common with ticagrelor. Similarly, when removing all procedure related bleeds, more bleeding occurred with ticagrelor than with clopidogrel (Table 2). Discontinuation of treatment due to non-procedural bleeding was more common for ticagrelor (2.9%) than for clopidogrel (1.2%; $p<0.001$).

Intracranial bleeding: There were more intracranial non-procedural bleeds with ticagrelor ($n=27$ bleeds in 26 patients, 0.3%) than with clopidogrel ($n=14$ bleeds, 0.2%), of which 11 bleeds with ticagrelor and 1 with clopidogrel were fatal. There was no difference in overall fatal bleeds.

Bleeding findings in PEGASUS

Overall outcome of bleeding events in the PEGASUS study are shown in Table 3.

Table 3 – Analysis of overall bleeding events, Kaplan-Meier estimates at 36 months (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg twice daily + ASA N=6958		ASA alone N=6996	
Safety Endpoints	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	KM%	p-value
TIMI-defined bleeding categories				
TIMI Major	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
ICH	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Other TIMI Major	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Major or Minor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Major or Minor or Requiring medical attention	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
PLATO-defined bleeding categories				
PLATO Major	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Life-threatening	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Other PLATO Major	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Major or Minor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Bleeding category definitions:

TIMI Major: Fatal bleeding, OR any intracranial bleeding, OR clinically overt signs of haemorrhage associated with a drop in haemoglobin (Hgb) of ≥ 50 g/L, or when Hgb is not available, a fall in haematocrit (Hct) of 15%.

Fatal: A bleeding event that directly led to death within 7 days.

ICH: Intracranial haemorrhage.

Other TIMI Major: Non-fatal non-ICH TIMI Major bleeding.

TIMI Minor: Clinically apparent with 30-50 g/L decrease in haemoglobin.

TIMI Requiring medical attention: Requiring intervention, OR leading to hospitalization, OR prompting evaluation.

PLATO Major Fatal/life-threatening: Fatal bleeding, OR any intracranial bleeding, OR intrapericardial with cardiac tamponade, OR with hypovolaemic shock or severe hypotension requiring pressors/inotropes or surgery OR clinically apparent with >50 g/L decrease in haemoglobin or ≥ 4 red cell units transfused.

PLATO Major Other: Significantly disabling, OR clinically apparent with 30-50 g/L decrease in haemoglobin, OR 2-3 red cell units transfused.

PLATO Minor: Requires medical intervention to stop or treat bleeding.

In PEGASUS, TIMI Major bleeding for ticagrelor 60 mg twice daily was higher than for ASA alone. No increased bleeding risk was seen for fatal bleeding and only a minor increase was

observed in intracranial haemorrhages, as compared to ASA therapy alone. There were few fatal bleeding events in the study, 11 (0.3%) for ticagrelor 60 mg and 12 (0.3%) for ASA therapy alone. The observed increased risk of TIMI Major bleeding with ticagrelor 60 mg was primarily due to a higher frequency of Other TIMI Major bleedings driven by events in the gastrointestinal SOC.

Increased bleeding patterns similar to TIMI Major were seen for TIMI Major or Minor and PLATO Major and PLATO Major or Minor bleeding categories (see Table 3). Discontinuation of treatment due to bleeding was more common with ticagrelor 60 mg compared to ASA therapy alone (6.2% and 1.5%, respectively). The majority of these bleedings were of less severity (classified as TIMI Requiring medical attention), e.g. epistaxis, bruising and haematomas.

The bleeding profile of ticagrelor 60 mg was consistent across multiple pre-defined subgroups (e.g. by age, gender, weight, race, geographic region, concurrent conditions, concomitant therapy, and medical history) for TIMI Major, TIMI Major or Minor and PLATO Major bleeding events.

Intracranial bleeding: Spontaneous ICHs were reported in similar rates for ticagrelor 60 mg and ASA therapy alone (n=13, 0.2% in both treatment groups). Traumatic and procedural ICHs showed a minor increase with ticagrelor 60 mg treatment, (n=15, 0.2%) compared with ASA therapy alone (n=10, 0.1%). There were 6 fatal ICHs with ticagrelor 60 mg and 5 fatal ICHs with ASA therapy alone. The incidence of intracranial bleeding was low in both treatment groups given the significant comorbidity and CV risk factors of the population under study.

Dyspnoea

Dyspnoea, a sensation of breathlessness, is reported by patients treated with Brilique. In PLATO, dyspnoea adverse events (AEs) (dyspnoea, dyspnoea at rest, dyspnoea exertional, dyspnoea paroxysmal nocturnal and nocturnal dyspnoea), when combined, was reported by 13.8% of patients treated with ticagrelor and by 7.8% of patients treated with clopidogrel. In 2.2% of patients taking ticagrelor and by 0.6% taking clopidogrel investigators considered the dyspnoea causally related to treatment in the PLATO study and few were serious (0.14% ticagrelor; 0.02% clopidogrel), (see section 4.4). Most reported symptoms of dyspnoea were mild to moderate in intensity, and most were reported as a single episode early after starting treatment.

Compared with clopidogrel, patients with asthma/COPD treated with ticagrelor may have an increased risk of experiencing non-serious dyspnoea (3.29% ticagrelor versus 0.53% clopidogrel) and serious dyspnoea (0.38% ticagrelor versus 0.00% clopidogrel). In absolute terms, this risk was higher than in the overall PLATO population. Ticagrelor should be used with caution in patients with history of asthma and/or COPD (see section 4.4).

About 30% of episodes resolved within 7 days. PLATO included patients with baseline congestive heart failure, COPD, or asthma; these patients, and the elderly, were more likely to report dyspnoea. For Brilique, 0.9% of patients discontinued study drug because of dyspnoea compared with 0.1% taking clopidogrel. The higher incidence of dyspnoea with Brilique is not associated with new or worsening heart or lung disease (see section 4.4). Brilique does not affect tests of pulmonary function.

In PEGASUS, dyspnoea was reported in 14.2% of patients taking ticagrelor 60 mg twice daily and in 5.5% of patients taking ASA alone. As in PLATO, most reported dyspnoea was mild to moderate in intensity (see section 4.4). Patients who reported dyspnoea tended to be older and more frequently had dyspnoea, COPD or asthma at baseline.

Investigations

Uric acid elevations: In PLATO, serum uric acid increased to more than upper limit of normal in 22% of patients receiving ticagrelor compared to 13% of patients receiving clopidogrel. The corresponding numbers in PEGASUS were 9.1%, 8.8% and 5.5% for ticagrelor 90 mg, 60 mg and placebo, respectively. Mean serum uric acid increased approximately 15% with ticagrelor compared to approximately 7.5% with clopidogrel and after treatment was stopped, decreased to approximately 7% on ticagrelor but with no decrease observed for clopidogrel. In PEGASUS, a reversible increase in mean serum uric acid levels of 6.3% and 5.6% was found for ticagrelor 90 mg and 60 mg, respectively, compared to a 1.5% decrease in the placebo group. In PLATO, the frequency of gouty arthritis was 0.2% for ticagrelor vs. 0.1% for clopidogrel. The corresponding numbers for gout/gouty arthritis in PEGASUS were 1.6%, 1.5% and 1.1% for ticagrelor 90 mg, 60 mg and placebo, respectively.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Ticagrelor is well tolerated in single doses up to 900 mg. Gastrointestinal toxicity was dose-limiting in a single ascending dose study. Other clinically meaningful adverse reactions which may occur with overdose include dyspnoea and ventricular pauses (see section 4.8).

In the event of an overdose, the above potential adverse reactions could occur and ECG monitoring should be considered.

There is currently no known antidote to reverse the effects of ticagrelor, and ticagrelor is not expected to be dialysable (see section 4.4). Treatment of overdose should follow local standard medical practice. The expected effect of excessive ticagrelor dosing is prolonged duration of bleeding risk associated with platelet inhibition. If bleeding occurs appropriate supportive measures should be taken.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Platelet aggregation inhibitors excluding heparin, ATC code: B01AC24

Mechanism of action

Brilique contains ticagrelor, a member of the chemical class cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), which is an oral, direct acting, selective and reversibly binding P2Y₁₂ receptor antagonist that prevents ADP-mediated P2Y₁₂ dependent platelet activation and aggregation. Ticagrelor does not prevent ADP binding but when bound to the P2Y₁₂ receptor prevents ADP-induced signal transduction. Since platelets participate in the initiation and/or evolution of thrombotic complications of atherosclerotic disease, inhibition of platelet function has been shown to reduce the risk of CV events such as death, MI or stroke.

Ticagrelor also increases local endogenous adenosine levels by inhibiting the equilibrative nucleoside transporter -1 (ENT-1).

Ticagrelor has been documented to augment the following adenosine-induced effects in healthy subjects and in patients with ACS: vasodilation (measured by coronary blood flow increases in healthy volunteers and ACS patients; headache), inhibition of platelet function (in human whole blood *in vitro*) and dyspnoea. However, a link between the observed increases in adenosine and clinical outcomes (e.g. morbidity-mortality) has not been clearly elucidated.

Pharmacodynamic effects

Onset of action

In patients with stable coronary artery disease (CAD) on ASA, ticagrelor demonstrates a rapid onset of pharmacological effect as demonstrated by a mean inhibition of platelet aggregation (IPA) for ticagrelor at 0.5 hours after 180 mg loading dose of about 41%, with the maximum IPA effect of 89% by 2-4 hours post dose, and maintained between 2-8 hours. 90% of patients had final extent IPA>70% by 2 hours post dose.

Offset of action

If a CABG procedure is planned, ticagrelor bleeding risk is increased compared to clopidogrel when discontinued within less than 96 hours prior to procedure.

Switching data

Switching from clopidogrel 75 mg to ticagrelor 90 mg twice daily results in an absolute IPA increase of 26.4% and switching from ticagrelor to clopidogrel results in an absolute IPA decrease of 24.5%. Patients can be switched from clopidogrel to ticagrelor without any interruption of antiplatelet effect (see section 4.2).

Clinical efficacy and safety

The clinical evidence for the efficacy and safety of ticagrelor is derived from two phase 3 trials:

- The PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes] study, a comparison of ticagrelor to clopidogrel, both given in combination with ASA and other standard therapy.
- The PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients] study, a comparison of ticagrelor combined with ASA to ASA therapy alone.

PLATO study (Acute Coronary Syndromes)

The PLATO study included 18,624 patients who presented within 24 hours of onset of symptoms of unstable angina (UA), non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) or ST elevation myocardial infarction (STEMI), and were initially managed medically, or with percutaneous coronary intervention (PCI), or with CABG.

Clinical efficacy

On a background of daily ASA, ticagrelor 90 mg twice daily showed superiority to 75 mg daily clopidogrel in preventing the composite endpoint of CV death, MI, or stroke, with the difference driven by CV death and MI. Patients received a 300 mg loading dose of clopidogrel (600 mg possible if having PCI) or 180 mg of ticagrelor.

The result appeared early (absolute risk reduction [ARR] 0.6% and relative risk reduction [RRR] of 12% at 30 days), with a constant treatment effect over the entire 12 month period, yielding ARR 1.9% per year with RRR of 16%. This suggests it is appropriate to treat patients with ticagrelor 90 mg twice daily for 12 months (see section 4.2). Treating 54 ACS patients with ticagrelor instead of

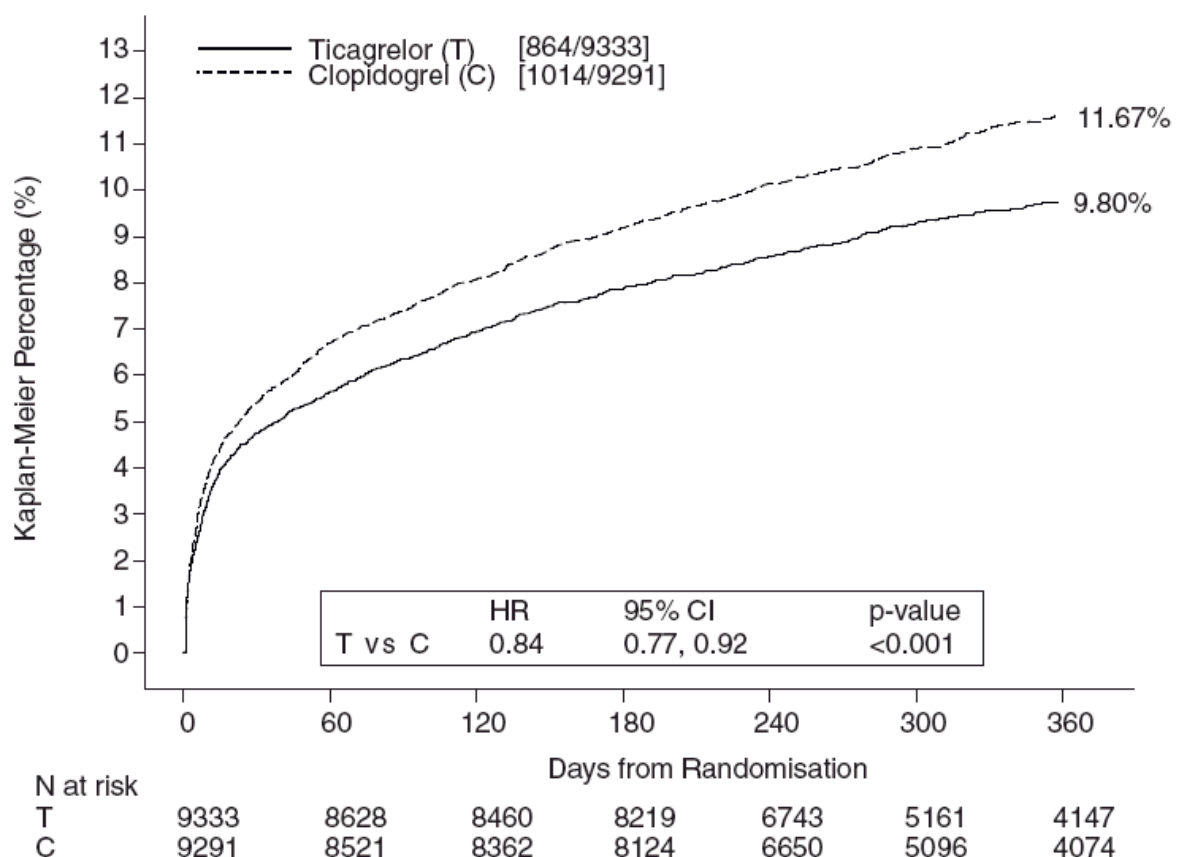
clopidogrel will prevent 1 atherothrombotic event; treating 91 will prevent 1 CV death (see Figure 1 and Table 4).

The treatment effect of ticagrelor over clopidogrel appears consistent across many subgroups, including weight; sex; medical history of diabetes mellitus, transient ischaemic attack or non-haemorrhagic stroke, or revascularisation; concomitant therapies including heparins, GpIIb/IIIa inhibitors and proton pump inhibitors (see section 4.5); final index event diagnosis (STEMI, NSTEMI, or UA); and treatment pathway intended at randomisation (invasive or medical).

A weakly significant treatment interaction was observed with region whereby the hazard ratio (HR) for the primary endpoint favours ticagrelor in the rest of world but favours clopidogrel in North America, which represented approximately 10% of the overall population studied (interaction p -value=0.045). Exploratory analyses suggest a possible association with ASA dose such that reduced efficacy was observed with ticagrelor with increasing ASA doses. Chronic daily ASA doses to accompany Brilique should be 75-150 mg (see sections 4.2 and 4.4).

Figure 1 shows the estimate of the risk to the first occurrence of any event in the composite efficacy endpoint.

Figure 1 – Analysis of primary clinical composite endpoint of CV death, MI and stroke (PLATO)



Ticagrelor reduced the occurrence of the primary composite endpoint compared to clopidogrel in both the UA/NSTEMI and STEMI population (Table 4). Thus, Brilique 90 mg twice daily together

with low-dose ASA can be used in patients with ACS (unstable angina, non ST elevation Myocardial Infarction [NSTEMI] or ST elevation Myocardial Infarction [STEMI]); including patients managed medically, and those who are managed with percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery by-pass grafting (CABG).

Table 4 - Analysis of primary and secondary efficacy endpoints (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg twice daily (% patients with event) N=9333	Clopidogrel 75 mg once daily (% patients with event) N=9291	ARR^a (%/yr)	RRR^a (%) (95% CI)	p-value
CV death, MI (excl. silent MI) or stroke	9.3	10.9	1.9	16 (8, 23)	0.0003
Invasive intent	8.5	10.0	1.7	16 (6, 25)	0.0025
Medical intent	11.3	13.2	2.3	15 (0.3, 27)	0.0444 ^d
CV death	3.8	4.8	1.1	21 (9, 31)	0.0013
MI (excl. silent MI) ^b	5.4	6.4	1.1	16 (5, 25)	0.0045
Stroke	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52, 9)	0.2249
All-cause mortality, MI (excl. silent MI), or stroke	9.7	11.5	2.1	16 (8, 23)	0.0001
CV death, total MI, stroke, SRI, RI, TIA, or other ATE ^c	13.8	15.7	2.1	12 (5, 19)	0.0006
All-cause mortality	4.3	5.4	1.4	22 (11, 31)	0.0003 ^d
Definite stent thrombosis	1.2	1.7	0.6	32 (8, 49)	0.0123 ^d

^aARR = absolute risk reduction; RRR = relative risk reduction = (1-Hazard ratio) x 100%. A negative RRR indicates a relative risk increase.

^bExcluding silent MI.

^cSRI = serious recurrent ischaemia; RI = recurrent ischaemia; TIA = transient ischaemic attack; ATE = arterial thrombotic event. Total MI includes silent MI, with date of event set to date when discovered.

^dNominal significance value; all others are formally statistically significant by pre-defined hierarchical testing.

PLATO genetic substudy

CYP2C19 and ABCB1 genotyping of 10,285 patients in PLATO provided associations of genotype groups with PLATO outcomes. The superiority of ticagrelor over clopidogrel in reducing major CV events was not significantly affected by patient CYP2C19 or ABCB1 genotype. Similar to the overall PLATO study, total PLATO Major bleeding did not differ between ticagrelor and clopidogrel, regardless of CYP2C19 or ABCB1 genotype. Non-CABG PLATO Major bleeding was increased with ticagrelor compared clopidogrel in patients with one or more CYP2C19 loss of function alleles, but similar to clopidogrel in patients with no loss of function allele.

Combined efficacy and safety composite

A combined efficacy and safety composite (CV death, MI, stroke, or PLATO-defined 'Total Major' bleeding) indicates that the benefit in efficacy of ticagrelor compared to clopidogrel is not offset by the major bleeding events (ARR 1.4%, RRR 8%, HR 0.92; p=0.0257) over 12 months after ACS.

Clinical safety

Holter substudy

To study the occurrence of ventricular pauses and other arrhythmic episodes during PLATO, investigators performed Holter monitoring in a subset of nearly 3000 patients, of whom approximately 2000 had recordings both in the acute phase of their ACS and after one month. The primary variable of interest was the occurrence of ventricular pauses ≥ 3 seconds. More patients had ventricular pauses with ticagrelor (6.0%) than with clopidogrel (3.5%) in the acute phase; and 2.2% and 1.6% respectively after 1 month (see section 4.4). The increase in ventricular pauses in the acute phase of ACS was more pronounced in ticagrelor patients with history of CHF (9.2% versus 5.4% in patients without CHF history; for clopidogrel patients, 4.0% in those with versus 3.6% in those without CHF history). This imbalance did not occur at one month: 2.0% versus 2.1% for ticagrelor patients with and without CHF history respectively; and 3.8% versus 1.4% with clopidogrel. There were no adverse clinical consequences associated with this imbalance (including pacemaker insertions) in this population of patients.

PEGASUS study (History of Myocardial Infarction)

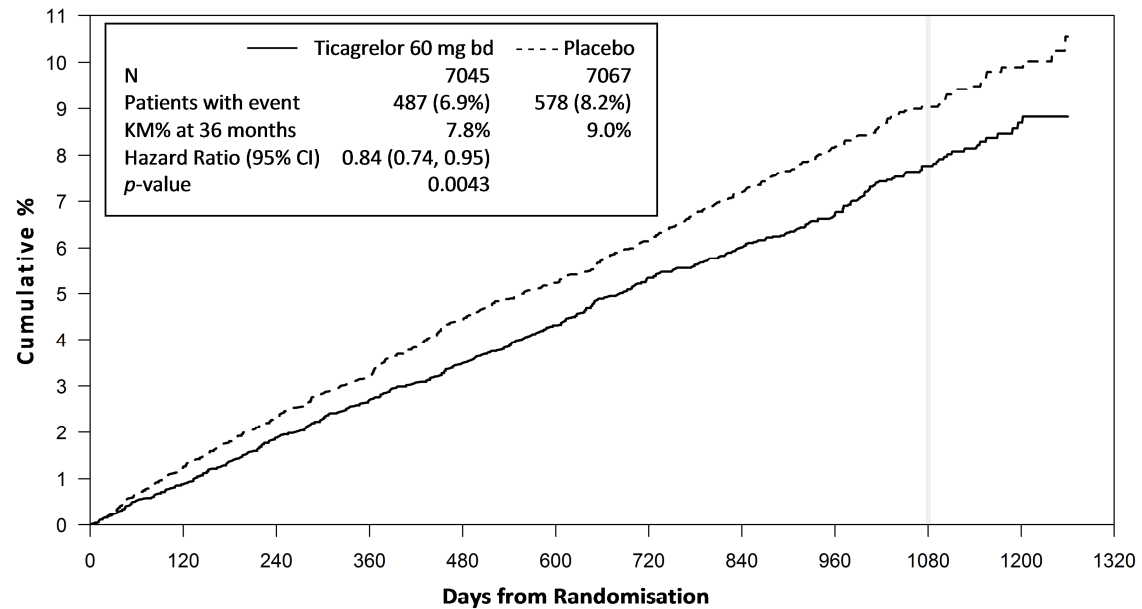
The PEGASUS TIMI-54 study was a 21,162 patient, event-driven, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, international multicentre study to assess the prevention of atherothrombotic events with ticagrelor given at 2 doses (either 90 mg twice daily or 60 mg twice daily) combined with low dose ASA (75-150 mg), compared to ASA therapy alone in patients with history of MI and additional risk factors for atherothrombosis.

Patients were eligible to participate if they were aged 50 years or over, with a history of MI (1 to 3 years prior to randomisation), and had at least one of the following risk factors for atherothrombosis: age ≥ 65 years, diabetes mellitus requiring medication, a second prior MI, evidence of multivessel CAD, or chronic non-end-stage renal dysfunction.

Patients were ineligible if there was planned use of a P2Y₁₂ receptor antagonist, dipyridamole, cilostazol, or anticoagulant therapy during the study period; if they had a bleeding disorder or a history of an ischemic stroke or intracranial bleeding, a central nervous system tumour, or an intracranial vascular abnormality; if they had had gastrointestinal bleeding within the previous 6 months or major surgery within the previous 30 days.

Clinical efficacy

Figure 2 - Analysis of primary clinical composite endpoint of CV death, MI and stroke (PEGASUS)



N at risk											
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Table 5 - Analysis of primary and secondary efficacy endpoints (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg twice daily +ASA N = 7045			ASA alone N = 7067		<i>p</i> -value
Characteristic	Patients with events	KM %	HR (95% CI)	Patients with events	KM %	
Primary endpoint						
Composite of CV Death/MI /Stroke	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
CV death	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	0.0676
MI	285 (4.0%)	4.5%	0.84 (0.72, 0.98)	338 (4.8%)	5.2%	0.0314
Stroke	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337

	Ticagrelor 60 mg twice daily +ASA N = 7045			ASA alone N = 7067		<i>p</i> -value
Characteristic	Patients with events	KM %	HR (95% CI)	Patients with events	KM %	
Secondary endpoint						
CV death	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
All-cause mortality	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

Hazard ratio and *p*-values are calculated separately for ticagrelor vs. ASA therapy alone from Cox proportional hazards model with treatment group as the only explanatory variable.

KM percentage calculated at 36 months.

Note: the number of first events for the components CV death, MI and stroke are the actual number of first events for each component and do not add up to the number of events in the composite endpoint

(s) Indicates statistical significance.

CI = Confidence interval; CV = Cardiovascular; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myocardial infarction; N = Number of patients.

Both 60 mg twice daily and 90 mg twice daily regimens of ticagrelor in combination with ASA were superior to ASA alone in the prevention of atherothrombotic events (composite endpoint: CV death, MI and stroke), with a consistent treatment effect over the entire study period, yielding a 16% RRR and 1.27% ARR for ticagrelor 60 mg and a 15% RRR and 1.19% ARR for ticagrelor 90 mg.

Although the efficacy profile of 90 mg and 60 mg were similar, there is evidence that the lower dose has a better tolerability and safety profile in relation to risk of the bleeding and dyspnoea. Therefore only Brilique 60 mg twice daily co-administered with ASA is recommended for the prevention atherothrombotic events (CV death, MI and stroke) in patients with a history of MI and a high risk of developing an atherothrombotic event.

Relative to ASA alone, ticagrelor 60 mg twice daily significantly reduced the primary composite endpoint of CV death, MI and stroke. Each of the components contributed to the reduction in the primary composite endpoint (CV death 17% RRR, MI 16% RRR, and stroke 25% RRR).

The RRR for the composite endpoint from 1 to 360 days (17% RRR) and from 361 days and onwards (16% RRR) was similar. There are limited data on the efficacy and safety of ticagrelor beyond 3 years of extended treatment.

There was no evidence of benefit (no reduction in the primary composite endpoint of CV death, MI and stroke, but an increase in major bleeding) when ticagrelor 60 mg twice daily was introduced in clinically stable patients >2 years from the MI, or more than one year after stopping previous ADP receptor inhibitor treatment (see also section 4.2).

Clinical safety

The rate of discontinuations with ticagrelor 60 mg due to bleeding and dyspnoea was higher in patients >75 years (42%) than in younger patients (range: 23-31%), with a difference versus placebo higher than 10% (42% vs. 29%) in patients >75 years.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Brilique in all subsets of the paediatric population in the granted indication (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Ticagrelor demonstrates linear pharmacokinetics and exposure to ticagrelor and the active metabolite (AR-C124910XX) are approximately dose proportional up to 1260 mg.

Absorption

Absorption of ticagrelor is rapid with a median $t_{\max}$ of approximately 1.5 hours. The formation of the major circulating metabolite AR-C124910XX (also active) from ticagrelor is rapid with a median $t_{\max}$ of approximately 2.5 hours. Following an oral ticagrelor 90 mg single dose under fasted conditions in healthy subjects, $C_{\max}$ is 529 ng/ml and AUC is 3451 ng*h/ml. The metabolite parent ratios are 0.28 for $C_{\max}$ and 0.42 for AUC. The pharmacokinetics of ticagrelor and AR-C124910XX in patients with a history of MI were generally similar to that in the ACS population. Based on a population pharmacokinetic analysis of the PEGASUS study the median ticagrelor $C_{\max}$ was 391 ng/ml and AUC was 3801 ng*h/ml at steady state for ticagrelor 60 mg. For ticagrelor 90 mg $C_{\max}$ was 627 ng/ml and AUC was 6255 ng*h/ml at steady state.

The mean absolute bioavailability of ticagrelor was estimated to be 36%. Ingestion of a high-fat meal resulted in a 21% increase in ticagrelor AUC and 22% decrease in the active metabolite $C_{\max}$ but had no effect on ticagrelor $C_{\max}$ or the AUC of the active metabolite. These small changes are considered of minimal clinical significance; therefore, ticagrelor can be given with or without food. Ticagrelor as well as the active metabolite are P-gp substrates.

Ticagrelor as crushed tablets mixed in water, given orally or administered through a nasogastric tube into the stomach, has a comparable bioavailability to whole tablets with regards to AUC and $C_{\max}$ for ticagrelor and the active metabolite. Initial exposure (0.5 and 1 hour post-dose) from crushed ticagrelor tablets mixed in water was higher compared to whole tablets, with a generally identical concentration profile thereafter (2 to 48 hours).

Distribution

The steady state volume of distribution of ticagrelor is 87.5 l. Ticagrelor and the active metabolite is extensively bound to human plasma protein (>99.0%).

Biotransformation

CYP3A4 is the major enzyme responsible for ticagrelor metabolism and the formation of the active metabolite and their interactions with other CYP3A substrates ranges from activation through to inhibition.

The major metabolite of ticagrelor is AR-C124910XX, which is also active as assessed by *in vitro* binding to the platelet P2Y₁₂ ADP-receptor. The systemic exposure to the active metabolite is approximately 30-40% of that obtained for ticagrelor.

Elimination

The primary route of ticagrelor elimination is via hepatic metabolism. When radiolabelled ticagrelor is administered, the mean recovery of radioactivity is approximately 84% (57.8% in faeces, 26.5% in urine). Recoveries of ticagrelor and the active metabolite in urine were both less than 1% of the dose. The primary route of elimination for the active metabolite is most likely via biliary secretion. The mean $t_{1/2}$ was approximately 7 hours for ticagrelor and 8.5 hours for the active metabolite.

Special populations

Elderly

Higher exposures to ticagrelor (approximately 25% for both $C_{\max}$ and AUC) and the active metabolite were observed in elderly (≥ 75 years) ACS patients compared to younger patients by the population pharmacokinetic analysis. These differences are not considered clinically significant (see section 4.2).

Paediatric population

Ticagrelor has not been evaluated in a paediatric population (see sections 4.2 and 5.1).

Gender

Higher exposures to ticagrelor and the active metabolite were observed in women compared to men. These differences are not considered clinically significant.

Renal impairment

Exposure to ticagrelor was approximately 20% lower and exposure to the active metabolite was approximately 17% higher in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) compared to subjects with normal renal function (see section 4.2).

Hepatic impairment

$C_{\max}$ and AUC for ticagrelor were 12% and 23% higher in patients with mild hepatic impairment compared to matched healthy subjects, respectively, however, the IPA effect of ticagrelor was similar between the two groups. No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment. Ticagrelor has not been studied in patients with severe hepatic impairment and there is no pharmacokinetic information in patients with moderate hepatic impairment. In patients that had moderate or severe elevation in one or more liver function tests at baseline, ticagrelor plasma concentrations were on average similar or slightly higher as compared to those without baseline elevations. No dose adjustment is recommended in patients with moderate hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Ethnicity

Patients of Asian descent have a 39% higher mean bioavailability compared to Caucasian patients. Patients self-identified as black had an 18% lower bioavailability of ticagrelor compared to Caucasian patients, in clinical pharmacology studies, the exposure ($C_{\max}$ and AUC) to ticagrelor in Japanese subjects was approximately 40% (20% after adjusting for body weight) higher compared to that in Caucasians. The exposure in patients self-identified as Hispanic or Latino was similar to that in Caucasians.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data for ticagrelor and its major metabolite have not demonstrated unacceptable risk for adverse effects for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity and genotoxic potential.

Gastrointestinal irritation was observed in several animal species at clinical relevant exposure levels (see section 4.8).

In female rats, ticagrelor at high dose showed an increased incidence of uterine tumours (adenocarcinomas) and an increased incidence of hepatic adenomas. The mechanism for uterine tumours is likely hormonal imbalance which can lead to tumours in rats. The mechanism for the hepatic adenomas is likely due to a rodent-specific enzyme induction in the liver. Thus, the carcinogenicity findings are considered unlikely to be relevant for humans.

In rats minor developmental anomalies were seen at a maternal toxic dose (safety margin of 5.1). In rabbits a slight delay in hepatic maturity and skeletal development was seen in foetuses from dams at high dose without showing maternal toxicity (safety margin of 4.5).

Studies in rats and rabbits have shown reproductive toxicity, with slightly reduced maternal body weight gain and reduced neonatal viability and birth weight, with delayed growth. Ticagrelor produced irregular cycles (mostly extended cycles) in female rats, but did not affect overall fertility in male and female rats. Pharmacokinetic studies performed with radio-labelled ticagrelor have shown that the parent compound and its metabolites are excreted in the milk of rats (see section 4.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Mannitol (E421)
Calcium hydrogen phosphate dihydrate
Magnesium stearate (E470b)
Sodium starch glycolate type A
Hydroxypropylcellulose (E463)

Tablet coating

Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Macrogol 400
Hypromellose (E464)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

- PVC-PVDC/Al transparent blister (with sun/moon symbols) of 10 tablets; cartons of 60 tablets (6 blisters) and 180 tablets (18 blisters).
- PVC-PVDC/Al transparent calendar blister (with sun/moon symbols) of 14 tablets; cartons of 14 tablets (1 blister), 56 tablets (4 blisters), and 168 tablets (12 blisters).
- PVC-PVDC/Al perforated unit dose transparent blister of 10 tablets; cartons of 100x1 tablets (10 blisters).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/10/655/001-006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 03 December 2010
Date of latest renewal: 17 July 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
United Kingdom

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- Periodic Safety Update Reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 60 mg film-coated tablets
ticagrelor

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 60 mg ticagrelor

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
56 film-coated tablets
60 film-coated tablets
168 film-coated tablets
180 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/10/655/007 14 film-coated tablets
EU/1/10/655/008 56 film-coated tablets
EU/1/10/655/009 60 film-coated tablets
EU/1/10/655/010 168 film-coated tablets
EU/1/10/655/011 180 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

brilique 60 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 60 mg tablets
ticagrelor

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Sun/Moon symbol

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 60 mg tablets
ticagrelor

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon Tue Wed Thu Fri Sat Sun
Sun/Moon symbol

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 90 mg film-coated tablets
ticagrelor

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 90 mg ticagrelor

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
56 film-coated tablets
60 film-coated tablets
100x1 film-coated tablets
168 film-coated tablets
180 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/10/655/001 60 film-coated tablets
EU/1/10/655/002 180 film-coated tablets
EU/1/10/655/003 14 film-coated tablets
EU/1/10/655/004 56 film-coated tablets
EU/1/10/655/005 168 film-coated tablets
EU/1/10/655/006 100x1 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

brilique 90 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

PERFORATED UNIT DOSE BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 90 mg tablets
ticagrelor

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 90 mg tablets
ticagrelor

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Sun/Moon symbol

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brilique 90 mg tablets
ticagrelor

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon Tue Wed Thu Fri Sat Sun
Sun/Moon symbol

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Brilique 60 mg film-coated tablets ticagrelor

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Brilique is and what it is used for
2. What you need to know before you take Brilique
3. How to take Brilique
4. Possible side effects
5. How to store Brilique
6. Contents of the pack and other information

1. What Brilique is and what it is used for

What Brilique is

Brilique contains an active substance called ticagrelor. This belongs to a group of medicines called antiplatelet medicines.

What Brilique is used for

Brilique in combination with acetylsalicylic acid (another antiplatelet agent) is to be used in adults only. You have been given Brilique because you have had:

- a heart attack, over a year ago.

It reduces the chances of you having another heart attack, stroke or dying from a disease related to your heart or blood vessels.

How Brilique works

Brilique affects cells called 'platelets' (also called thrombocytes). These very small blood cells help stop bleeding by clumping together to plug tiny holes in blood vessels that are cut or damaged.

However, platelets can also form clots inside diseased blood vessels in the heart and brain. This can be very dangerous because:

- the clot can cut off the blood supply completely; this can cause a heart attack (myocardial infarction) or stroke, or
- the clot can partly block the blood vessels to the heart; this reduces the blood flow to the heart and can cause chest pain which comes and goes (called 'unstable angina').

Brilique helps stop the clumping of platelets. This reduces the chance of a blood clot forming that can reduce blood flow.

2. What you need to know before you take Brilique

Do not take Brilique if:

- You are allergic to ticagrelor or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- You are bleeding now.
- You have had a stroke caused by bleeding in the brain.
- You have severe liver disease.
- You are taking any of the following medicines:
 - ketoconazole (used to treat fungal infections)
 - clarithromycin (used to treat bacterial infections)
 - nefazodone (an antidepressant)
 - ritonavir and atazanavir (used to treat HIV infection and AIDS).

Do not take Brilique if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Brilique if:

- You have an increased risk of bleeding because of:
 - a recent serious injury
 - recent surgery (including dental work, ask your dentist about this)
 - you have a condition that affects blood clotting
 - recent bleeding from your stomach or gut (such as a stomach ulcer or colon ‘polyps’)
- You are due to have surgery (including dental work) at any time while taking Brilique. This is because of the increased risk of bleeding. Your doctor may want you to stop taking this medicine 7 days prior to surgery.
- Your heart rate is abnormally low (usually lower than 60 beats per minute) and you do not already have in place a device that paces your heart (pacemaker).
- You have asthma or other lung problems or breathing difficulties.
- You have had any problems with your liver or have previously had any disease which may have affected your liver.
- You have had a blood test that showed more than the usual amount of uric acid.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

Children and adolescents

Brilique is not recommended for children and adolescents under 18 years.

Other medicines and Brilique

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because Brilique can affect the way some medicines work and some medicines can have an effect on Brilique.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- more than 40 mg daily of either simvastatin or lovastatin (medicines used to treat high cholesterol)
- rifampicin (an antibiotic)
- phenytoin, carbamazepine and phenobarbital (used to control seizures)
- digoxin (used to treat heart failure)
- cyclosporine (used to lessen your body’s defenses)
- quinidine and diltiazem (used to treat abnormal heart rhythms)
- beta blockers and verapamil (used to treat high blood pressure).

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines that increase your risk of bleeding:

- ‘oral anticoagulants’ often referred to as ‘blood thinners’ which include warfarin.
- Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (abbreviated as NSAIDs) often taken as painkillers such as ibuprofen and naproxen.
- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (abbreviated as SSRIs) taken as antidepressants such as paroxetine, sertraline and citalopram.
- other medicines such as ketoconazole (used to treat fungal infections), clarithromycin (used to treat bacterial infections), nefazodone (an antidepressant), ritonavir and atazanavir (used to treat HIV infection and AIDS), cisapride (used to treat heartburn), ergot alkaloids (used to treat migraines and headaches).

Also tell your doctor that because you are taking Brilique, you may have an increased risk of bleeding if your doctor gives you fibrinolytics, often called ‘clot dissolvers’, such as streptokinase or alteplase.

Pregnancy and breast-feeding

It is not recommended to use Brilique if you are pregnant or may become pregnant. Women should use appropriate contraceptive measures to avoid pregnancy while taking this medicine.

Talk to your doctor before taking Brilique if you are breast-feeding. Your doctor will discuss with you the benefits and risks of taking Brilique during this time.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

Brilique is not likely to affect your ability to drive or use machines. If you feel dizzy or confusion while taking this medicine, be careful while driving or using machines.

3. How to take Brilique

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

- The usual dose is one tablet of 60 mg twice a day. Continue taking Brilique as long as your doctor tells you.
- Take this medicine around the same time every day (for example, one tablet in the morning and one in the evening).

Taking Brilique with other medicines for blood clotting

Your doctor will usually also tell you to take acetylsalicylic acid. This is a substance present in many medicines used to prevent blood clotting. Your doctor will tell you how much to take (usually between 75-150 mg daily).

How to take Brilique

- You can take the tablet with or without food.
- You can check when you last took a tablet of Brilique by looking on the blister. There is a sun (for the morning) and a moon (for the evening). This will tell you whether you have taken the dose.

If you have trouble swallowing the tablet

If you have trouble swallowing the tablet you can crush it and mix with water as follows:

- Crush the tablet to a fine powder.
- Pour the powder into half a glass of water.
- Stir and drink immediately.
- To make sure there is no medicine left, rinse the empty glass with another half a glass of water and drink it.

If you take more Brilique than you should

If you take more Brilique than you should, talk to a doctor or go to hospital straight away. Take the medicine pack with you. You may be at increased risk of bleeding.

If you forget to take Brilique

- If you forget to take a dose, just take your next dose as normal.
- Do not take a double dose (two doses at the same time) to make up for the forgotten dose.

If you stop taking Brilique

Do not stop taking Brilique without talking to your doctor. Take this medicine on a regular basis and for as long as your doctor keeps prescribing it. If you stop taking Brilique, it may increase your chances of having another heart attack or stroke or dying from a disease related to your heart or blood vessels.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may happen with this medicine:

Brilique affects blood clotting, so most side effects are related to bleeding. Bleeding may occur in any part of the body. Some bleeding is common (like bruising and nosebleeds). Severe bleeding is uncommon, but can be life threatening.

See a doctor straight away if you notice any of the following – you may need urgent medical treatment:

- **Bleeding into the brain or inside the skull is an uncommon side effect, and may cause signs of a stroke such as:**
 - sudden numbness or weakness of your arm, leg or face, especially if only on one side of the body
 - sudden confusion, difficulty speaking or understanding others
 - sudden difficulty in walking or loss of balance or co-ordination
 - suddenly feeling dizzy or sudden severe headache with no known cause
- **Signs of bleeding such as:**
 - bleeding that is severe or that you cannot control
 - unexpected bleeding or bleeding that lasts a long time
 - pink, red, or brown urine
 - vomiting red blood or your vomit looks like ‘coffee grounds’
 - red or black stools (look like tar)
 - coughing up or vomiting blood clots
- **Fainting (syncope)**

- a temporary loss of consciousness due to sudden drop in blood flow to the brain (common)

Discuss with your doctor if you notice any of the following:

- **Feeling short of breath - this is very common.** It might be due to your heart disease or another cause, or it might be a side effect of Brilique. Brilique-related breathlessness is generally mild and characterised as a sudden, unexpected hunger for air usually occurring at rest and may appear in the first weeks of therapy and for many may disappear. If your feeling of shortness of breath gets worse or lasts a long time, tell your doctor. Your doctor will decide if it needs treatment or further investigations.

Other possible side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- High level of uric acid in your blood (as seen in tests)
- Bleeding caused by blood disorders

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Bruising
- Headache
- Feeling dizzy or like the room is spinning
- Diarrhoea or indigestion
- Feeling sick (nausea)
- Constipation
- Rash
- Itching
- Severe pain and swelling in your joints – these are signs of gout
- Feeling dizzy or light-headed, or having blurred vision – these are signs of low blood pressure
- Nosebleed
- Bleeding after surgery or from cuts (for example while shaving) and wounds more than is normal
- Bleeding from your stomach lining (ulcer)
- Bleeding gums

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- Allergic reaction – a rash, itching, or a swollen face or swollen lips/tongue may be signs of an allergic reaction.
- Confusion
- Visual problems caused by blood in your eye
- Vaginal bleeding that is heavier, or happens at different times, than your normal period (menstrual) bleeding
- Bleeding into your joints and muscles causing painful swelling
- Blood in your ear
- Internal bleeding, this may cause dizziness or light-headedness

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Brilique

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after EXP.

The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Brilique contains

- The active substance is ticagrelor. Each film-coated tablet contains 60 mg of ticagrelor.
- The other ingredients are:
Tablet core: mannitol (E421), calcium hydrogen phosphate dihydrate, sodium starch glycolate type A, hydroxypropylcellulose (E463), magnesium stearate (E470b).

Tablet film-coating: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 400, iron oxide black (E172) and iron oxide red (E172).

What Brilique looks like and contents of the pack

Film-coated tablet (tablet): The tablets are round, biconvex, pink, film-coated marked with a “60” above “T” on one side.

Brilique is available in:

- standard blisters (with sun/moon symbols) in cartons of 60 and 180 tablets
- calendar blisters (with sun/moon symbols) in cartons of 14, 56 and 168 tablets

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder:

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sweden

Manufacturer:

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-151 85 Södertälje

Sweden

Manufacturer:

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park

Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA

United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България

А с т р а З е н е к а Б ъ л г а р и я
Е О О Д

Тел.: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o

Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Suomi/Finland

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

Package leaflet: Information for the user

Brilique 90 mg film-coated tablets ticagrelor

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Brilique is and what it is used for
2. What you need to know before you take Brilique
3. How to take Brilique
4. Possible side effects
5. How to store Brilique
6. Contents of the pack and other information

1. What Brilique is and what it is used for

What Brilique is

Brilique contains an active substance called ticagrelor. This belongs to a group of medicines called antiplatelet medicines.

What Brilique is used for

Brilique in combination with acetylsalicylic acid (another antiplatelet agent) is to be used in adults only. You have been given Brilique because you have had:

- a heart attack, or
- unstable angina (angina or chest pain that is not well controlled).

It reduces the chances of you having another heart attack, stroke or dying from a disease related to your heart or blood vessels.

How Brilique works

Brilique affects cells called 'platelets' (also called thrombocytes). These very small blood cells help stop bleeding by clumping together to plug tiny holes in blood vessels that are cut or damaged.

However, platelets can also form clots inside diseased blood vessels in the heart and brain. This can be very dangerous because:

- the clot can cut off the blood supply completely; this can cause a heart attack (myocardial infarction) or stroke, or
- the clot can partly block the blood vessels to the heart; this reduces the blood flow to the heart and can cause chest pain which comes and goes (called 'unstable angina').

Brilique helps stop the clumping of platelets. This reduces the chance of a blood clot forming that can reduce blood flow.

2. What you need to know before you take Brilique

Do not take Brilique if:

- You are allergic to ticagrelor or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- You are bleeding now.
- You have had a stroke caused by bleeding in the brain.
- You have severe liver disease.
- You are taking any of the following medicines:
 - ketoconazole (used to treat fungal infections)
 - clarithromycin (used to treat bacterial infections)
 - nefazodone (an antidepressant)
 - ritonavir and atazanavir (used to treat HIV infection and AIDS).

Do not take Brilique if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Brilique if:

- You have an increased risk of bleeding because of:
 - a recent serious injury
 - recent surgery (including dental work, ask your dentist about this)
 - you have a condition that affects blood clotting
 - recent bleeding from your stomach or gut (such as a stomach ulcer or colon ‘polyps’)
- You are due to have surgery (including dental work) at any time while taking Brilique. This is because of the increased risk of bleeding. Your doctor may want you to stop taking this medicine 7 days prior to surgery.
- Your heart rate is abnormally low (usually lower than 60 beats per minute) and you do not already have in place a device that paces your heart (pacemaker).
- You have asthma or other lung problems or breathing difficulties.
- You have had any problems with your liver or have previously had any disease which may have affected your liver.
- You have had a blood test that showed more than the usual amount of uric acid.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

Children and adolescents

Brilique is not recommended for children and adolescents under 18 years.

Other medicines and Brilique

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because Brilique can affect the way some medicines work and some medicines can have an effect on Brilique.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- more than 40 mg daily of either simvastatin or lovastatin (medicines used to treat high cholesterol)
- rifampicin (an antibiotic)
- phenytoin, carbamazepine and phenobarbital (used to control seizures)
- digoxin (used to treat heart failure)
- cyclosporine (used to lessen your body’s defenses)
- quinidine and diltiazem (used to treat abnormal heart rhythms)
- beta blockers and verapamil (used to treat high blood pressure).

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines that increase your risk of bleeding:

- ‘oral anticoagulants’ often referred to as ‘blood thinners’ which include warfarin.
- Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (abbreviated as NSAIDs) often taken as painkillers such as ibuprofen and naproxen.
- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (abbreviated as SSRIs) taken as antidepressants such as paroxetine, sertraline and citalopram.
- other medicines such as ketoconazole (used to treat fungal infections), clarithromycin (used to treat bacterial infections), nefazodone (an antidepressant), ritonavir and atazanavir (used to treat HIV infection and AIDS), cisapride (used to treat heartburn), ergot alkaloids (used to treat migraines and headaches).

Also tell your doctor that because you are taking Brilique, you may have an increased risk of bleeding if your doctor gives you fibrinolytics, often called ‘clot dissolvers’, such as streptokinase or alteplase.

Pregnancy and breast-feeding

It is not recommended to use Brilique if you are pregnant or may become pregnant. Women should use appropriate contraceptive measures to avoid pregnancy while taking this medicine.

Talk to your doctor before taking Brilique if you are breast-feeding. Your doctor will discuss with you the benefits and risks of taking Brilique during this time.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

Brilique is not likely to affect your ability to drive or use machines. If you feel dizzy or confusion while taking this medicine, be careful while driving or using machines.

3. How to take Brilique

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

- The starting dose is two tablets at the same time (loading dose of 180 mg). This dose will usually be given to you in the hospital.
- After this starting dose, the usual dose is one tablet of 90 mg twice a day for up to 12 months unless your doctor tells you differently.
- Take this medicine around the same time every day (for example, one tablet in the morning and one in the evening).

Taking Brilique with other medicines for blood clotting

Your doctor will usually also tell you to take acetylsalicylic acid. This is a substance present in many medicines used to prevent blood clotting. Your doctor will tell you how much to take (usually between 75-150 mg daily).

How to take Brilique

- You can take the tablet with or without food.

- You can check when you last took a tablet of Brilique by looking on the blister. There is a sun (for the morning) and a moon (for the evening). This will tell you whether you have taken the dose.

If you have trouble swallowing the tablet

If you have trouble swallowing the tablet you can crush it and mix with water as follows:

- Crush the tablet to a fine powder.
- Pour the powder into half a glass of water.
- Stir and drink immediately.
- To make sure there is no medicine left, rinse the empty glass with another half a glass of water and drink it.

If you take more Brilique than you should

If you take more Brilique than you should, talk to a doctor or go to hospital straight away. Take the medicine pack with you. You may be at increased risk of bleeding.

If you forget to take Brilique

- If you forget to take a dose, just take your next dose as normal.
- Do not take a double dose (two doses at the same time) to make up for the forgotten dose.

If you stop taking Brilique

Do not stop taking Brilique without talking to your doctor. Take this medicine on a regular basis and for as long as your doctor keeps prescribing it. If you stop taking Brilique, it may increase your chances of having another heart attack or stroke or dying from a disease related to your heart or blood vessels.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may happen with this medicine:

Brilique affects blood clotting, so most side effects are related to bleeding. Bleeding may occur in any part of the body. Some bleeding is common (like bruising and nosebleeds). Severe bleeding is uncommon, but can be life threatening.

See a doctor straight away if you notice any of the following – you may need urgent medical treatment:

- **Bleeding into the brain or inside the skull is an uncommon side effect, and may cause signs of a stroke such as:**
 - sudden numbness or weakness of your arm, leg or face, especially if only on one side of the body
 - sudden confusion, difficulty speaking or understanding others
 - sudden difficulty in walking or loss of balance or co-ordination
 - suddenly feeling dizzy or sudden severe headache with no known cause
- **Signs of bleeding such as:**
 - bleeding that is severe or that you cannot control
 - unexpected bleeding or bleeding that lasts a long time
 - pink, red, or brown urine
 - vomiting red blood or your vomit looks like ‘coffee grounds’

- red or black stools (look like tar)
- coughing up or vomiting blood clots
- **Fainting (syncope)**
 - a temporary loss of consciousness due to sudden drop in blood flow to the brain (common)

Discuss with your doctor if you notice any of the following:

- **Feeling short of breath - this is very common.** It might be due to your heart disease or another cause, or it might be a side effect of Brilique. Brilique-related breathlessness is generally mild and characterised as a sudden, unexpected hunger for air usually occurring at rest and may appear in the first weeks of therapy and for many may disappear. If your feeling of shortness of breath gets worse or lasts a long time, tell your doctor. Your doctor will decide if it needs treatment or further investigations.

Other possible side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- High level of uric acid in your blood (as seen in tests)
- Bleeding caused by blood disorders

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Bruising
- Headache
- Feeling dizzy or like the room is spinning
- Diarrhoea or indigestion
- Feeling sick (nausea)
- Constipation
- Rash
- Itching
- Severe pain and swelling in your joints – these are signs of gout
- Feeling dizzy or light-headed, or having blurred vision – these are signs of low blood pressure
- Nosebleed
- Bleeding after surgery or from cuts (for example while shaving) and wounds more than is normal
- Bleeding from your stomach lining (ulcer)
- Bleeding gums

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- Allergic reaction – a rash, itching, or a swollen face or swollen lips/tongue may be signs of an allergic reaction.
- Confusion
- Visual problems caused by blood in your eye
- Vaginal bleeding that is heavier, or happens at different times, than your normal period (menstrual) bleeding
- Bleeding into your joints and muscles causing painful swelling
- Blood in your ear
- Internal bleeding, this may cause dizziness or light-headedness

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Brilique

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after EXP.

The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Brilique contains

- The active substance is ticagrelor. Each film-coated tablet contains 90 mg of ticagrelor.

- The other ingredients are:

Tablet core: mannitol (E421), calcium hydrogen phosphate dihydrate, sodium starch glycolate type A, hydroxypropylcellulose (E463), magnesium stearate (E470b).

Tablet film-coating: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), talc, macrogol 400, and iron oxide yellow (E172).

What Brilique looks like and contents of the pack

Film-coated tablet (tablet): The tablets are round, biconvex, yellow, film-coated marked with a “90” above “T” on one side.

Brilique is available in:

- standard blisters (with sun/moon symbols) in cartons of 60 and 180 tablets
- calendar blisters (with sun/moon symbols) in cartons of 14, 56 and 168 tablets
- perforated unit-dosed blisters in a carton of 100x1 tablets

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer:

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

А с т р а З е н е к а Б ъ л г а р и я
Е О О Д
Тел.: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

付録 I

製品情報概要

1. 医薬品の名称

Brilique 60 mg フィルムコーティング錠

2. 組成及び含有量

フィルムコーティング錠 1 錠中にチカグレロル 60 mg を含有する。

全添加剤のリストを 6.1 項に示す。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

円形、両凸形、薄赤色のフィルムコーティング錠であり、錠剤の片面には「60」及び「T」の刻印が施されており、裏面には刻印はない。

4. 臨床特性

4.1 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の高い患者（4.2 項及び 5.1 項参照）

4.2 用法・用量

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。

急性冠症候群

ローディングドーズとして 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（5.1 項参照）。

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（5.1 項参照）。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。

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。

服薬の中断

また、治療の中断はしないこと。患者が Brilique を服用し忘れた場合も、次回予定された服薬時間に Brilique 錠を 1 錠のみ（次回用量）服用すること。

特殊患者

高齢者

高齢者に対する用量調整の必要はない（5.2 項参照）。

腎障害

腎障害患者に対する用量調整の必要はない（5.2 項参照）。腎透析患者への投与に関する情報は得られていないため、腎透析患者に対してはチカグレロルを投与しないことが望ましい。

肝障害

重度の肝障害患者を対象としたチカグレロルの試験データはないため、重度の肝障害患者にはチカグレロルを投与しないこと（4.3 項参照）。中等度の肝障害患者におけるチカグレロルの情報は限られている。用量調整は必要ないが、中等度の肝障害患者にチカグレロルを投与する際は注意すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。軽度の肝障害患者に対する用量調整の必要はない（5.2 項参照）。

小児

18 歳未満の小児に対するチカグレロルの安全性及び有効性は確立されておらず、データは存在しない。

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。その場合は錠剤を細かく粉碎し、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。

4.3 禁忌

- Brilique の有効成分、又は「組成」の 6.1 項に記載する添加物に対する過敏症の既往歴を有する患者（4.8 項参照）
- 活動性の病的出血を有する患者
- 頭蓋内出血の既往歴を有する患者（4.8 項参照）
- 重度の肝障害を有する患者（4.2 項、4.4 項及び 5.2 項参照）
- ケトコナゾール、クラリスロマイシン、nefazodone、リトナビル、アタザナビルなどの CYP3A4 の強力な阻害剤との併用により、チカグレロルへの曝露量が大きく増加する可能性があるため、併用は禁忌である（4.5 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

出血リスク

出血のリスク増加が判明している患者に対してチカグレロルを使用する際は、アテローム血栓性イベントの予防の観点から、ベネフィットとのバランスをとること（4.8 項及び 5.1 項参照）。臨床的に適応となる場合は、以下の患者群に対してチカグレロルを慎重に投与すること。

- （受傷後間もない状態、術後間もない状態、凝固障害、活動性出血、又は最近の胃腸出血等により）出血傾向にある患者。活動性の病的出血を有する患者、頭蓋内出血の病歴を有する患者、重度の肝障害を有する患者に対するチカグレロルの使用は禁忌である。（4.3 項参照）。
- チカグレロル投与後 24 時間以内に、出血のリスク増加の可能性がある薬剤（非ステロイド性消炎薬 [NSAID]、経口抗凝固薬、線維素溶解薬等）を併用する患者。

チカグレロル投与患者における血小板輸血による止血ベネフィットに関するデータはないが、循環血液中のチカグレロルが輸血された血小板を阻害する可能性がある。チカグレロルと desmopressin の併用時にテンプレート出血時間が低下しなかったことから、desmopressin が出血イベントの管理に効果を示す可能性は低い（4.5 項参照）。

抗線維素溶解療法（aminocaproic acid 又はトラネキサム酸）や遺伝子組換え因子 VIIa 療法が止血効果を増加させる可能性がある。出血の原因の特定及び止血後に、チカグレロルの投与再開が可能である。

外科手術

外科手術や新規薬剤投与開始の際は、チカグレロルを服用中であることを、医師や歯科医師に事前に連絡するよう、患者に対して指導すること。

PLATO 試験では、CABG 実施患者は、外科手術の 1 日前に投与を中止した場合、クロピドグレルと比べてチカグレロルでは出血が多かったが、外科手術の 2 日以上前に投与を中止した場合は、major bleeding の発現率はクロピドグレルと同程度であった（4.8 項参照）。選択的外科手術を予定しており抗血小板作用を避けたい場合は、外科手術の 7 日前にチカグレロルを中止すること（5.1 項参照）。

虚血性脳卒中の既往歴がある患者

虚血性脳卒中の既往歴がある急性冠症候群患者に対しては、Brilique を最大 12 カ月まで投与することができる（PLATO 試験）。

PEGASUS 試験では、心筋梗塞の既往歴に加えて虚血性脳卒中の既往歴もある患者は組み入れておらず、データがないため、このような患者での 1 年を超える投与は推奨されない。

肝障害

重度の肝障害を有する患者に対するチカグレロルの使用は禁忌である（4.2 項及び 4.3 項参照）。中等度の肝障害を有する患者ではチカグレロルの使用経験が限られていることから、このような患者にチカグレロルを投与する際は注意すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

徐脈のリスクがある患者

初期の臨床試験で、大部分が無症候性であるが心室性停止が認められたことから、除脈のリスクが増加した患者（ペースメーカーを装着していない洞不全症候群患者、II 度又は III 度の AV ブロック、又は除脈関連の失神等）をチカグレロルの安全性及び有効性を評価する主要な試験から除外した。このため、臨床経験が限られていることから、このような患者にはチカグレロルを慎重に使用すること（5.1 項参照）。

また、チカグレロルを徐脈の誘発が認められている薬剤と併用する場合は慎重に投与すること。ただし、PLATO 試験では、チカグレロルと徐脈の誘発が認められている薬剤（β 遮断薬 96%、カルシウムチャンネル遮断薬 [ジルチアゼム及びベラパミル] 33%、及びジゴキシン 4%）の併用後に、臨床的に重大な副作用のエビデンスは認められなかった（4.5 項参照）。

PLATO 試験のホルター心電図に関するサブ解析では、ACS 急性期に、クロピドグレル群と比べて、チカグレロル群では、3 秒以上の心室停止が認められた患者が多かった。チカグレロル群でホルター心電図が検出した心室停止は、ACS 急性期では試験集団全体よりも、慢性心不全（CHF）患者で高かったが、これはチカグレロル投与 1 カ月時のデータではなく、又、クロピドグレルとの比較データではない。この患者集団では、この不均衡に伴う臨床的に有害な影響（失神やペースメーカー挿入など）は認められなかった（5.1 項参照）。

呼吸困難

チカグレロル投与患者で呼吸困難が報告されている。通常は軽度から中程度であり、投与中止の必要なく消失する。喘息／慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者は、チカグレロルの投与に伴い呼吸困難を発現する絶対リスク増加の可能性がある。喘息や COPD の病歴を有する患者に使用する際はチカグレロルを慎重に投与すること。その機序は解明されていない。患者から呼吸困難の新規発現、遷延、又は悪化の報告があった場合は詳細に調査し、忍容できない場合は、チカグレロルの投与を中止すること。詳細については 4.8 項を参照のこと。

クレアチニン上昇

チカグレロルの投与中にクレアチニン値が上昇する場合がある。その機序は解明されていない。通常の診療に従い、腎機能を検査すること。急性冠症候群患者では、チカグレロル投与開始 1 カ月後にも腎機能を検査することが望ましい。特に 75 歳以上の患者、中等度／重度の腎障害を有する患者、及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）併用中の患者には特に注意を払うこと。

尿酸増加

チカグレロル投与中に高尿酸血症が発現する場合がある（4.8項参照）。高尿酸血症又は痛風性関節炎の病歴を有する患者にチカグレロルを投与する際は注意すること。予防策として、尿酸腎症を有する患者へのチカグレロル投与は推奨されない。

その他

PLATO試験で認められた、アスピリン維持用量と（クロピドグレルと比較した）チカグレロルの相対的有効性の関連性に基づき、Briliqueと300 mgを超える高用量のアスピリン維持用量の併用は推奨されない（5.1項参照）。

投与の早期中止

Brilique を含む抗血小板療法を早期に中止した場合、基礎疾患を原因とする心血管死又は心筋梗塞のリスクが高まるおそれがある。よって、投与の早期中止は避けるべきである。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

チカグレロルは主に CYP3A4 の基質であり、CYP3A4 の弱い阻害剤である。チカグレロルは P-糖蛋白質（P-gp）の基質であり弱い阻害剤でもあり、P-糖蛋白質基質の曝露量を増加させる可能性がある。

チカグレロルに対する他の薬剤の作用

CYP3A4 により代謝する薬剤

CYP3A4 阻害剤

- CYP3A4 の強力な阻害剤： ケトコナゾールとチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 2.4 倍、AUC が 7.3 倍増加した。活性代謝物では、C_{max} が 89%、AUC が 56% 低下した。その他の CYP3A4 の強力な阻害剤（クラリスロマイシン、nefazodone、リトナビル、及びアタザナビル等）が同様の作用を示すことが予想されることから、CYP3A4 の強力な阻害剤とチカグレロルとの併用は禁忌である（4.3 項参照）。
- CYP3A4 の中程度の阻害剤： ジルチアゼムとチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 69%、AUC が 2.7 倍増加した。活性代謝物は C_{max} が 38% 低下し、AUC には変化が認められなかった。チカグレロルのジルチアゼム血漿濃度への作用は認められなかった。その他の CYP3A4 の中等度の阻害剤（アンプレナビル、アプレピタント、エリスロマイシン、及びフルコナゾール等）の作用は同様であると予想され、チカグレロルとの併用が可能である。

CYP3A4 誘発剤

リファンピシンとチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 73%、AUC が 86% 低下した。活性代謝物の C_{max} には変化が認められず、AUC は 46% 低下した。その他の CYP3A 誘発剤（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）もチカグレロルの曝露量を低下させることが予想される。チカグレロルと CYP3A の強力な誘発剤の併用により、チカグレロルの曝露量と有効性が低下する可能性があることから、CYP3A の強力な誘発剤とチカグレロルとの併用は禁忌である。

シクロスポリン (P-糖蛋白質及びCYP3A 阻害剤)

シクロスポリン（600 mg）とチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 2.3 倍、AUC が 2.8 倍に増加した。活性代謝物の AUC は、シクロスポリンとの併用により 32% 増加し、C_{max} は 15% 低下した。

P-糖蛋白質（P-gp）の強力な阻害剤であり CYP3A4 の中程度の阻害剤であるその他の有効成分（ベラパミル、キニジン等）とチカグレロルとの併用に関するデータは得られていない。併用が避けられない場合は慎重に併用すること。

その他

臨床薬理相互作用試験では、チカグレロル単剤投与と比較して、チカグレロルとヘパリン、エノキサパリン、及びアスピリン、又はデスモプレシンの併用によるチカグレロル又は活性代謝物の薬物動態への影響、又はアデノシン 2 リン酸（ADP）誘発性血小板凝集への影響は認められなかった。止血を変化させる薬剤とチカグレロルの併用が臨床的に適応となる場合は慎重に使用すること。

大量のグレープフルーツジュース（200 mL×3）を毎日摂取した後、チカグレロルの曝露量が 2 倍増加したが、この程度の増加は、ほとんどの患者にとって臨床的に重大ではないと考えられる。

他の薬剤へのチカグレロルの作用

CYP3A4 により代謝する薬剤

- シンバスタチン：チカグレロルとシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの C_{max} が 81%、AUC が 56%増加し、シンバスタチン酸の C_{max} が 64%、及び AUC が 52%増加した。その中には 2～3 倍程度増加した事例があった。チカグレロルと投与量が 40 mg/日を超えるシンバスタチンの併用が、シンバスタチンの副作用の原因となる場合があるので、潜在的ベネフィットとの比較検討が必要である。シンバスタチンのチカグレロル血漿濃度への影響は認められなかった。チカグレロルが lovastatin へも同様の影響を示す可能性がある。チカグレロルと投与量 40 mg を超えるシンバスタチン又は lovastatin との併用は推奨されない。
- アトルバスタチン：アトルバスタチンとチカグレロルの併用により、アトルバスタチン酸の C_{max} が 23%、AUC が 36%増加した。全てのアトルバスタチン酸代謝物で AUC 及び C_{max} の同様の増加が認められた。この増加は臨床的に重要とは判断されない。
- CYP3A4 で代謝するその他のスタチンへの同様の影響は否定できない。PLATO 試験でチカグレロルを投与された患者は多種のスタチン剤を服用していたが、スタチンを投与中であった PLATO 試験コホートの 93%にはスタチンの安全性に伴う懸念は認められなかった。

チカグレロルは CYP3A4 の軽度な阻害剤である。チカグレロルと治療域が狭い CYP3A4 の基質（シザプリド、及び ergot alkaloids 等）の併用は推奨されない。チカグレロルにより、この種の併用薬の曝露量が増加する可能性がある。

P-糖蛋白質（P-gp）の基質（ジゴキシン、シクロスポリン等）

チカグレロルとの併用により、ジゴキシンの C_{max} が 75%、AUC が 28%増加した。チカグレロルの併用によりジゴキシンの平均トラフ濃度が約 30%増加した。その中には最大 2 倍増加した事例があった。チカグレロル及び活性代謝物の C_{max} 及び AUC はジゴキシン併用の影響を受けなかった。このため、ジゴキシンやシクロスポリンなどの治療域の狭い P-糖蛋白質依存性薬剤をチカグレロルと併用する際は、診察や臨床検査による適切な監視が推奨される。

シクロスポリンの血中濃度に対するチカグレロルの影響はなかった。その他の P-糖蛋白質の基質に対するチカグレロルの影響は検討していない。

CYP2C9 により代謝する薬剤

チカグレロルとトルブタミドの併用により、両剤の血漿濃度に変化は認められなかったことから、チカグレロルは CYP2C9 阻害剤ではなく、ワルファリンやトルブタミドなどの薬剤の CYP2C9 による代謝を変化させる可能性が低いことが示唆される。

経口避妊薬

チカグレロルとレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの併用により、エチニルエストラジオールの曝露量が約 20%増加したが、レボノルゲストレルの薬物動態に変化は認められなかった。レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールをチカグレロルと併用する際の、経口避妊薬の有効性への臨床的に関連する作用は予想されない。

徐脈の原因となることが認められている薬剤

大部分が無症候性ではあるが心室停止及び徐脈が認められたことから、チカグレロルを徐脈の原因となることが認められている薬剤と併用する際は慎重に投与すること（4.4 項参照）。ただし、PLATO 試験では、徐脈の原因となることが認められている薬剤 1 剤以上と併用後（ β 遮断剤 96%、カルシウムチャンネル遮断剤〔ジルチアゼム及びベラパミル〕33%、及びジゴキシン 4%）に、臨床的に重要な副作用のエビデンスは示されなかった。

その他の併用療法

臨床試験では、合併症に対してアスピリン、プロトンポンプ阻害剤、スタチン、 β 遮断剤、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、及びアンジオテンシン受容体遮断剤を長期間チカグレロルと併用する場合が多く、また、ヘパリン、低分子量ヘパリン、及び静脈内 GpIIb/IIIa 阻害剤を短期間併用する場合が多かった（5.1 項参照）。これらの薬剤との、臨床的に重大な有害な相互作用のエビデンスは認められていない。

チカグレロルとヘパリン、エノキサパリン、又はデスマプレシンの併用による、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、活性化凝固時間（ACT）、又は第Xa因子測定結果への影響は認められなかった。ただし、薬力学的相互作用の可能性があるため、チカグレロルと止血の変化が認められる薬剤を併用する際は慎重に投与すること。

SSRI（パロキセチン、セルトラリン、citalopram等）に伴う皮膚出血異常が報告されていることから、SSRIをチカグレロルと併用する際には、出血リスクが増加する可能性があるため、注意が必要である。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、チカグレロル投与中は妊娠を避けるため、適切な避妊法を使用すること。

妊娠

妊娠中のチカグレロル使用に関するデータは殆どない。動物を対象とした試験では生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。妊娠中のチカグレロルの使用は推奨されない。

授乳

現在入手している動物を対象とした薬力学／毒性データでは、チカグレロル及びその活性代謝物の母乳への移行が示されている（5.3 項参照）。新生児／幼児へのリスクは除外できない。授乳のベネフィット、及び母親への治療のベネフィットを考慮に入れて、授乳を中止するかチカグレロルを中止するかを選択しなければならない。

受精

動物ではチカグレロルの男性又は女性の受精への影響は認められていない（5.3 項参照）。

4.7 運転および機械操作能力への影響

チカグレロルは、運転及び機械操作能力への影響は全くないか殆どない。

チカグレロル治療中に浮動性めまい及び錯乱が報告されているため、これらの症状を経験したことがある患者は、自動車運転又は機械操作時に注意が必要である。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

大規模第 III 相アウトカム試験 2 試験（PLATO 試験及び PEGASUS 試験）において、39,000 例以上の患者を対象にチカグレロルの安全性を評価した（5.1 項参照）。

PLATO 試験での有害事象による中止率は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群よりも高かった（7.4% vs. 5.4%）。PEGASUS 試験での有害事象による中止率は、チカグレロル群の方がアスピリン単独群よりも高かった（チカグレロル+アスピリン群 16.1% vs アスピリン単独群 8.5%）。チカグレロル投与患者で多く報告された副作用は、出血及び呼吸困難であった（4.4 項参照）。

副作用の概要を示す一覧表

チカグレロルの試験で確認されている、又は市販後の使用で報告されている副作用を以下に示す。（表 1）。

副作用は、MedDRA 器管別大分類（SOC）で分類している。さらに、SOC 内の副作用を頻度別に分類している。頻度分類を下記の形式で示す。非常に高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ ）、非常にまれ（ $< 1/10,000$ ）、不明（入手データからは推定不可能）

表 1 有害事象（頻度及び MedDRA SOC で分類）

器管別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度
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 ^a
血液およびリンパ系障害	血液障害 ^b		
免疫系障害			血管浮腫を含む過敏症 ^c

器官別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度
代謝および栄養障害	高尿酸血症 ^d	痛風/痛風性関節炎	
精神障害			錯乱
神経系障害		浮動性めまい、失神、頭痛	頭蓋内出血
眼障害			眼出血 ^e
耳および迷路障害		回転性めまい	耳出血
血管障害		低血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	呼吸器系出血 ^f	
胃腸障害		胃腸出血 ^g 、下痢、悪心、消化不良、便秘	後腹膜出血
皮膚および皮下組織障害		皮下出血、皮膚出血 ^h 、発疹、そう痒症	
筋骨格系および結合組織障害			筋肉出血 ⁱ
腎および尿路障害		尿路出血 ^j	
生殖系および乳房障害			生殖器系出血 ^k
臨床検査		血中クレアチニン増加 ^d	
傷害、中毒および処置合併症		処置後出血、外傷性出血 ^l	

^a 膀胱癌、胃癌、結腸癌からの出血等

^b 内出血発生の増加傾向、特発性血腫、出血性素因等

^c 市販後経験で特定

^d 臨床検査所見に基づく発現頻度（ベースライン時の基準値範囲内又は未満から基準値上限を超える尿酸値の増加、ベースラインから50%を超えるクレアチニンの増加）であり、有害事象報告頻度そのままではない。

^e 結膜出血、網膜出血、眼内出血等

^f 鼻出血、咯血等

^g 歯肉出血、直腸出血、出血性胃潰瘍等

^h 斑状出血、皮膚出血、点状出血等

ⁱ 出血性関節症、筋肉内出血等

^j 血尿、出血性膀胱炎等

^k 膣出血、血精液症、閉経後出血等

^l 挫傷、外傷性血腫、外傷性出血等

特記すべき副作用

出血

PLATO 試験における出血所見

PLATO 試験での出血の発現率の全般的転帰を表 2 に示す。

表 2 全出血イベントの解析、12 カ月時点のカプラン・マイヤー推定値 (PLATO 試験)

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 N=9235	クロピドグ レル N=9186	P 値*
PLATO 試験の定義による Total Major bleeding	11.6	11.2	0.4336
PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding	5.8	5.8	0.6988
CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding	4.5	3.8	0.0264
処置に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding	3.1	2.3	0.0058
PLATO 試験の定義による Total Major + Minor bleeding	16.1	14.6	0.0084
処置に関連しない PLATO 試験の定義による Major + Minor bleeding	5.9	4.3	<0.0001
TIMI 分類による Major bleeding	7.9	7.7	0.5669
TIMI 分類による Major + Minor bleeding	11.4	10.9	0.3272

出血の分類：

致死性的/生命を脅かす Major Bleeding: ヘモグロビン値の 50 g/L 超の低下を示す、又は赤血球 4 単位以上の輸血を要する臨床上明らかな出血；頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心膜内出血；血液量減少性ショック又は降圧剤、又は外科手術を要する重度の低血圧を伴う出血

その他の Major Bleeding: ヘモグロビン値の 30～50 g/L の低下を示す、又は赤血球 2～3 単位の輸血を要する、臨床上明らかな出血；又は重大な身体障害を伴う出血

Minor Bleeding: 出血の止血又は治療に医学的介入が必要

TIMI 分類による Major Bleeding: ヘモグロビン値の 50 g/L 超の低下を示す臨床上明らかな出血、又は頭蓋内出血

TIMI 分類による Minor Bleeding: ヘモグロビン値の 30～50 g/L の低下を示す臨床上明らかな出血

*治療のみを説明変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した p 値

PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding、PLATO 試験の定義による Total Major bleeding、TIMI 分類による Major bleeding、及び TIMI 分類による Minor bleeding の各発現率には、チカグレロルとクロピドグレルの違いは認められなかった（表 2）。ただし、PLATO

試験の定義による Major + Minor bleeding は、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群が多かった。PLATO 試験では致死的な出血は少数であり、死亡例はチカグレロル群が 20 例 (0.2%)、クロピドグレル群が 23 例 (0.3%) であった (4.4 項参照)。

年齢、性別、体重、人種、地理的地域、合併症、併用療法、脳卒中や一過性脳虚血発作を含む病歴はいずれも、PLATO 試験で定義する Major bleeding 全般、及び、処置に関連しない Major bleeding の予測因子ではなかった。出血のサブセットに関して、リスクを示すグループは特定されなかった。

CABG 関連の出血: PLATO 試験では、冠動脈バイパス移植 (CABG) 術を実施した 1584 例 (コホートの 12%) の 42% に、PLATO 試験で定義する致死性的/生命を脅かす Major bleeding が認められ、両投与群の差は認められなかった。CABG に関連する出血による死亡例は各群 6 例であった (4.4 項参照)。

CABG に関連しない出血、及び処置に関連しない出血: CABG に関連しない PLATO 試験で定義する致死性的/生命を脅かす Major bleeding は、チカグレロルとクロピドグレルの差は認められなかったが、PLATO で定義する Total Major bleeding、TIMI で定義する Major bleeding、TIMI で定義する Major bleeding + Minor Bleeding はチカグレロル群が多かった。同様に、処置に関連する出血例を全て除いた場合、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群に出血が多く発現した (表 2)。処置に関連しない出血による投与中止は、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群が多かった (チカグレロル群 2.9%、クロピドグレル群 1.2%、 $p < 0.001$)。

頭蓋内出血: 処置に関連しない頭蓋内出血はチカグレロル群がクロピドグレル群よりも多く (チカグレロル群 26 例に出血が 27 件発現、0.3% ; クロピドグレル群に出血が 14 件発現、0.2%)、チカグレロル群の 11 例、クロピドグレル群の 1 例が出血により死亡した。出血による死亡全体に 2 群間の差は認められなかった。

PEGASUS 試験での出血所見

PEGASUS 試験における出血イベントの全般的転帰を表 3 に示す。

表 3 全出血イベントの解析、36 カ月時点のカプラン・マイヤー推定値 (PEGASUS 試験)

	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 + アスピリン N= 6958		アスピリン 単独 N=6996	
安全性評価項目	KM%	HR (95% CI)	KM%	P 値
TIMI の定義による出血分類				
TIMI の定義による Major bleeding	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
致死的な出血	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000

頭蓋内出血	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
TIMI の定義によるその他の Major bleeding	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI 定義による Major 又は Minor bleeding	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI の定義による Major 又は Minor 又は医学的処置を要する bleeding	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
PLATO 試験の定義による出血分類				
PLATO 試験の定義による Major bleeding	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
PLATO 試験の定義によるその他の Major bleeding	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO 試験の定義による Major + Minor bleeding	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

出血の定義:

TIMI の定義による Major bleeding: 致死的な出血、頭蓋内出血又は臨床的に顕著な徴候を有する出血で、50 g/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%のヘマトクリット減少）を伴うもの

致死性的出血: 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: 頭蓋内出血

TIMI の定義によるその他の Major bleeding: 非致死性的で頭蓋内出血以外の Major bleeding

TIMI 定義による Minor bleeding: 30～50 g/L のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血

TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding: 処置を要する、入院に至る又は評価を要するもの

PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding: 致死的な出血、頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心臓内出血、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出血、50 g/L を超えるヘモグロビン減少又は4単位以上の輸血を伴う臨床的に明らかな出血

PLATO 試験の定義によるその他の Major bleeding: 重大な障害、又は30～50 g/L のヘモグロビン減少又は2～3単位の輸血を伴う臨床的に明らかな出血

PLATO 試験の定義による Minor bleeding: 止血又は治療を要するもの

PEGASUS 試験では、アスピリン単独群に比べてチカグレロル 60 mg 1日2回群で TIMI の定義による Major bleeding の発現率が高かった。チカグレロル群の出血リスクは、致死性的出血ではアスピリン単独群と比べて増加はなく、頭蓋内出血ではアスピリン単独群と比べてわずかな増加していた。PEGASUS 試験では、致死的な出血イベントはほとんどなく、チカグレロル 60 mg 群で11件（0.3%）及びアスピリン単独群で12件（0.3%）であった。チカグレロル 60 mg 群でみられた TIMI の定義による Major bleeding の発現リスクの増加は、主にその他の TIMI の定義による

Major bleeding に分類されるもの、特に器官別大分類の胃腸障害に分類されるイベントの増加が顕著であったことによるものであった。

TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding、PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び PLATO 試験の定義による Major 又は Minor bleeding についても、TIMI の定義による Major bleeding と同様の出血発現率の増加が認められた（表 3 参照）。出血による投与中止率は、アスピリン単独群（1.5%）に比べチカグレロル 60 mg 群（6.2%）で多かった。これらの出血のほとんどは、鼻出血、挫傷及び血腫等で重症度が低かった（TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding に分類）。

TIMI の定義による Major bleeding、TIMI の定義による Minor 又は Major bleeding 及び PLATO 試験の定義による Major bleeding の出血プロファイルについてサブグループ解析を実施した結果（年齢、性別、体重、人種、地理的地域、併存疾患、併用治療及び既往歴）、チカグレロル 60 mg 群の出血プロファイルは、すべての所定サブグループで一貫していた。

頭蓋内出血：自然発症の頭蓋内出血の発現率は、チカグレロル 60 mg 群とアスピリン単独群で同程度であった（両群とも 13 例 [0.2%]）。外傷性及び処置に関連する頭蓋内出血の発現は、アスピリン単独群（10 例 [0.1%]）に比べてチカグレロル 60 mg 群（15 例 [0.2%]）でわずかに多かった。致死的な頭蓋内出血は、チカグレロル 60 mg 群で 6 件、アスピリン単独群で 5 件であった。治験対象集団でみられる重大な合併症及び心血管リスクを鑑みると、両群共に頭蓋内出血の発現率は低かった。

呼吸困難

Brilique 投与患者から呼吸困難、息切れ感が報告されている。PLATO 試験では、呼吸困難に関連する有害事象（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、夜間呼吸困難）は、チカグレロル投与患者の 13.8%、クロピドグレル投与患者の 7.8%で報告された。チカグレロル投与患者の 2.2%、クロピドグレル投与患者の 0.6%は、治験責任医師が呼吸困難は PLATO 試験の治験薬と因果関係があると判断した。このうち重篤例はわずかであった（チカグレロル群 0.14%、クロピドグレル群 0.02%）（4.4 項参照）。呼吸困難の報告症状は大部分が軽度から中等度であり、投与開始初期に単回の発現として報告された。

クロピドグレルと比べて、喘息/COPD 患者へのチカグレロル投与は、非重篤の呼吸困難（チカグレロル群 3.29%、クロピドグレル群 0.53%）及び重篤な呼吸困難（チカグレロル群 0.38%、クロピドグレル群 0.00%）発現のリスク増加因子と考えられた。絶対的には、このリスクは PLATO 試験の患者集団全体よりも高かった。喘息や COPD の病歴を有する患者にチカグレロルを使用する際は慎重に投与すること（4.4 項参照）。

約 30%が発現後 7 日以内に回復した。PLATO 試験にはベースライン時にうつ血性心不全、COPD、又は喘息を有する患者が参加した。このような患者や高齢者では、呼吸困難の報告が多くなる可能性が高い。呼吸困難による治験薬の中止は、クロピドグレル群が 0.1%であったのに比べて、Brilique 群は 0.9%であった。Brilique で呼吸困難の発現率が高いのは、心疾患や肺疾患の新規発現又は悪化に関連するものではない（4.4 項参照）。Brilique は肺機能検査に影響を及ぼさない。

PEGASUS 試験では、呼吸困難は、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与患者の 14.2%、アスピリン単独投与患者の 5.5%で報告された。PLATO 試験と同様に、報告された呼吸困難は大部分が軽度から中等度であった（4.4 項参照）。呼吸困難報告例は、年齢が高く、ベースライン時に呼吸困難、COPD 又は喘息を有していた割合が高い傾向がみられた。

臨床検査

尿酸値上昇：PLATO 試験では、血清尿酸濃度の正常値上限を超える上昇は、クロピドグレル群の 13%に比べて、チカグレロル群は 22%であった。PEGASUS 試験では、血清尿酸濃度の正常値上限を超える上昇は、チカグレロル 90 mg 群 9.1%、チカグレロル 60 mg 群 8.8%及びプラセボ群 5.5%であった。PLATO 試験における平均血清尿酸濃度は、クロピドグレル群が約 7.5%上昇したのに比べてチカグレロル群は約 15%上昇し、投与中止後の濃度は、チカグレロル群が約 7%低下したが、クロピドグレル群では低下が認められなかった。PEGASUS 試験における平均血清尿酸濃度は、プラセボ群では 1.5%減少したのに対し、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群ではそれぞれ 6.3%及び 5.6%可逆的に増加した。PLATO 試験での痛風性関節炎の発現率は、チカグレロル群 0.2%、クロピドグレル群 0.1%であった。PEGASUS 試験での痛風性関節炎の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 1.6%、チカグレロル 60 mg 群 1.5%及びプラセボ群 1.1%であった。

副作用と疑われる事象の報告

承認後に本剤の副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続評価が可能となる。医療従事者は、添付資料Vに示す国の報告システムを通じて、副作用と疑われるすべての事象を報告すること。

4.9 過量投与

チカグレロルは単回投与の場合は最大 900 mg まで忍容性が良好である。単回投与用量漸増試験では、用量制限毒性として消化管毒性が認められた。過量投与時に発現する可能性がある、臨床的に重大なその他の副作用は、呼吸困難及び心室停止である（4.8 項参照）。

過量投与が発現した場合は、このような副作用が発現する可能性があるため、心電図モニタリングを考慮する。

チカグレロルの作用を無効にする解毒薬は現時点では不明であり、チカグレロルは透析により除去可能ではないと考えられる（4.4 項参照）。過量投与に対して各国の標準治療に従うこと。チカグレロルを過量投与した場合に予測される作用は、血小板阻害に伴う出血リスクの延長である。出血が認められた場合は、適切な支持療法を実施すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：血小板凝集抑制薬（ヘパリンを除く）ATC コード：B01AC24

作用機序

Brilique は、シクロペンチルトリアゾロピリミジン（CPTP）群に分類される化合物であるチカグレロルを含有する。チカグレロルは、経口投与により P2Y₁₂ 受容体に対して直接的、選択的かつ可逆的な拮抗作用を示し、ADP 誘発性 P2Y₁₂ 依存性の血小板の活性化及び凝集を阻害する。チ

カグレロルは ADP の結合を阻害するわけではなく、P2Y₁₂ 受容体に結合することで、ADP によるシグナル伝達を阻害する。血小板は、アテローム性疾患の血栓性合併症の発生や悪化に関与していることから、血小板の機能を阻害することにより、死亡、心筋梗塞、脳卒中等の心血管性イベントのリスクが低減することが確認されている。

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（以下、ENT-1）に対する阻害作用を介して局所アデノシン濃度を上昇させる作用も有する。

チカグレロルは、健康被験者及び急性冠症候群患者において、以下のアデノシンによる作用を増強することが確認されている：血管拡張（健康被験者及び急性冠症候群患者における冠血流量の増加で測定；頭痛）、血小板機能阻害（*in vitro* におけるヒト全血）及び呼吸困難。しかし、認められたアデノシンの増加と臨床転帰（有病率・死亡率等）の関係は、明確に解明されていない。

薬力学的作用

作用発現

アスピリンを投与中の安定期の冠動脈疾患患者において、チカグレロルの速やかな薬理作用の発現が認められ、チカグレロル初回負荷量 180 mg 投与後 0.5 時間の IPA（最終凝集率を測定）平均値は約 41%、最大 IPA は投与 2～4 時間後の 89%であり、投与後 2～8 時間の間、IPA が維持された。患者の 90%は投与 2 時間後までに IPA（最終凝集率を測定）70%超を示した。

作用消失

CABG を予定している患者では、投与中止から処置までの期間が 96 時間以内である場合、チカグレロルによる出血リスクはクロピドグレルに比べて高い。

切り替え

クロピドグレル 75 mg からチカグレロル 90 mg 1 日 2 回への切り替えにより、IPA の絶対値は 26.4%増加し、チカグレロルからクロピドグレルへの切り替えにより、IPA の絶対値は 24.5%減少する。血小板凝集阻害作用に中断が生じることなく、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（4.2 項参照）。

臨床的有効性及び安全性

チカグレロルの有効性及び安全性に関する臨床でのエビデンスは、第 III 相試験 2 試験から得られている。

- PLATO 試験（PLATelet Inhibition and Patient Outcomes）：アスピリン及び他の標準治療との併用におけるチカグレロルとクロピドグレルを比較した試験
- PEGASUS TIMI-54 試験（Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients）：アスピリンとチカグレロルの併用とアスピリン単剤を比較した試験

PLATO試験（急性冠症候群）

PLATO 試験には、不安定狭心症、ST 非上昇型心筋梗塞（NSTEMI）又は ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）の症状発現後 24 時間以内に来院し、薬物治療又は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）又は CABG で治療する予定の患者 18624 例を組み入れた。

臨床的有効性

アスピリンとの併用投与において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回は、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合エンドポイントイベント抑制効果において、クロピドグレル 75 mg 1 日 2 回に勝り、この差は心血管死及び心筋梗塞で顕著であることが確認された。被験者には、初回負荷用量としてクロピドグレル 300 mg (PCI を行う場合は 600 mg の場合もある) 又はチカグレロル 180 mg を投与した。

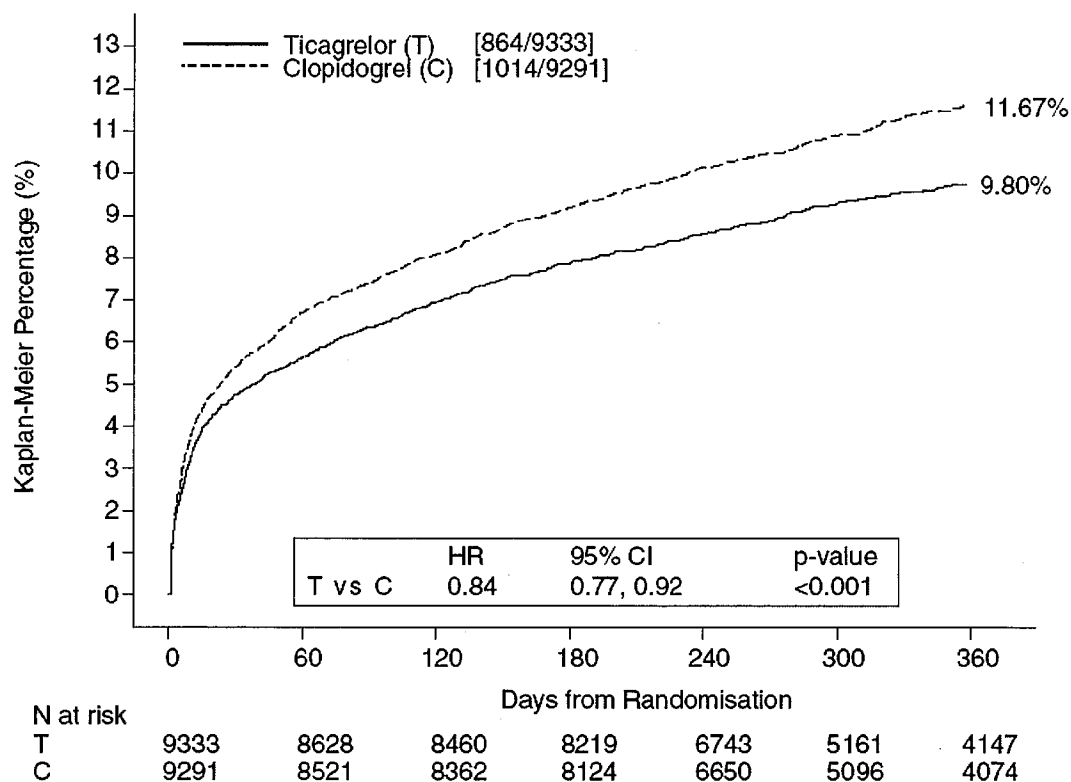
この結果は早期にみられ (30 日時点の絶対リスク減少 [ARR] 0.6% 及び相対リスク減少 [RRR] 12%)、治療効果は 12 カ月を通じて安定しており、年間 ARR は 1.9%、RRR は 16% であった。このことから、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回を 12 カ月投与することは妥当であると考えられる (4.2 項参照)。急性冠症候群患者 54 例にチカグレロルを投与したとき、クロピドグレルを投与したときと比較して、アテローム血栓性イベントを 1 件抑制し、91 例にチカグレロルを投与したとき、クロピドグレルを投与したときと比較して、心血管死を 1 件抑制する (図 1 及び表 4 参照)。

クロピドグレルを上回るチカグレロルの治療効果は、「体重」、「性別」、「糖尿病、一過性脳虚血発作又は非出血性脳卒中の既往歴又は血行再建の有無」、「ヘパリン、GpIIb/IIIa 阻害薬及びプロトンポンプ阻害薬を含む併用療法」(4.5 項参照)、「急性冠症候群の最終診断 (STEMI、NSTEMI 又は不安定狭心症)」及び「無作為割付け時に予定されていた治療方針 (侵襲的又は薬物治療)」等の多くのサブグループで一貫してみられている。

治療と地域の間には若干ではあるが有意な交互作用が認められ、主要評価項目のハザード比は他の国ではチカグレロルが有利であったが、全集団の約 10% を占める米国ではクロピドグレルが有利であり、(交互作用 p 値=0.045)。探索的解析を行ったところ、チカグレロルと併用するアスピリンの用量が増加することで有効性が減少するなど、アスピリン用量との関連性が示唆された。Brilique と併用するアスピリン 1 日用量は 75~150 mg とすること (4.2 項及び 4.4 項参照)。

図 1 に、有効性複合エンドポイントのいずれかのイベントが最初に発現する推定リスクを示す。

図 1 主要複合評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の解析（PLATO 試験）



チカグレロルは、不安定狭心症/NSTEMI 及び STEMI のいずれの集団においても、クロピドグレルと比べて、主要複合エンドポイントの発生を抑制した（表 4）。よって、薬物治療又は経皮的冠動脈インターベンション（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 上昇型〔NSTEMI〕又は ST 上昇型心筋梗塞〔STEMI〕）の患者に対し、Brilique 90 mg 1 日 2 回と低用量アスピリンを併用することが可能である。

表 4 主要及び副次的有効性評価項目の解析（PLATO 試験）

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 発現例数 (%) (9333 例)	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 発現例数 (%) (9291 例)	ARR ^a (%/yr)	RRR ^a (%) (95% CI)	p 値
心血管死、心筋梗塞（無症候性のものを除く）又は脳卒中	9.3	10.9	1.9	16 (8, 23)	0.0003
侵襲的治療を予定	8.5	10.0	1.7	16 (6, 25)	0.0025
薬物治療を予定	11.3	13.2	2.3	15 (0.3, 27)	0.0444 ^d
心血管死	3.8	4.8	1.1	21 (9, 31)	0.0013

心筋梗塞（無症候性のものを除く） ^b	5.4	6.4	1.1	16 (5, 25)	0.0045
脳卒中	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52, 9)	0.2249
死亡（死因を問わない）、心筋梗塞（無症候性のものを除く）又は脳卒中	9.7	11.5	2.1	16 (8, 23)	0.0001
心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、重篤な再発性虚血、再発性虚血、一過性脳虚血発作又はその他の動脈血栓性イベント ^c	13.8	15.7	2.1	12 (5, 19)	0.0006
死亡（死因を問わない）	4.3	5.4	1.4	22 (11, 31)	0.0003 ^d
「definite」に分類されるストローク血栓症	1.2	1.7	0.6	32 (8, 49)	0.0123 ^d

^a ARR = 絶対リスク減少、RRR = 相対リスク減少 = (1-ハザード比) x 100%。RRR がマイナスであるときは相対的リスクの増加を意味する。

^b 無症候性心筋梗塞を除く

^c SRI = 重篤な再発性虚血、RI = 再発性虚血、TIA = 一過性脳虚血発作、ATE = 動脈血栓性イベント
全心筋梗塞には無症候性心筋梗塞を含み、イベント日は発見日とする。

^d 名目有意値。その他はすべて、予め設定した検証的仮説検定による正式な統計学的有意値を示している。

PLATO 試験の遺伝子サブスタディ

10285 例を対象とした PLATO 試験で CYP2C19 及び ABCB1 の遺伝子型決定を実施したところ、遺伝子型と PLATO 試験の転帰の間の関連性が明らかとなった。チカグレロルは、主要な心血管性イベントを低下させる点でクロピドグレルより優れており、その効果に CYP2C19 及び ABCB1 の遺伝子型間で大きな差はなかった。PLATO 試験全体の結果と同様に、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現も、CYP2C19 及び ABCB1 の遺伝子型に関係なく、チカグレロルとクロピドグレルで差はなかった。CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding は、CYP2C19 の機能低下型遺伝子変異アレルを 1 つ以上有する患者では、チカグレロル群でクロピドグレル群よりも多かったが、機能低下型遺伝子変異アレルのない患者ではチカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。

有効性及び安全性の複合評価項目の総合的評価

有効性及び安全性の複合評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、又は PLATO 試験の定義による Major bleeding）の解析の結果から、チカグレロルの有効性ベネフィットは急性冠症候群の症状発現後 12 カ月間にわたりクロピドグレルを上回り、Major bleeding を考慮してもなお勝ると考えられる（ARR 1.4%、RRR 8%、HR 0.92、p=0.0257）。

臨床試験

ホルター心電図測定サブスタディ

PLATO 試験中の R-R 間隔延長及びその他の不整脈の発現を検討するため、約 3000 例のサブセットを対象にホルター心電図測定を実施した。うち、約 2000 例では、急性冠症候群の急性期と発症から 1 カ月後の両方の測定値が得られた。主要評価項目は、3 秒以上の R-R 間隔延長の発現であった。R-R 間隔延長がみられた患者は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群よりも多く、急性期ではチカグレロル群 6.0%、クロピドグレル群 1.6%、1 カ月後ではチカグレロル群 2.2%、

クロピドグレル群 1.6%であった（4.4 項参照）。急性冠症候群の急性期における R-R 間隔延長の発現の増加は、うっ血性心不全の既往歴を有するチカグレロル投与例で顕著であった（チカグレロル群：うっ血性心不全の既往歴あり 9.2% vs うっ血性心不全の既往歴なし 5.4%、クロピドグレル群：うっ血性心不全の既往歴あり 4.0% vs うっ血性心不全の既往歴なし 3.6%）。この差は、1 カ月後にはみられなかった（チカグレロル群：うっ血性心不全の既往歴あり 2.0% vs うっ血性心不全の既往歴なし 2.1%、クロピドグレル群：うっ血性心不全の既往歴あり 3.8% vs うっ血性心不全の既往歴なし 1.4%）。本患者集団で、この差に関連する有害な臨床的転帰（ペースメーカー装着を含む）はみられなかった。

PEGASUS 試験（心筋梗塞の既往歴）

PEGASUS TIMI-54 試験は、心筋梗塞既往歴があり、かつアテローム血栓症のリスク因子を有する患者 21,162 例を対象に低用量アスピリン（75～150 mg）との併用でチカグレロルの 2 用量（90 mg 1 日 2 回又は 60 mg 1 日 2 回）を投与したときのアテローム血栓性イベント抑制効果をアスピリン単剤と比較検討する無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間国際共同多施設イベント観察試験であった。

年齢 50 歳以上で、心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 1～3 年前）があり、かつ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 度目の心筋梗塞の既往歴、確認された多枝病変を有する冠動脈疾患）のいずれか 1 つ以上を満たす患者を対象とした。

治験期間中に P2Y₁₂ 受容体拮抗薬、ジピリダモール、シロスタゾール又は抗凝固治療を予定している患者、出血性疾患を有する、又は虚血性脳卒中、頭蓋内出血、中枢神経腫瘍又は頭蓋内血管形成異常の既往歴を有する患者、過去 6 カ月以内の消化管出血歴、又は過去 30 日以内の大手術の既往を有する患者は除外した。

臨床の有効性

図 2 主要複合評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の解析（PEGASUS 試験）

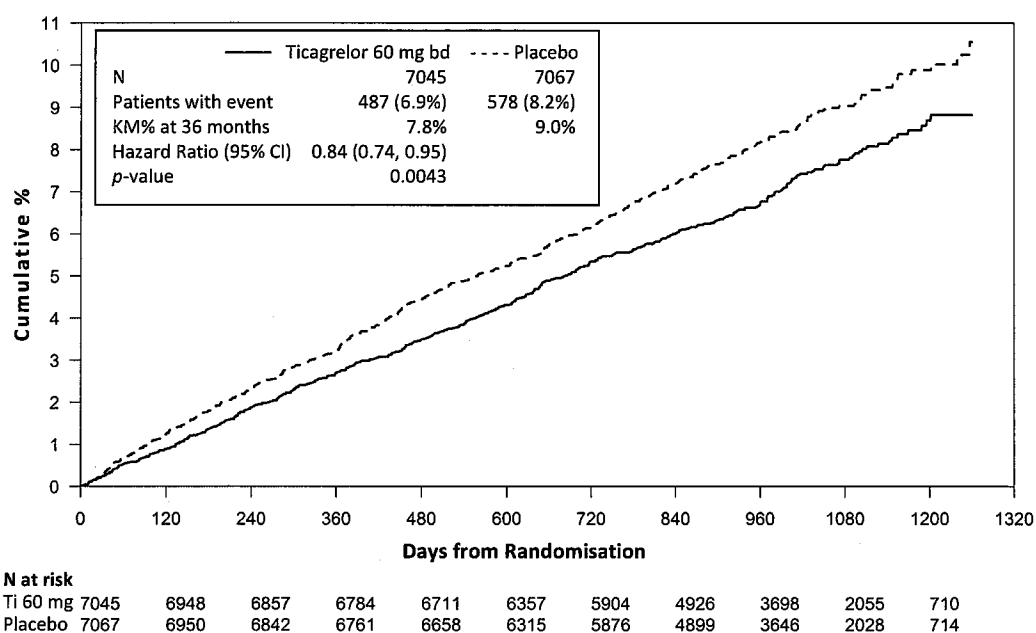


表 5 主要及び副次的有効性評価項目の解析（PEGASUS 試験）

	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回+アスピリン N = 7045			アスピリン単剤 N = 7067		p 値
特性	イベント発生例数	KM %	HR (95% CI)	イベント発生例数	KM %	
主要評価項目						

	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回+アスピリン N = 7045			アスピリン単剤 N = 7067		p 値
特性	イベント発生例数	KM %	HR (95% CI)	イベント発生例数	KM %	
心血管死/心筋梗塞/脳卒中の複合評価項目	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
心血管死	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	0.0676
心筋梗塞	285 (4.0%)	4.5%	0.84 (0.72, 0.98)	338 (4.8%)	5.2%	0.0314
脳卒中	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337
副次的評価項目						
心血管死	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
死亡（死因を問わない）	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

ハザード比及びp 値は、投与群のみを説明変数としたコックス比例ハザードモデルを用いてチカグレロル対アスピリンで別々に算出している。

KM%は36 カ月時点の値として算出

注：心血管死、心筋梗塞、脳卒中の項目別の初回イベントの数は、それぞれの最初のイベントの実数であり、合計しても複合エンドポイントのイベント数にならない。

(s)は統計学的に有意であることを示す。

CI = 信頼区間、CV = 心血管、HR = ハザード比、KM = Kaplan-Meier、MI = 心筋梗塞、N = 例数

チカグレロル 60 mg 1 日 2 回又は 90 mg 1 日 2 回とアスピリンの併用は共に、アテローム血栓性イベント（複合評価項目：心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）を低下させる点で、アスピリン単剤に比べて優れており、また治験期間を通じて、一定の治療効果を示した（チカグレロル 60 mg : RRR 16%、ARR 1.27%、チカグレロル 90 mg : RRR 15%、ARR 1.19%）。

チカグレロル 90 mg とチカグレロル 60 mg の有効性プロファイルは同様であったが、チカグレロル 60 mg の呼吸困難及び出血の発現リスクは 90 mg 群と比較して低く、60 mg の方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ている。このことから、Brilique 60 mg 1 日 2 回+アスピリンの併用のみを、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におけるアテローム血栓性イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）を抑制する治療法として推奨している。

アスピリン単剤に比較し、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与により、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の主要複合エンドポイントが有意に減少した。各構成イベントが減少したことにより、主要複合エンドポイントが減少していた（心血管死：RRR 17%、心筋梗塞：RRR 16%、脳卒中：RRR 25%）。

複合エンドポイントの発生時期別でみた場合の RRR は、1～360 日（17%）と 361 日以降（16%）で同程度であった。3 年を超える長期治療を行った場合のチカグレロルの有効性及び安全性データは限られている。

心筋梗塞から 2 年を超える臨床的に安定な患者又は ADP 受容体阻害薬を中止してから 1 年を超える患者にチカグレロル 60 mg 1 日 2 回を投与したときのベネフィットを示すエビデンスはない（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の主要複合エンドポイントの減少はなく、Major bleeding が増加）（4.2 項も参照）。

臨床的安全性

出血及び呼吸困難によるチカグレロル 60 mg の中止率は、75 歳以下の患者（23～31%）に比べて 75 歳超（42%）の患者で高く、75 歳超の患者のチカグレロル投与中止率はプラセボと比べて 10%以上高かった（42% vs. 29%）。

小児集団

承認された適応症について、欧州医薬品庁は、小児集団の全サブセットにおける Brilique の治験結果の提出義務を免除した（小児における使用については、4.2 項参照）。

5.2 薬物動態特性

チカグレロルの薬物動態は線形で、チカグレロル及び活性代謝物（AR-C124910XX）への曝露量は、1260 mg までほぼ用量比例的に増加する。

吸収

チカグレロルの吸収は速やかで、最高血漿中濃度到達時間（ $t_{\max}$ ）は投与後約 1.5 時間（中央値）である。循環血中の主代謝物 AR-C124910XX（活性を保持する）はチカグレロルから速やかに生成し、 $t_{\max}$ は約 2.5 時間（中央値）である。健康被験者に空腹時にチカグレロル 90 mg を単回経口投与したときの $C_{\max}$ は 529 ng/mL、AUC は 3451 ng·h/mL である。親化合物に対する代謝物の $C_{\max}$ 比は 0.28、AUC 比は 0.42 である。心筋梗塞の既往歴を有する患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の薬物動態は、急性冠症候群患者集団における薬物動態と全般的に類似していた。PEGASUS 試験の母集団薬物動態解析に基づく、チカグレロル 60 mg を投与したときの定常状態におけるチカグレロルの $C_{\max}$ の中央値は 391 ng/mL、AUC は 3801 ng·h/mL であった。チカグレロル 90 mg 投与後の定常状態における $C_{\max}$ は 627 ng/mL、AUC は 6255 ng·h/mL であった。

チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティは平均 36%（範囲 25.4～64.0%）と推定された。高脂肪食の摂取はチカグレロルの $C_{\max}$ 及び AR-C124910XX の AUC に影響を及ぼさなかったものの、チカグレロルの AUC を 21%増加させ、AR-C124910XX の $C_{\max}$ を 22%低下させた。これらの小さな変化の臨床的な重要性は小さいと考えられるため、チカグレロルは食後又は絶食下で投与可能である。AR-C124910XX だけでなくチカグレロルも P-糖蛋白質（Pgp）の基質である。

粉砕したチカグレロル錠を用いて懸濁液を調製し、経口投与又は経鼻胃管から投与した時のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態は手を加えていないチカグレロル錠を経口投与時と生物学的に同等であった。投与初期（0.5 及び 1 時間後）の曝露量は手を加えていない錠剤よりも懸濁液で高かったが、投与 2～48 時間後では概して同様の血漿中濃度推移を示した。

分布

チカグレロルの定常状態における分布容積は 87.5 L で、チカグレロル及び AR-C124910XX のヒト血漿蛋白結合率は 99.0%超と高い。

生体内変換

チカグレロルの代謝と AR-C124910XX の生成に関係する主要代謝酵素は CYP3A である。また、CYP3A 基質との薬物相互作用は基質によって異なり、活性化又は阻害作用を示す。

チカグレロルの主代謝物は AR-C124910XX であり、血小板を用いた *in vitro* の P2Y₁₂ 受容体結合試験において活性を示した。AR-C124910XX の全身曝露量はチカグレロルで認められる全身曝露量の概ね 30～40%であった。

排泄

チカグレロルの主要消失経路は肝臓における代謝である。放射能標識したチカグレロルを投与したときの放射能の平均回収率は約 84%（糞中 57.8%、尿中 26.5%）である。チカグレロル及び AR-C124910XX の尿中回収率はともに投与した放射能の 1%未満であった。AR-C124910XX の主要消失経路は胆汁中排泄と考えられる。消失半減期（平均）はチカグレロルで約 7 時間、AR-C124910XX で 8.5 時間であった。

特別な集団

高齢者

母集団薬物動態解析を実施したところ、75 歳超の高齢急性冠症候群患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX は若年患者と比べて高い曝露を示し、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はともに約 25%高かった。これらの曝露量の差による臨床上的意義はないと考えられる（4.2 項参照）。

小児

チカグレロルを小児集団で検討した経験はない（4.2 項及び 5.1 項参照）。

性別

女性におけるチカグレロル及び AR-C124910XX は男性と比べて高い曝露を示した。これらの曝露量の差による臨床上的意義はないと考えられる。

腎障害

腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス 80 L/min 以上）と比べ、重度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）におけるチカグレロルの AUC は約 20%低く、AR-C124910XX の AUC は約 17%高かった（4.2 項参照）。

肝障害

軽度肝障害患者におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC は、肝機能が正常な被験者と比べてそれぞれ 12%及び 23%高かったが、IPA に対するチカグレロルの作用は両群で同程度であった。軽度肝障害患者において用量調整は必要ない。重度肝障害患者にチカグレロルを投与した試験は実施しておらず、中等度障害患者における薬物動態データは得られていない。ベースライン時に肝機能検査値の 1 つ以上で中等度又は重度の上昇が認められる患者におけるチカグレロルの血漿中濃度の平均値は、ベースライン時に上昇がない患者と比べて同程度かやや高かった。中等度肝障害患者では用量調整の推奨はなされていない（4.2 項及び 4.4 項参照）。

民族

チカグレロルのバイオアベイラビリティの母集団平均は白人患者と比べて、アジア人患者で 39%高く、黒人患者では 18%低かった。臨床薬理試験では、日本人被験者におけるチカグレロルの曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は白人被験者と比べて約 40%高く、体重による補正後もなお 20%高かった。ヒスパニック又はラテン系患者における曝露量は白人被験者と同程度であった。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理試験、単回及び反復投与毒性試験、及び遺伝毒性試験の結果（非臨床データ）から、チカグレロル及び主要な代謝物に起因するヒトへの有害影響のリスクは許容範囲内であると考えられた。

いくつかの動物種で、臨床的に重要な曝露量において消化管刺激が認められた（4.8 項参照）。

雌ラットでは、高用量で子宮腫瘍（腺癌）及び肝腺腫の発現頻度増加が認められた。子宮腫瘍の機序は、ラットでは腫瘍の原因となることがある内分泌系の不均衡に起因すると考えられる。肝腺腫の機序は、げっ歯類に特有の肝臓での酵素誘導に起因するものであると考えられる。以上のことから、腫瘍性変化は、ヒトにおいて意味のある変化である可能性は低いと考えられる。

ラットでは、母動物の毒性用量（安全性マージン 5.1）にて僅かな発生異常が認められた。ウサギでは、高用量群の母動物から得られた胎児に、肝成熟及び骨格発達のわずかな遅延が認められたが、本用量で母動物毒性はみられなかった（安全性マージン 4.5）。

ラット及びウサギの試験では母動物の体重増加のわずかな抑制、出生児の生存率及び出生時体重減少、出生児の成長遅延等の生殖発生毒性が認められた。チカグレロルの投与により、雌ラットで不規則な性周期（主に性周期の延長）がみられたが、雄及び雌ラットの全般的な授胎能及び受胎能に影響はみられなかった。放射能標識したチカグレロルを用いた薬物動態試験では、チカグレロル及び AR-C124910XX がラットの乳汁中に分泌されることが確認された（4.6 項参照）

6. 製剤に関する項目

6.1 添加物リスト

核錠

D-マンニトール (E421)

リン酸水素カルシウム水和物

ステアリン酸マグネシウム (E470b)

デンプングリコール酸ナトリウム タイプ A

ヒドロキシプロピルセルロース (E463)

フィルムコーティング層

酸化チタン (E171)

黒酸化鉄 (E172)
三二酸化鉄 (E172)
マクロゴール 400
ヒプロメロース (E464)

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管に関する特別な注意

本薬は特別な保管条件を必要としない。

6.5 包装の種類及び内容

- 10 錠入り PVC-PVDC/Al 透明ブリスター (太陽〔朝用〕/月〔晩用〕のマーク付き) :
1 箱 60 錠 (10 錠×6) 及び 180 錠 (10 錠×18)
- 14 錠入り PVC-PVDC/Al 透明カレンダー付きブリスター (太陽〔朝用〕/月〔晩用〕のマーク付き) :
1 箱 14 錠 (14 錠×1)、56 錠 (14 錠×4) 及び 168 錠 (14 錠×12)。

上記の包装サイズすべては販売されない可能性がある。

6.6 廃棄に関する特別な注意

特別な要求事項はない。未使用の医薬品及び廃材は各地域の規定に従って廃棄すること。

7. 医薬品市販承認取得者

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
スウェーデン

8. 販売承認番号

EU/1/10/655/007-011

9. 初回承認取得／承認更新日

初回承認取得日：2010 年 12 月 3 日

承認更新日：2015 年 7 月 17 日

10. 本文書の改訂日

本薬に関する詳細は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で公開されている。

1. 医薬品の名称

Brilique 90 mg フィルムコーティング錠

2. 組成及び含有量

フィルムコーティング錠 1 錠中にチカグレロル 90 mg を含有する。

全添加剤のリストを 6.1 項に示す。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

円形、両凸形、黄色のフィルムコーティング錠であり、錠剤の片面には「90」及び「T」の刻印が施されており、裏面には刻印はない。

4. 臨床特性

4.1 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の高い患者（4.2 項及び 5.1 項参照）

4.2 用法・用量

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。

急性冠症候群

ローディングドーズとして 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（5.1 項参照）。

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（5.1 項参照）。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、休業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。

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。

服薬の中断

また、治療の中断はしないこと。患者が Brilique を服用し忘れた場合も、次回予定された服薬時間に Brilique 錠を 1 錠のみ（次回用量）服用すること。

特殊患者

高齢者

高齢者に対する用量調整の必要はない（5.2 項参照）。

腎障害

腎障害患者に対する用量調整の必要はない（5.2 項参照）。腎透析患者への投与に関する情報は得られていないため、腎透析患者に対してはチカグレロルを投与しないことが望ましい。

肝障害

重度の肝障害患者を対象としたチカグレロルの試験データはないため、重度の肝障害患者にはチカグレロルを投与しないこと（4.3 項参照）。中等度の肝障害患者におけるチカグレロルの情報は限られている。用量調整は必要ないが、中等度の肝障害患者にチカグレロルを投与する際は注意すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。軽度の肝障害患者に対する用量調整の必要はない（5.2 項参照）。

小児

18 歳未満の小児に対するチカグレロルの安全性及び有効性は確立されておらず、データは存在しない。

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、粉砕した錠剤を水に懸濁したものを投与してよい。その場合は錠剤を細かく粉砕し、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。

4.3 禁忌

- Brilique の有効成分、又は「組成」の 6.1 項に記載する添加物に対する過敏症の既往歴を有する患者（4.8 項参照）
- 活動性の病的出血を有する患者
- 頭蓋内出血の既往歴を有する患者（4.8 項参照）
- 重度の肝障害を有する患者（4.2 項、4.4 項及び 5.2 項参照）
- ケトコナゾール、クラリスロマイシン、nefazodone、リトナビル、アタザナビルなどの CYP3A4 の強力な阻害剤との併用により、チカグレロルへの曝露量が大きく増加する可能性があるため、併用は禁忌である（4.5 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

出血リスク

出血のリスク増加が判明している患者に対してチカグレロルを使用する際は、アテローム血栓性イベントの予防の観点から、ベネフィットとのバランスをとること（4.8 項及び 5.1 項参照）。臨床的に適応となる場合は、以下の患者群に対してチカグレロルを慎重に投与すること。

- （受傷後間もない状態、術後間もない状態、凝固障害、活動性出血、又は最近の胃腸出血等により）出血傾向にある患者。活動性の病的出血を有する患者、頭蓋内出血の病歴を有する患者、重度の肝障害を有する患者に対するチカグレロルの使用は禁忌である。（4.3 項参照）。
- チカグレロル投与後 24 時間以内に、出血のリスク増加の可能性がある薬剤（非ステロイド性消炎薬 [NSAID]、経口抗凝固薬、線維素溶解薬等）を併用する患者。

チカグレロル投与患者における血小板輸血による止血ベネフィットに関するデータはないが、循環血液中のチカグレロルが輸血された血小板を阻害する可能性がある。チカグレロルと desmopressin の併用時にテンプレート出血時間が低下しなかったことから、desmopressin が出血イベントの管理に効果を示す可能性は低い（4.5 項参照）。

抗線維素溶解療法（aminocaproic acid 又はトラネキサム酸）や遺伝子組換え因子 VIIa 療法が止血効果を増加させる可能性がある。出血の原因の特定及び止血後に、チカグレロルの投与再開が可能である。

外科手術

外科手術や新規薬剤投与開始の際は、チカグレロルを服用中であることを、医師や歯科医師に事前に連絡するよう、患者に対して指導すること。

PLATO 試験では、CABG 実施患者は、外科手術の 1 日前に投与を中止した場合、クロピドグレルと比べてチカグレロルでは出血が多かったが、外科手術の 2 日以上前に投与を中止した場合は、major bleeding の発現率はクロピドグレルと同程度であった（4.8 項参照）。選択的外科手術を予定しており抗血小板作用を避けたい場合は、外科手術の 7 日前にチカグレロルを中止すること（5.1 項参照）。

虚血性脳卒中の既往歴がある患者

虚血性脳卒中の既往歴がある急性冠症候群患者に対しては、Brilique を最大 12 カ月まで投与することができる（PLATO 試験）。

PEGASUS 試験では、心筋梗塞の既往歴に加えて虚血性脳卒中の既往歴もある患者は組み入れておらず、データがないため、このような患者での 1 年を超える投与は推奨されない。

肝障害

重度の肝障害を有する患者に対するチカグレロルの使用は禁忌である（4.2 項及び 4.3 項参照）。中等度の肝障害を有する患者ではチカグレロルの使用経験が限られていることから、このような患者にチカグレロルを投与する際は注意すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

徐脈のリスクがある患者

初期の臨床試験で、大部分が無症候性であるが心室性停止が認められたことから、徐脈のリスクが増加した患者（ペースメーカーを装着していない洞不全症候群患者、II 度又は III 度の AV ブロック、又は徐脈関連の失神等）をチカグレロルの安全性及び有効性を評価する主要な試験から除外した。このため、臨床経験が限られていることから、このような患者にはチカグレロルを慎重に使用すること（5.1 項参照）。

また、チカグレロルを徐脈の誘発が認められている薬剤と併用する場合は慎重に投与すること。ただし、PLATO 試験では、チカグレロルと徐脈の誘発が認められている薬剤（ β 遮断薬 96%、カルシウムチャンネル遮断薬 [ジルチアゼム及びベラパミル] 33%、及びジゴキシン 4%）の併用後に、臨床的に重大な副作用のエビデンスは認められなかった（4.5 項参照）。

PLATO 試験のホルター心電図に関するサブ解析では、ACS 急性期に、クロピドグレル群と比べて、チカグレロル群では、3 秒以上の心室停止が認められた患者が多かった。チカグレロル群でホルター心電図が検出した心室停止は、ACS 急性期では試験集団全体よりも、慢性心不全（CHF）患者で高かったが、これはチカグレロル投与 1 カ月時のデータではなく、又、クロピドグレルとの比較データではない。この患者集団では、この不均衡に伴う臨床的に有害な影響（失神やペースメーカー挿入など）は認められなかった（5.1 項参照）。

呼吸困難

チカグレロル投与患者で呼吸困難が報告されている。通常は軽度から中程度であり、投与中止の必要なく消失する。喘息／慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者は、チカグレロルの投与に伴い呼吸困難を発現する絶対リスク増加の可能性がある。喘息や COPD の病歴を有する患者に使用する際はチカグレロルを慎重に投与すること。その機序は解明されていない。患者から呼吸困難の新規発現、遷延、又は悪化の報告があった場合は詳細に調査し、忍容できない場合は、チカグレロルの投与を中止すること。詳細については 4.8 項参照を参照のこと。

クレアチニン上昇

チカグレロルの投与中にクレアチニン値が上昇する場合がある。その機序は解明されていない。通常の診療に従い、腎機能を検査すること。急性冠症候群患者では、チカグレロル投与開始 1 カ月後にも腎機能を検査することが望ましい。特に 75 歳以上の患者、中等度／重度の腎障害を有する患者、及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）併用中の患者には特に注意を払うこと。

尿酸増加

チカグレロル投与中に高尿酸血症が発現する場合がある（4.8項参照）。高尿酸血症又は痛風性関節炎の病歴を有する患者にチカグレロルを投与する際は注意すること。予防策として、尿酸腎症を有する患者へのチカグレロル投与は推奨されない。

その他

PLATO試験で認められた、アスピリン維持用量と（クロピドグレルと比較した）チカグレロルの相対的有効性の関連性に基づき、Briliqueと300 mgを超える高用量のアスピリン維持用量の併用は推奨されない（5.1項参照）。

投与の早期中止

Brilique を含む抗血小板療法を早期に中止した場合、基礎疾患を原因とする心血管死又は心筋梗塞のリスクが高まるおそれがある。よって、投与の早期中止は避けるべきである。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

チカグレロルは主に CYP3A4 の基質であり、CYP3A4 の弱い阻害剤である。チカグレロルは P-糖蛋白質（P-gp）の基質であり弱い阻害剤でもあり、P-糖蛋白質基質の曝露量を増加させる可能性がある。

チカグレロルに対する他の薬剤の作用

CYP3A4 により代謝する薬剤

CYP3A4 阻害剤

- CYP3A4 の強力な阻害剤： ケトコナゾールとチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 2.4 倍、AUC が 7.3 倍増加した。活性代謝物では、C_{max} が 89%、AUC が 56% 低下した。その他の CYP3A4 の強力な阻害剤（クラリスロマイシン、nefazodone、リトナビル、及びアタザナビル等）が同様の作用を示すことが予想されることから、CYP3A4 の強力な阻害剤とチカグレロルとの併用は禁忌である（4.3 項参照）。
- CYP3A4 の中程度の阻害剤： ジルチアゼムとチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 69%、AUC が 2.7 倍増加した。活性代謝物は C_{max} が 38% 低下し、AUC には変化が認められなかった。チカグレロルのジルチアゼム血漿濃度への作用は認められなかった。その他の CYP3A4 の中程度の阻害剤（アンブレナビル、アプレピタント、エリスロマイシン、及びフルコナゾール等）の作用は同様であると予想され、チカグレロルとの併用が可能である。

CYP3A4 誘発剤

リファンピシンとチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 73%、AUC が 86% 低下した。活性代謝物の C_{max} には変化が認められず、AUC は 46% 低下した。その他の CYP3A 誘発剤（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）もチカグレロルの曝露量を低下させることが予想される。チカグレロルと CYP3A の強力な誘発剤の併用により、チカグレロルの曝露量と有効性が低下する可能性があることから、CYP3A の強力な誘発剤とチカグレロルとの併用は禁忌である。

シクロスポリン (P-糖蛋白質及びCYP3A 阻害剤)

シクロスポリン（600 mg）とチカグレロルの併用により、チカグレロルの C_{max} が 2.3 倍、AUC が 2.8 倍に増加した。活性代謝物の AUC は、シクロスポリンとの併用により 32% 増加し、C_{max} は 15% 低下した。

P-糖蛋白質（P-gp）の強力な阻害剤であり CYP3A4 の中程度の阻害剤であるその他の有効成分（ペラパミル、キニジン等）とチカグレロルとの併用に関するデータは得られていない。併用が避けられない場合は慎重に併用すること。

その他

臨床薬理相互作用試験では、チカグレロル単剤投与と比較して、チカグレロルとヘパリン、エノキサパリン、及びアスピリン、又はデスマプレシンの併用によるチカグレロル又は活性代謝物の薬物動態への影響、又はアデノシン 2 リン酸（ADP）誘発性血小板凝集への影響は認められなかった。止血を変化させる薬剤とチカグレロルの併用が臨床的に適応となる場合は慎重に使用すること。

大量のグレープフルーツジュース（200 mL×3）を毎日摂取した後、チカグレロルの曝露量が 2 倍増加したが、この程度の増加は、ほとんどの患者にとって臨床的に重大ではないと考えられる。

他の薬剤へのチカグレロルの作用

CYP3A4 により代謝する薬剤

- シンバスタチン：チカグレロルとシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの Cmax が 81%、AUC が 56%増加し、シンバスタチン酸の Cmax が 64%、及び AUC が 52%増加した。その中には 2～3 倍程度増加した事例があった。チカグレロルと投与量が 40 mg/日を超えるシンバスタチンの併用が、シンバスタチンの副作用の原因となる場合があるので、潜在的ベネフィットとの比較検討が必要である。シンバスタチンのチカグレロル血漿濃度への影響は認められなかった。チカグレロルが lovastatin へも同様の影響を示す可能性がある。チカグレロルと投与量 40 mg を超えるシンバスタチン又は lovastatin との併用は推奨されない。
- アトルバスタチン：アトルバスタチンとチカグレロルの併用により、アトルバスタチン酸の Cmax が 23%、AUC が 36%増加した。全てのアトルバスタチン酸代謝物で AUC 及び Cmax の同様の増加が認められた。この増加は臨床的に重要とは判断されない。
- CYP3A4 で代謝するその他のスタチンへの同様の影響は否定できない。PLATO 試験でチカグレロルを投与された患者は多種のスタチン剤を服用していたが、スタチンを投与中であった PLATO 試験コホートの 93%にはスタチンの安全性に伴う懸念は認められなかった。

チカグレロルは CYP3A4 の軽度な阻害剤である。チカグレロルと治療域が狭い CYP3A4 の基質（シザプリド、及び ergot alkaloids 等）の併用は推奨されない。チカグレロルにより、この種の併用薬の曝露量が増加する可能性がある。

P-糖蛋白質 (P-gp) の基質 (ジゴキシン、シクロスポリン等)

チカグレロルとの併用により、ジゴキシンの Cmax が 75%、AUC が 28%増加した。チカグレロルの併用によりジゴキシンの平均トラフ濃度が約 30%増加した。その中には最大 2 倍増加した事例があった。チカグレロル及び活性代謝物の Cmax 及び AUC はジゴキシン併用の影響を受けなかった。このため、ジゴキシンやシクロスポリンなどの治療域の狭い P-糖蛋白質依存性薬剤をチカグレロルと併用する際は、診察や臨床検査による適切な監視が推奨される。

シクロスポリンの血中濃度に対するチカグレロルの影響はなかった。その他の P-糖蛋白質の基質に対するチカグレロルの影響は検討していない。

CYP2C9 により代謝する薬剤

チカグレロルとトルブタミドの併用により、両剤の血漿濃度に変化は認められなかったことから、チカグレロルは CYP2C9 阻害剤ではなく、ワルファリンやトルブタミドなどの薬剤の CYP2C9 による代謝を変化させる可能性が低いことが示唆される。

経口避妊薬

チカグレロルとレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの併用により、エチニルエストラジオールの曝露量が約 20%増加したが、レボノルゲストレルの薬物動態に変化は認められなかった。レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールをチカグレロルと併用する際の、経口避妊薬の有効性への臨床的に関連する作用は予想されない。

徐脈の原因となることが認められている薬剤

大部分が無症候性ではあるが心室停止及び徐脈が認められたことから、チカグレロルを徐脈の原因となることが認められている薬剤と併用する際は慎重に投与すること（4.4 項参照）。ただし、PLATO 試験では、徐脈の原因となることが認められている薬剤 1 剤以上と併用後（ β 遮断剤 96%、カルシウムチャンネル遮断剤〔ジルチアゼム及びベラパミル〕33%、及びジゴキシン 4%）に、臨床的に重要な副作用のエビデンスは示されなかった。

その他の併用療法

臨床試験では、合併症に対してアスピリン、プロトンポンプ阻害剤、スタチン、 β 遮断剤、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、及びアンジオテンシン受容体遮断剤を長期間チカグレロルと併用する場合が多く、また、ヘパリン、低分子量ヘパリン、及び静脈内 GpIIb/IIIa 阻害剤を短期間併用する場合が多かった（5.1 項参照）。これらの薬剤との、臨床的に重大な有害な相互作用のエビデンスは認められていない。

チカグレロルとヘパリン、エノキサパリン、又はデスモプレシンの併用による、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、活性化凝固時間（ACT）、又は第Xa因子測定結果への影響は認められなかった。ただし、薬力学的相互作用の可能性があるため、チカグレロルと止血の変化が認められる薬剤を併用する際は慎重に投与すること。

SSRI（パロキセチン、セルトラリン、citalopram等）に伴う皮膚出血異常が報告されていることから、SSRIをチカグレロルと併用する際には、出血リスクが増加する可能性があるため、注意が必要である。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、チカグレロル投与中は妊娠を避けるため、適切な避妊法を使用すること。

妊娠

妊娠中のチカグレロル使用に関するデータは殆どない。動物を対象とした試験では生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。妊娠中のチカグレロルの使用は推奨されない。

授乳

現在入手している動物を対象とした薬力学／毒性データでは、チカグレロル及びその活性代謝物の母乳への移行が示されている（5.3 項参照）。新生児／幼児へのリスクは除外できない。授乳のベネフィット、及び母親への治療のベネフィットを考慮に入れて、授乳を中止するかチカグレロルを中止するかを選択をしなければならない。

受精

動物ではチカグレロルの男性又は女性の受精への影響は認められていない（5.3 項参照）。

4.7 運転および機械操作能力への影響

チカグレロルは、運転及び機械操作能力への影響は全くないか殆どない。

チカグレロル治療中に浮動性めまい及び錯乱が報告されているため、これらの症状を経験したことがある患者は、自動車運転又は機械操作時に注意が必要である。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

大規模第 III 相アウトカム試験 2 試験（PLATO 試験及び PEGASUS 試験）において、39,000 例以上の患者を対象にチカグレロルの安全性を評価した（5.1 項参照）。

PLATO 試験での有害事象による中止率は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群よりも高かった（7.4% vs. 5.4%）。PEGASUS 試験での有害事象による中止率は、チカグレロル群の方がアスピリン単独群よりも高かった（チカグレロル+アスピリン群 16.1% vs アスピリン単独群 8.5%）。チカグレロル投与患者で多く報告された副作用は、出血及び呼吸困難であった（4.4 項参照）。

副作用の概要を示す一覧表

チカグレロルの試験で確認されている、又は市販後の使用で報告されている副作用を以下に示す。（表 1）。

副作用は、MedDRA 器管別大分類（SOC）で分類している。さらに、SOC 内の副作用を頻度別に分類している。頻度分類を下記の形式で示す。非常に高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ ）、非常にまれ（ $< 1/10,000$ ）、不明（入手データからは推定不可能）

表 1 有害事象（頻度及び MedDRA SOC で分類）

器管別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度
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 ^a
血液およびリンパ系障害	血液障害 ^b		
免疫系障害			血管浮腫を含む過敏症 ^c
代謝および栄養障害	高尿酸血症 ^d	痛風/痛風性関節炎	

器官別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度
精神障害			錯乱
神経系障害		浮動性めまい、失神、頭痛	頭蓋内出血
眼障害			眼出血 ^e
耳および迷路障害		回転性めまい	耳出血
血管障害		低血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	呼吸器系出血 ^f	
胃腸障害		胃腸出血 ^g 、下痢、悪心、消化不良、便秘	後腹膜出血
皮膚および皮下組織障害		皮下出血、皮膚出血 ^h 、発疹、そう痒症	
筋骨格系および結合組織障害			筋肉出血 ⁱ
腎および尿路障害		尿路出血 ^j	
生殖系および乳房障害			生殖器系出血 ^k
臨床検査		血中クレアチニン増加 ^d	
傷害、中毒および処置合併症		処置後出血、外傷性出血 ^l	

^a 膀胱癌、胃癌、結腸癌からの出血等

^b 内出血発生の増加傾向、特発性血腫、出血性素因等

^c 市販後経験で特定

^d 臨床検査所見に基づく発現頻度（ベースライン時の基準値範囲内又は未満から基準値上限を超える尿酸値の増加、ベースラインから50%を超えるクレアチニンの増加）であり、有害事象報告頻度そのままではない。

^e 結膜出血、網膜出血、眼内出血等

^f 鼻出血、喀血等

^g 歯肉出血、直腸出血、出血性胃潰瘍等

^h 斑状出血、皮膚出血、点状出血等

ⁱ 出血性関節症、筋肉内出血等

^j 血尿、出血性膀胱炎等

^k 腔出血、血精液症、閉経後出血等

^l 挫傷、外傷性血腫、外傷性出血等

特記すべき副作用

出血

PLATO 試験における出血所見

PLATO 試験での出血の発現率の全般的転帰を表 2 に示す。

表 2 全出血イベントの解析、12 カ月時点のカプラン・マイヤー推定値 (PLATO 試験)

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 N=9235	クロピドグ レル N=9186	P 値*
PLATO 試験の定義による Total Major bleeding	11.6	11.2	0.4336
PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding	5.8	5.8	0.6988
CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding	4.5	3.8	0.0264
処置に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding	3.1	2.3	0.0058
PLATO 試験の定義による Total Major + Minor bleeding	16.1	14.6	0.0084
処置に関連しない PLATO 試験の定義による Major + Minor bleeding	5.9	4.3	<0.0001
TIMI 分類による Major bleeding	7.9	7.7	0.5669
TIMI 分類による Major + Minor bleeding	11.4	10.9	0.3272

出血の分類：

致死性的/生命を脅かす Major Bleeding: ヘモグロビン値の 50 g/L 超の低下を示す、又は赤血球 4 単位以上の輸血を要する臨床上明らかな出血；頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心膜内出血；血液量減少性ショック又は降圧剤、又は外科手術を要する重度の低血圧を伴う出血

その他の Major Bleeding: ヘモグロビン値の 30～50 g/L の低下を示す、又は赤血球 2～3 単位の輸血を要する、臨床上明らかな出血；又は重大な身体障害を伴う出血

Minor Bleeding: 出血の止血又は治療に医学的介入が必要

TIMI 分類による Major Bleeding: ヘモグロビン値の 50 g/L 超の低下を示す臨床上明らかな出血、又は頭蓋内出血

TIMI 分類による Minor Bleeding: ヘモグロビン値の 30～50 g/L の低下を示す臨床上明らかな出血

*治療のみを説明変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した p 値

PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding、PLATO 試験の定義による Total Major bleeding、TIMI 分類による Major bleeding、及び TIMI 分類による Minor bleeding の各発現率には、チカグレロルとクロピドグレルの違いは認められなかった（表 2）。ただし、PLATO

試験の定義による Major + Minor bleeding は、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群が多かった。PLATO 試験では致死的な出血は少数であり、死亡例はチカグレロル群が 20 例 (0.2%)、クロピドグレル群が 23 例 (0.3%) であった (4.4 項参照)。

年齢、性別、体重、人種、地理的地域、合併症、併用療法、脳卒中や一過性脳虚血発作を含む病歴はいずれも、PLATO 試験で定義する Major bleeding 全般、及び、処置に関連しない Major bleeding の予測因子ではなかった。出血のサブセットに関して、リスクを示すグループは特定されなかった。

CABG 関連の出血: PLATO 試験では、冠動脈バイパス移植 (CABG) 術を実施した 1584 例 (コホートの 12%) の 42% に、PLATO 試験で定義する致死性的/生命を脅かす Major bleeding が認められ、両投与群の差は認められなかった。CABG に関連する出血による死亡例は各群 6 例であった (4.4 項参照)。

CABG に関連しない出血、及び処置に関連しない出血: CABG に関連しない PLATO 試験で定義する致死性的/生命を脅かす Major bleeding は、チカグレロルとクロピドグレルの差は認められなかったが、PLATO で定義する Total Major bleeding、TIMI で定義する Major bleeding、TIMI で定義する Major bleeding + Minor Bleeding はチカグレロル群が多かった。同様に、処置に関連する出血例を全て除いた場合、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群に出血が多く発現した (表 2)。処置に関連しない出血による投与中止は、クロピドグレル群と比べてチカグレロル群が多かった (チカグレロル群 2.9%、クロピドグレル群 1.2%、 $p < 0.001$)。

頭蓋内出血: 処置に関連しない頭蓋内出血はチカグレロル群がクロピドグレル群よりも多く (チカグレロル群 26 例に出血が 27 件発現、0.3% ; クロピドグレル群に出血が 14 件発現、0.2%)、チカグレロル群の 11 例、クロピドグレル群の 1 例が出血により死亡した。出血による死亡全体に 2 群間の差は認められなかった。

PEGASUS 試験での出血所見

PEGASUS 試験における出血イベントの全般的転帰を表 3 に示す。

表 3 全出血イベントの解析、36 カ月時点のカプラン・マイヤー推定値 (PEGASUS 試験)

	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 + アスピリン N= 6958		アスピリン 単独 N=6996	
安全性評価項目	KM%	HR (95% CI)	KM%	P 値
TIMI の定義による出血分類				
TIMI の定義による Major bleeding	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
致死的な出血	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000

頭蓋内出血	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
TIMI の定義によるその他の Major bleeding	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI 定義による Major 又は Minor bleeding	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI の定義による Major 又は Minor 又は医学的処置を要する bleeding	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
PLATO 試験の定義による出血分類				
PLATO 試験の定義による Major bleeding	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
PLATO 試験の定義によるその他の Major bleeding	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO 試験の定義による Major + Minor bleeding	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

出血の定義:

TIMI の定義による Major bleeding: 致死的な出血、頭蓋内出血又は臨床的に顕著な徴候を有する出血で、50 g/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%のヘマトクリット減少）を伴うもの

致死性的出血: 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: 頭蓋内出血

TIMI の定義によるその他の Major bleeding: 非致死性的で頭蓋内出血以外の Major bleeding

TIMI 定義による Minor bleeding: 30～50 g/L のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血

TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding: 処置を要する、入院に至る又は評価を要するもの

PLATO 試験の定義による致死性的/生命を脅かす Major bleeding: 致死的な出血、頭蓋内出血、心タンポナーデを伴う心嚢内出血、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出血、50 g/L を超えるヘモグロビン減少又は4単位以上の輸血を伴う臨床的に明らかな出血

PLATO 試験の定義によるその他の Major bleeding: 重大な障害、又は30～50 g/L のヘモグロビン減少又は2～3単位の輸血を伴う臨床的に明らかな出血

PLATO 試験の定義による Minor bleeding: 止血又は治療を要するもの

PEGASUS 試験では、アスピリン単独群に比べてチカグレロル 60 mg 1日2回群で TIMI の定義による Major bleeding の発現率が高かった。チカグレロル群の出血リスクは、致死性的出血ではアスピリン単独群と比べて増加はなく、頭蓋内出血ではアスピリン単独群と比べてわずかな増加していた。PEGASUS 試験では、致死的な出血イベントはほとんどなく、チカグレロル 60 mg 群で11件（0.3%）及びアスピリン単独群で12件（0.3%）であった。チカグレロル 60 mg 群でみられた TIMI の定義による Major bleeding の発現リスクの増加は、主にその他の TIMI の定義による

Major bleeding に分類されるもの、特に器官別大分類の胃腸障害に分類されるイベントの増加が顕著であったことによるものであった。

TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding、PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び PLATO 試験の定義による Major 又は Minor bleeding についても、TIMI の定義による Major bleeding と同様の出血発現率の増加が認められた（表 3 参照）。出血による投与中止率は、アスピリン単独群（1.5%）に比べチカグレロル 60 mg 群（6.2%）で多かった。これらの出血のほとんどは、鼻出血、挫傷及び血腫等で重症度が低かった（TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding に分類）。

TIMI の定義による Major bleeding、TIMI の定義による Minor 又は Major bleeding 及び PLATO 試験の定義による Major bleeding の出血プロファイルについてサブグループ解析を実施した結果（年齢、性別、体重、人種、地理的地域、併存疾患、併用治療及び既往歴）、チカグレロル 60 mg 群の出血プロファイルは、すべての所定サブグループで一貫していた。

頭蓋内出血: 自然発症の頭蓋内出血の発現率は、チカグレロル 60 mg 群とアスピリン単独群で同程度であった（両群とも 13 例 [0.2%]）。外傷性及び処置に関連する頭蓋内出血の発現は、アスピリン単独群（10 例 [0.1%]）に比べてチカグレロル 60 mg 群（15 例 [0.2%]）でわずかに多かった。致死的な頭蓋内出血は、チカグレロル 60 mg 群で 6 件、アスピリン単独群で 5 件であった。治験対象集団でみられる重大な合併症及び心血管リスクを鑑みると、両群共に頭蓋内出血の発現率は低かった。

呼吸困難

Brilique 投与患者から呼吸困難、息切れ感が報告されている。PLATO 試験では、呼吸困難に関連する有害事象（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、夜間呼吸困難）は、チカグレロル投与患者の 13.8%、クロピドグレル投与患者の 7.8%で報告された。チカグレロル投与患者の 2.2%、クロピドグレル投与患者の 0.6%は、治験責任医師が呼吸困難は PLATO 試験の治験薬と因果関係があると判断した。このうち重篤例はわずかであった（チカグレロル群 0.14%、クロピドグレル群 0.02%）（4.4 項参照）。呼吸困難の報告症状は大部分が軽度から中等度であり、投与開始初期に単回の発現として報告された。

クロピドグレルと比べて、喘息/COPD 患者へのチカグレロル投与は、非重篤の呼吸困難（チカグレロル群 3.29%、クロピドグレル群 0.53%）及び重篤な呼吸困難（チカグレロル群 0.38%、クロピドグレル群 0.00%）発現のリスク増加因子と考えられた。絶対的には、このリスクは PLATO 試験の患者集団全体よりも高かった。喘息や COPD の病歴を有する患者にチカグレロルを使用する際は慎重に投与すること（4.4 項参照）。

約 30%が発現後 7 日以内に回復した。PLATO 試験にはベースライン時にうっ血性心不全、COPD、又は喘息を有する患者が参加した。このような患者や高齢者では、呼吸困難の報告が多くなる可能性が高い。呼吸困難による治験薬の中止は、クロピドグレル群が 0.1%であったのに比べて、Brilique 群は 0.9%であった。Brilique で呼吸困難の発現率が高いのは、心疾患や肺疾患の新規発現又は悪化に関連するものではない（4.4 項参照）。Brilique は肺機能検査に影響を及ぼさない。

PEGASUS 試験では、呼吸困難は、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与患者の 14.2%、アスピリン単独投与患者の 5.5%で報告された。PLATO 試験と同様に、報告された呼吸困難は大部分が軽度から中等度であった（4.4 項参照）。呼吸困難報告例は、年齢が高く、ベースライン時に呼吸困難、COPD 又は喘息を有していた割合が高い傾向がみられた。

臨床検査

尿酸値上昇：PLATO 試験では、血清尿酸濃度の正常値上限を超える上昇は、クロピドグレル群の 13%に比べて、チカグレロル群は 22%であった。PEGASUS 試験では、血清尿酸濃度の正常値上限を超える上昇は、チカグレロル 90 mg 群 9.1%、チカグレロル 60 mg 群 8.8%及びプラセボ群 5.5%であった。PLATO 試験における平均血清尿酸濃度は、クロピドグレル群が約 7.5%上昇したのに比べてチカグレロル群は約 15%上昇し、投与中止後の濃度は、チカグレロル群が約 7%低下したが、クロピドグレル群では低下が認められなかった。PEGASUS 試験における平均血清尿酸濃度は、プラセボ群では 1.5%減少したのに対し、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群ではそれぞれ 6.3%及び 5.6%可逆的に増加した。PLATO 試験での痛風性関節炎の発現率は、チカグレロル群 0.2%、クロピドグレル群 0.1%であった。PEGASUS 試験での痛風性関節炎の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 1.6%、チカグレロル 60 mg 群 1.5%及びプラセボ群 1.1%であった。

副作用と疑われる事象の報告

承認後に本剤の副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続評価が可能となる。医療従事者は、添付資料Vに示す国の報告システムを通じて、副作用と疑われるすべての事象を報告すること。

4.9 過量投与

チカグレロルは単回投与の場合は最大 900 mg まで忍容性が良好である。単回投与用量漸増試験では、用量制限毒性として消化管毒性が認められた。過量投与時に発現する可能性がある、臨床的に重大なその他の副作用は、呼吸困難及び心室停止である（4.8 項参照）。

過量投与が発現した場合は、このような副作用が発現する可能性があるため、心電図モニタリングを考慮する。

チカグレロルの作用を無効にする解毒薬は現時点では不明であり、チカグレロルは透析により除去可能ではないと考えられる（4.4 項参照）。過量投与に対して各国の標準治療に従うこと。チカグレロルを過量投与した場合に予測される作用は、血小板阻害に伴う出血リスクの延長である。出血が認められた場合は、適切な支持療法を実施すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：血小板凝集抑制薬（ヘパリンを除く）、ATC コード：B01AC24

作用機序

Brilique は、シクロペンチルトリアゾロピリミジン（CPTP）群に分類される化合物であるチカグレロルを含有する。チカグレロルは、経口投与により P2Y₁₂ 受容体に対して直接的、選択的かつ可逆的な拮抗作用を示し、ADP 誘発性 P2Y₁₂ 依存性の血小板の活性化及び凝集を阻害する。チ

カグレロルは ADP の結合を阻害するわけではなく、P2Y₁₂ 受容体に結合することで、ADP によるシグナル伝達を阻害する。血小板は、アテローム性疾患の血栓性合併症の発生や悪化に関与していることから、血小板の機能を阻害することにより、死亡、心筋梗塞、脳卒中等の心血管性イベントのリスクが低減することが確認されている。

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（以下、ENT-1）に対する阻害作用を介して局所アデノシン濃度を上昇させる作用も有する。

チカグレロルは、健康被験者及び急性冠症候群患者において、以下のアデノシンによる作用を増強することが確認されている：血管拡張（健康被験者及び急性冠症候群患者における冠血流量の増加で測定；頭痛）、血小板機能阻害（*in vitro* におけるヒト全血）及び呼吸困難。しかし、認められたアデノシンの増加と臨床転帰（有病率・死亡率等）の関係は、明確に解明されていない。

薬力学的作用

作用発現

アスピリンを投与中の安定期の冠動脈疾患患者において、チカグレロルの速やかな薬理作用の発現が認められ、チカグレロル初回負荷量 180 mg 投与後 0.5 時間の IPA（最終凝集率を測定）平均値は約 41%、最大 IPA は投与 2～4 時間後の 89%であり、投与後 2～8 時間の間、IPA が維持された。患者の 90%は投与 2 時間後までに IPA（最終凝集率を測定）70%超を示した。

作用消失

CABG を予定している患者では、投与中止から処置までの期間が 96 時間以内である場合、チカグレロルによる出血リスクはクロピドグレルに比べて高い。

切り替え

クロピドグレル 75 mg からチカグレロル 90 mg 1 日 2 回への切り替えにより、IPA の絶対値は 26.4%増加し、チカグレロルからクロピドグレルへの切り替えにより、IPA の絶対値は 24.5%減少する。血小板凝集阻害作用に中断が生じることなく、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（4.2 項参照）。

臨床的有効性及び安全性

チカグレロルの有効性及び安全性に関する臨床でのエビデンスは、第 III 相試験 2 試験から得られている。

- PLATO 試験（PLATelet Inhibition and Patient Outcomes）：アスピリン及び他の標準治療との併用におけるチカグレロルとクロピドグレルを比較した試験
- PEGASUS TIMI-54 試験（PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients）：アスピリンとチカグレロルの併用とアスピリン単剤を比較した試験

PLATO試験（急性冠症候群）

PLATO 試験には、不安定狭心症、ST 非上昇型心筋梗塞（NSTEMI）又は ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）の症状発現後 24 時間以内に来院し、薬物治療又は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）又は CABG で治療する予定の患者 18624 例を組み入れた。

臨床的有効性

アスピリンとの併用投与において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回は、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合エンドポイントイベント抑制効果において、クロピドグレル 75 mg 1 日 2 回に勝り、この差は心血管死及び心筋梗塞で顕著であることが確認された。被験者には、初回負荷用量としてクロピドグレル 300 mg (PCI を行う場合は 600 mg の場合もある) 又はチカグレロル 180 mg を投与した。

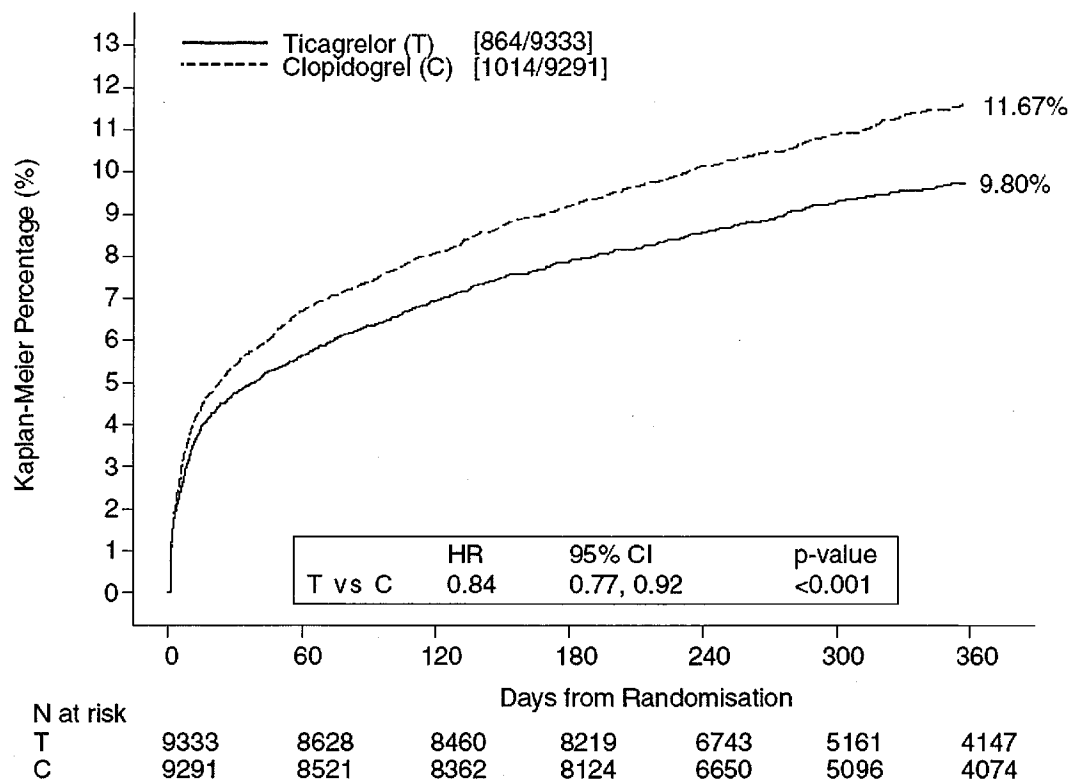
この結果は早期にみられ (30 日時点の絶対リスク減少 [ARR] 0.6% 及び相対リスク減少 [RRR] 12%)、治療効果は 12 カ月を通じて安定しており、年間 ARR は 1.9%、RRR は 16% であった。このことから、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回を 12 カ月投与することは妥当であると考えられる (4.2 項参照)。急性冠症候群患者 54 例にチカグレロルを投与したとき、クロピドグレルを投与したときと比較して、アテローム血栓性イベントを 1 件抑制し、91 例にチカグレロルを投与したとき、クロピドグレルを投与したときと比較して、心血管死を 1 件抑制する (図 1 及び表 4 参照)。

クロピドグレルを上回るチカグレロルの治療効果は、「体重」、「性別」、「糖尿病、一過性脳虚血発作又は非出血性脳卒中の既往歴又は血行再建の有無」、「ヘパリン、GpIIb/IIIa 阻害薬及びプロトンポンプ阻害薬を含む併用療法」(4.5 項参照)、「急性冠症候群の最終診断 (STEMI、NSTEMI 又は不安定狭心症)」及び「無作為割付け時に予定されていた治療方針 (侵襲的又は薬物治療)」等の多くのサブグループで一貫してみられている。

治療と地域の間には若干ではあるが有意な交互作用が認められ、主要評価項目のハザード比は他の国ではチカグレロルが有利であったが、全集団の約 10% を占める米国ではクロピドグレルが有利であり、(交互作用 p 値=0.045)。探索的解析を行ったところ、チカグレロルと併用するアスピリンの用量が増加することで有効性が減少するなど、アスピリン用量との関連性が示唆された。Brilique と併用するアスピリン 1 日用量は 75~150 mg とすること (4.2 項及び 4.4 項参照)。

図 1 に、有効性複合エンドポイントのいずれかのイベントが最初に発現する推定リスクを示す。

図 1 主要複合評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の解析（PLATO 試験）



チカグレロルは、不安定狭心症/NSTEMI 及び STEMI のいずれの集団においても、クロピドグレルと比べて、主要複合エンドポイントの発生を抑制した（表 4）。よって、薬物治療又は経皮的冠動脈インターベンション（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 上昇型 [NSTEMI] 又は ST 上昇型心筋梗塞 [STEMI]）の患者に対し、Brilique 90 mg 1 日 2 回と低用量アスピリンを併用することが可能である。

表 4 主要及び副次的有効性評価項目の解析（PLATO 試験）

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 発現例数 (%) (9333 例)	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 発現例数 (%) (9291 例)	ARR ^a (%/yr)	RRR ^a (%) (95% CI)	p 値
心血管死、心筋梗塞（無症候性のものを除く）又は脳卒中	9.3	10.9	1.9	16 (8, 23)	0.0003
侵襲的治療を予定	8.5	10.0	1.7	16 (6, 25)	0.0025
薬物治療を予定	11.3	13.2	2.3	15 (0.3, 27)	0.0444 ^d
心血管死	3.8	4.8	1.1	21 (9, 31)	0.0013

心筋梗塞（無症候性のものを除く） ^b	5.4	6.4	1.1	16 (5, 25)	0.0045
脳卒中	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52, 9)	0.2249
死亡（死因を問わない）、心筋梗塞（無症候性のものを除く）又は脳卒中	9.7	11.5	2.1	16 (8, 23)	0.0001
心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、重篤な再発性虚血、再発性虚血、一過性脳虚血発作又はその他の動脈血栓性イベント ^c	13.8	15.7	2.1	12 (5, 19)	0.0006
死亡（死因を問わない）	4.3	5.4	1.4	22 (11, 31)	0.0003 ^d
「definite」に分類されるストローク血栓症	1.2	1.7	0.6	32 (8, 49)	0.0123 ^d

^a ARR = 絶対リスク減少、RRR = 相対リスク減少 = (1-ハザード比) x 100%。RRR がマイナスであるときは相対的リスクの増加を意味する。

^b 無症候性心筋梗塞を除く

^c SRI = 重篤な再発性虚血、RI = 再発性虚血、TIA = 一過性脳虚血発作、ATE = 動脈血栓性イベント
全心筋梗塞には無症候性心筋梗塞を含み、イベント日は発見日とする。

^d 名目的な p 値。その他はすべて、予め設定した検証的仮説検定による正式に統計学的有意な p 値。

PLATO 試験の遺伝子サブスタディ

10285 例を対象とした PLATO 試験で CYP2C19 及び ABCB1 の遺伝子型決定を実施したところ、遺伝子型と PLATO 試験の転帰の間の関連性が明らかとなった。チカグレロルは、主要な心血管性イベントを低下させる点でクロピドグレルより優れており、その効果に CYP2C19 及び ABCB1 の遺伝子型間で大きな差はなかった。PLATO 試験全体の結果と同様に、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現も、CYP2C19 及び ABCB1 の遺伝子型に関係なく、チカグレロルとクロピドグレルで差はなかった。CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding は、CYP2C19 の機能低下型遺伝子変異アレルを 1 つ以上有する患者では、チカグレロル群でクロピドグレル群よりも多かったが、機能低下型遺伝子変異アレルのない患者ではチカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。

有効性及び安全性の複合評価項目の総合的評価

有効性及び安全性の複合評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、又は PLATO 試験の定義による Major bleeding）の解析の結果から、チカグレロルの有効性ベネフィットは急性冠症候群の症状発現後 12 カ月間にわたりクロピドグレルを上回り、Major bleeding を考慮してもなお勝ると考えられる（ARR 1.4%、RRR 8%、HR 0.92、p=0.0257）。

臨床試験

ホルター心電図測定サブスタディ

PLATO 試験中の R-R 間隔延長及びその他の不整脈の発現を検討するため、約 3000 例のサブセットを対象にホルター心電図測定を実施した。うち、約 2000 例では、急性冠症候群の急性期と発症から 1 カ月後の両方の測定値が得られた。主要評価項目は、3 秒以上の R-R 間隔延長の発現であった。R-R 間隔延長がみられた患者は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群よりも多く、急性期ではチカグレロル群 6.0%、クロピドグレル群 1.6%、1 カ月後ではチカグレロル群 2.2%、

クロピドグレル群 1.6%であった（4.4 項参照）。急性冠症候群の急性期における R-R 間隔延長の発現の増加は、うっ血性心不全の既往歴を有するチカグレロル投与例で顕著であった（チカグレロル群：うっ血性心不全の既往歴あり 9.2% vs うっ血性心不全の既往歴なし 5.4%、クロピドグレル群：うっ血性心不全の既往歴あり 4.0% vs うっ血性心不全の既往歴なし 3.6%）。この差は、1 カ月後にはみられなかった（チカグレロル群：うっ血性心不全の既往歴あり 2.0% vs うっ血性心不全の既往歴なし 2.1%、クロピドグレル群：うっ血性心不全の既往歴あり 3.8% vs うっ血性心不全の既往歴なし 1.4%）。本患者集団で、この差に関連する有害な臨床的転帰（ペースメーカー装着を含む）はみられなかった。

PEGASUS 試験（心筋梗塞の既往歴）

PEGASUS TIMI-54 試験は、心筋梗塞既往歴があり、かつアテローム血栓症のリスク因子を有する患者 21,162 例を対象に低用量アスピリン（75～150 mg）との併用でチカグレロルの 2 用量（90 mg 1 日 2 回又は 60 mg 1 日 2 回）を投与したときのアテローム血栓性イベント抑制効果をアスピリン単剤と比較検討する無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間国際共同多施設イベント観察試験であった。

年齢 50 歳以上で、心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 1～3 年前）があり、かつ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 度目の心筋梗塞の既往歴、確認された多枝病変を有する冠動脈疾患）のいずれか 1 つ以上を満たす患者を対象とした。

治験期間中に P2Y₁₂ 受容体拮抗薬、ジピリダモール、シロスタゾール又は抗凝固治療を予定している患者、出血性疾患を有する、又は虚血性脳卒中、頭蓋内出血、中枢神経腫瘍又は頭蓋内血管形成異常の既往歴を有する患者、過去 6 カ月以内の消化管出血歴、又は過去 30 日以内の大手術の既往を有する患者は除外した。

臨床の有効性

図 2 主要複合評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の解析（PEGASUS 試験）

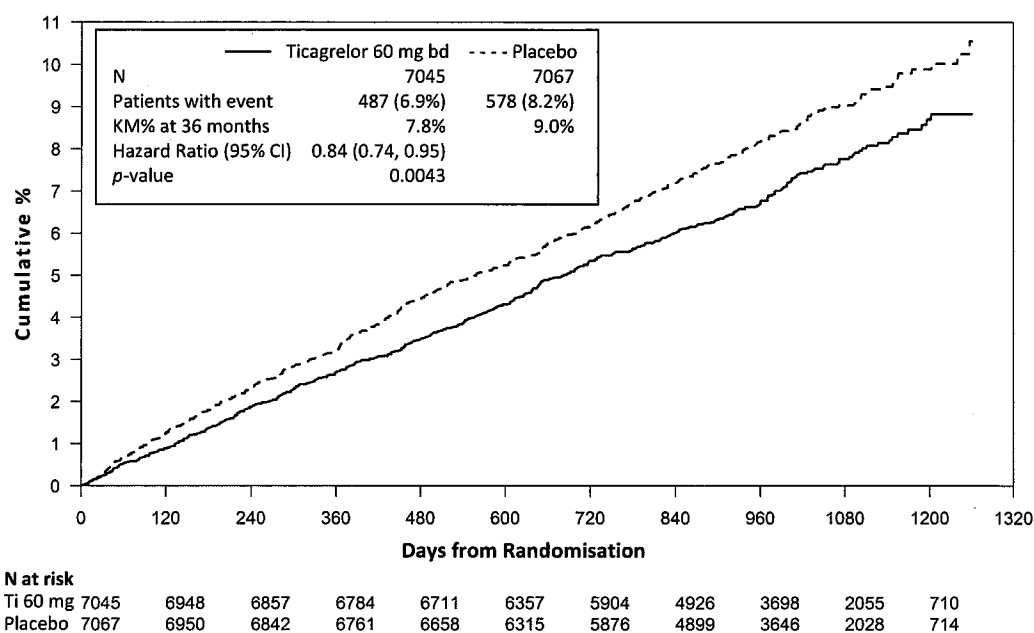


表 5 主要及び副次的有効性評価項目の解析（PEGASUS 試験）

	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回+アスピリン N = 7045			アスピリン単剤 N = 7067		p 値
特性	イベント発生例数	KM %	HR (95% CI)	イベント発生例数	KM %	
主要評価項目						

	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回+アスピリン N = 7045			アスピリン単剤 N = 7067		p 値
特性	イベント発生例数	KM %	HR (95% CI)	イベント発生例数	KM %	
心血管死/心筋梗塞/脳卒中の複合評価項目	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
心血管死	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	0.0676
心筋梗塞	285 (4.0%)	4.5%	0.84 (0.72, 0.98)	338 (4.8%)	5.2%	0.0314
脳卒中	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337
副次的評価項目						
心血管死	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
死亡（死因を問わない）	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

ハザード比及びp 値は、投与群のみを説明変数としたコックス比例ハザードモデルを用いてチカグレロル対アスピリンで別々に算出している。

KM%は36 カ月時点の値として算出

注：心血管死、心筋梗塞、脳卒中の項目別の初回イベントの数は、それぞれの最初のイベントの実数であり、合計しても複合エンドポイントのイベント数にならない。

(s)は統計学的に有意であることを示す。

CI = 信頼区間、CV = 心血管、HR = ハザード比、KM = Kaplan-Meier、MI = 心筋梗塞、N = 例数

チカグレロル 60 mg 1 日 2 回又は 90 mg 1 日 2 回とアスピリンの併用は共に、アテローム血栓性イベント（複合評価項目：心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）を低下させる点で、アスピリン単剤に比べて優れており、また治験期間を通じて、一定の治療効果を示した（チカグレロル 60 mg : RRR 16%、ARR 1.27%、チカグレロル 90 mg : RRR 15%、ARR 1.19%）。

チカグレロル 90 mg とチカグレロル 60 mg の有効性プロファイルは同様であったが、チカグレロル 60 mg の呼吸困難及び出血の発現リスクは 90 mg 群と比較して低く、60 mg の方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ている。このことから、Brilique 60 mg 1 日 2 回+アスピリンの併用のみを、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におけるアテローム血栓性イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）を抑制する治療法として推奨している。

アスピリン単剤に比較し、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与により、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の主要複合エンドポイントが有意に減少した。各構成イベントが減少したことにより、主要複合エンドポイントが減少していた（心血管死：RRR 17%、心筋梗塞：RRR 16%、脳卒中：RRR 25%）。

複合エンドポイントの発生時期別でみた場合の RRR は、1～360 日（17%）と 361 日以降（16%）で同程度であった。3 年を超える長期治療を行った場合のチカグレロルの有効性及び安全性データは限られている。

心筋梗塞から 2 年を超える臨床的に安定な患者又は ADP 受容体阻害薬を中止してから 1 年を超える患者にチカグレロル 60 mg 1 日 2 回を投与したときのベネフィットを示すエビデンスはない（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の主要複合エンドポイントの減少はなく、Major bleeding が増加）（4.2 項も参照）。

臨床的安全性

出血及び呼吸困難によるチカグレロル 60 mg の中止率は、75 歳以下の患者（23～31%）に比べて 75 歳超（42%）の患者で高く、75 歳超の患者のチカグレロル投与中止率はプラセボと比べて 10%以上高かった（42% vs. 29%）。

小児集団

承認された適応症について、欧州医薬品庁は、小児集団の全サブセットにおける Brilique の試験結果の提出義務を免除した（小児における使用については、4.2 項参照）。

5.2 薬物動態特性

チカグレロルの薬物動態は線形で、チカグレロル及び活性代謝物（AR-C124910XX）への曝露量は、1260 mg までほぼ用量比例的に増加する。

吸収

チカグレロルの吸収は速やかで、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は投与後約 1.5 時間（中央値）である。循環血中の主代謝物 AR-C124910XX（活性を保持する）はチカグレロルから速やかに生成し、 t_{max} は約 2.5 時間（中央値）である。健康被験者に空腹時にチカグレロル 90 mg を単回経口投与したときの C_{max} は 529 ng/mL、AUC は 3451 ng·h/mL である。親化合物に対する代謝物の C_{max} 比は 0.28、AUC 比は 0.42 である。心筋梗塞の既往歴を有する患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の薬物動態は、急性冠症候群患者集団における薬物動態と全般的に類似していた。PEGASUS 試験の母集団薬物動態解析に基づくと、チカグレロル 60 mg を投与したときの定常状態におけるチカグレロルの C_{max} の中央値は 391 ng/mL、AUC は 3801 ng·h/mL であった。チカグレロル 90 mg 投与後の定常状態における C_{max} は 627 ng/mL、AUC は 6255 ng·h/mL であった。

チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティは平均 36%（範囲 25.4～64.0%）と推定された。高脂肪食の摂取はチカグレロルの C_{max} 及び AR-C124910XX の AUC に影響を及ぼさなかったものの、チカグレロルの AUC を 21%増加させ、AR-C124910XX の C_{max} を 22%低下させた。これらの小さな変化の臨床的な重要性は小さいと考えられるため、チカグレロルは食後又は絶食下で投与可能である。AR-C124910XX だけでなくチカグレロルも P-糖蛋白質（Pgp）の基質である。

粉砕したチカグレロル錠を用いて懸濁液を調製し、経口投与又は経鼻胃管から投与した時のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態は手を加えていないチカグレロル錠を経口投与時と生物学的に同等であった。投与初期（0.5 及び 1 時間後）の曝露量は手を加えていない錠剤よりも懸濁液で高かったが、投与 2～48 時間後では概して同様の血漿中濃度推移を示した。

分布

チカグレロルの定常状態における分布容積は 87.5 L で、チカグレロル及び AR-C124910XX のヒト血漿蛋白結合率は 99.0%超と高い。

生体内変換

チカグレロルの代謝と AR-C124910XX の生成に関係する主要代謝酵素は CYP3A である。また、CYP3A 基質との薬物相互作用は基質によって異なり、活性化又は阻害作用を示す。

チカグレロルの主代謝物は AR-C124910XX であり、血小板を用いた *in vitro* の P2Y₁₂ 受容体結合試験において活性を示した。AR-C124910XX の全身曝露量はチカグレロルで認められる全身曝露量の概ね 30～40%であった。

排泄

チカグレロルの主要消失経路は肝臓における代謝である。放射能標識したチカグレロルを投与したときの放射能の平均回収率は約 84%（糞中 57.8%、尿中 26.5%）である。チカグレロル及び AR-C124910XX の尿中回収率はともに投与した放射能の 1%未満であった。AR-C124910XX の主要消失経路は胆汁中排泄と考えられる。消失半減期（平均）はチカグレロルで約 7 時間、AR-C124910XX で 8.5 時間であった。

特別な集団

高齢者

母集団薬物動態解析を実施したところ、75 歳超の高齢急性冠症候群患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX は若年患者と比べて高い曝露を示し、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はともに約 25%高かった。これらの曝露量の差による臨床上の意義はないと考えられる（4.2 項参照）。

小児

チカグレロルを小児集団で検討した経験はない（4.2 項及び 5.1 項参照）。

性別

女性におけるチカグレロル及び AR-C124910XX は男性と比べて高い曝露を示した。これらの曝露量の差による臨床上の意義はないと考えられる。

腎障害

腎機能が正常な被験者（クレアチニークリアランス 80 L/min 以上）と比べ、重度の腎機能障害者（クレアチニークリアランス 30 mL/min 未満）におけるチカグレロルの AUC は約 20%低く、AR-C124910XX の AUC は約 17%高かった（4.2 項参照）。

肝障害

軽度肝障害患者におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC は、肝機能が正常な被験者と比べてそれぞれ 12%及び 23%高かったが、IPA に対するチカグレロルの作用は両群で同程度であった。軽度肝障害患者において用量調整は必要ない。重度肝障害患者にチカグレロルを投与した試験は実施しておらず、中等度障害患者における薬物動態データは得られていない。ベースライン時に肝機能検査値の 1 つ以上で中等度又は重度の上昇が認められる患者におけるチカグレロルの血漿中濃度の平均値は、ベースライン時に上昇がない患者と比べて同程度かやや高かった。中等度肝障害患者では用量調整の推奨はなされていない（4.2 項及び 4.4 項参照）。

民族

チカグレロルのバイオアベイラビリティの母集団平均は白人患者と比べて、アジア人患者で 39%高く、黒人患者では 18%低かった。臨床薬理試験では、日本人被験者におけるチカグレロルの曝露量 (C_{max} 及び AUC) は白人被験者と比べて約 40%高く、体重による補正後もなお 20%高かった。ヒスパニック又はラテン系患者における曝露量は白人被験者と同程度であった。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理試験、単回及び反復投与毒性試験、及び遺伝毒性試験の結果（非臨床データ）から、チカグレロル及び主要な代謝物に起因するヒトへの有害影響のリスクは許容範囲内であると考えられた。

いくつかの動物種で、臨床的に重要な曝露量において消化管刺激が認められた（4.8 項参照）。

雌ラットでは、高用量で子宮腫瘍（腺癌）及び肝腺腫の発現頻度増加が認められた。子宮腫瘍の機序は、ラットでは腫瘍の原因となることがある内分泌系の不均衡に起因すると考えられる。肝腺腫の機序は、げっ歯類に特有の肝臓での酵素誘導に起因するものであると考えられる。以上のことから、腫瘍性変化は、ヒトにおいて意味のある変化である可能性は低いと考えられる。

ラットでは、母動物の毒性用量（安全性マージン 5.1）にて僅かな発生異常が認められた。ウサギでは、高用量群の母動物から得られた胎児に、肝成熟及び骨格発達のわずかな遅延が認められたが、本用量で母動物毒性はみられなかった（安全性マージン 4.5）。

ラット及びウサギの試験では母動物の体重増加のわずかな抑制、出生児の生存率及び出生時体重減少、出生児の成長遅延等の生殖発生毒性が認められた。チカグレロルの投与により、雌ラットで不規則な性周期（主に性周期の延長）がみられたが、雄及び雌ラットの全般的な授胎能及び受胎能に影響はみられなかった。放射能標識したチカグレロルを用いた薬物動態試験では、チカグレロル及び AR-C124910XX がラットの乳汁中に分泌されることが確認された（4.6 項参照）

6. 製剤に関する項目

6.1 添加物リスト

核錠

D-マンニトール (E421)

リン酸水素カルシウム水和物

ステアリン酸マグネシウム (E470b)

デンプングリコール酸ナトリウム タイプ A

ヒドロキシプロピルセルロース (E463)

フィルムコーティング層

タルク

酸化チタン (E171)
黄色三二酸化鉄 (E172)
マクロゴール 400
ヒプロメロース (E464)

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管に関する特別な注意

本薬は特別な保管条件を必要としない。

6.5 包装の種類及び内容

- 10 錠入り PVC-PVDC/Al 透明ブリスター (太陽〔朝用〕/月〔晩用〕のマーク付き) :
1 箱 60 錠 (10 錠×6) 及び 180 錠 (10 錠×18)
- 14 錠入り PVC-PVDC/Al 透明カレンダー付きブリスター (太陽〔朝用〕/月〔晩用〕のマーク付き) :
1 箱 14 錠 (14 錠×1)、56 錠 (14 錠×4) 及び 168 錠 (14 錠×12)
- 10 錠入りミシン目入り個包装 PVC-PVDC/Al 透明ブリスター :
1 箱 100 錠 (10 錠×10)

上記の包装サイズすべては販売されない可能性がある。

6.6 廃棄に関する特別な注意

特別な要求事項はない。未使用の医薬品及び廃材は各地域の規定に従って廃棄すること。

7. 医薬品市販承認取得者

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
スウェーデン

8. 販売承認番号

EU/1/10/655/001-006

9. 初回承認取得／承認更新日

初回承認取得日：2010 年 12 月 3 日

承認更新日：2015 年 7 月 17 日

10. 本文書の改訂日

本薬に関する詳細は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で公開されている。

付録Ⅱ

- A. 出荷判定に関し責任を有する製造者
- B. 供給及び使用に関する条件又は制限
- C. 販売承認のその他の条件及び要件
- D. 医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

A. 出荷判定に関し責任を有する製造者

出荷判定に関し責任を有する製造者の名称及び所在地

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
スウェーデン

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
英国

本医薬品の添付文書に、該当ロットの出荷に対し責任を有する製造者の名称及び所在地を記載しなければならない。

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

処方箋医薬品

C. 販売承認のその他の条件及び要件

- 定期的安全性最新報告
定期的安全性最新報告は、指令 2001/83/EC の第 107 条 c7 項に規定される European Union Reference Date (EURD : 欧州基準日) リスト及び欧州医薬品庁の Web ポータルで公開される EURD リストの改訂版に定める要件に従い提出する。

D. 医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

- 医薬品リスク管理計画 (RMP)
医薬品市販承認取得者は、製造販売承認時の資料のモジュール 1.8.2 に記載されている合意済み RMP 及び合意済み RMP 改訂版に詳述されている医薬品安全性監視活動及び介入を実施する。
以下に該当する場合、RMP の改訂版を提出する。
 - 欧州医薬品庁から要請があった場合

- リスク管理システムに修正があった場合。特に、ベネフィット・リスクプロファイルに重大な変化をもたらす可能性がある新たな情報が得られたことによる修正、又は重要事項（医薬品安全性監視又はリスク最小化）の節目に到達したことによる修正があった場合。

付録 III
表示及び添付文書

A. 表示

外装に表示する項目

外箱

1. 医薬品の名称

Brilique 60 mg フィルムコーティング錠
チカグレロル

2. 有効成分に関する記載

フィルムコーティング錠 1 錠中にチカグレロル 60 mg を含有する。

3. 添加物リスト

4. 剤形及び包装単位

フィルムコーティング錠 14 錠
フィルムコーティング錠 56 錠
フィルムコーティング錠 60 錠
フィルムコーティング錠 168 錠
フィルムコーティング錠 180 錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと。
経口投与する。

6. 本医薬品を小児の目及び手が届かない場所に保管しなければならないことを伝える特別な警告

小児の目及び手が届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 特別な貯法

10. 未使用の医薬品又は医薬品から生じる廃材の廃棄に関する特別な注意喚起（該当する場合）

11. 医薬品市販承認取得者の名称及び所在地

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sweden

12. 医薬品製造販売承認番号

EU/1/10/655/007 フィルムコーティング錠 14 錠
EU/1/10/655/008 フィルムコーティング錠 56 錠
EU/1/10/655/009 フィルムコーティング錠 60 錠
EU/1/10/655/010 フィルムコーティング錠 168 錠
EU/1/10/655/011 フィルムコーティング錠 180 錠

13. ロット番号

Lot

14. 規制区分

処方箋医薬品

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

brilique 60 mg

ブリスター又はストリップに最低限表示する項目

ブリスター

1. 医薬品の名称

Brilique 60 mg 錠

チカグレロル

2. 医薬品市販承認取得者の名称

AstraZeneca AB

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

Lot

5. その他

太陽/月のマーク

ブリスター又はストリップに最低限表示する項目

カレンダー付きブリスター

1. 医薬品の名称

Brilique 60 mg 錠

チカグレロル

2. 医薬品市販承認取得者の名称

AstraZeneca AB

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

Lot

5. その他

月火水木金土日

太陽/月のマーク

外装に表示する項目

外箱

1. 医薬品の名称

Brilique 90 mg フィルムコーティング錠
チカグレロル

2. 有効成分に関する記載

フィルムコーティング錠 1 錠中にチカグレロル 90 mg を含有する。

3. 添加物リスト

4. 剤形及び包装単位

フィルムコーティング錠 14 錠
フィルムコーティング錠 56 錠
フィルムコーティング錠 60 錠
フィルムコーティング錠 100 錠
フィルムコーティング錠 168 錠
フィルムコーティング錠 180 錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと。
経口投与する。

6. 本医薬品を小児の目及び手が届かない場所に保管しなければならないことを伝える特別な警告

小児の目及び手が届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 特別な貯法

10. 未使用の医薬品又は医薬品から生じる廃材の廃棄に関する特別な注意喚起（該当する場合）

11. 医薬品市販承認取得者の名称及び所在地

AstraZeneca AB

SE-151 85

Södertälje

スウェーデン

12. 医薬品製造販売承認番号

EU/1/10/655/001 フィルムコーティング錠 60 錠

EU/1/10/655/002 フィルムコーティング錠 180 錠

EU/1/10/655/003 フィルムコーティング錠 14 錠

EU/1/10/655/004 フィルムコーティング錠 56 錠

EU/1/10/655/005 フィルムコーティング錠 168 錠

EU/1/10/655/006 フィルムコーティング錠 100 錠

13. ロット番号

Lot

14. 規制区分

処方箋医薬品.

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

brilique 90 mg

ブリスター又はストリップに最低限表示する項目

ミシン目入り個包装ブリスター

1. 医薬品の名称

Brilique 90 mg 錠

チカグレロル

2. 医薬品市販承認取得者の名称

AstraZeneca AB

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

Lot

5. その他

ブリスター又はストリップに最低限表示する項目

ブリスター

1. 医薬品の名称

Brilique 90 mg 錠

チカグレロル

2. 医薬品市販承認取得者の名称

AstraZeneca AB

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

Lot

5. その他

太陽/月のマーク

ブリスター又はストリップに最低限表示する項目

カレンダー付きブリスター

1. 医薬品の名称

Brilique 90 mg 錠

チカグレロル

2. 医薬品市販承認取得者の名称

AstraZeneca AB

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

Lot

5. その他

月火水木金土日

太陽/月のマーク

B. 添付文書

添付文書：患者向け情報
Brilique 60 mg フィルムコーティング錠
チカグレロル

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が含まれているので、このお薬を服用する前に、最後まで注意してお読みください。

- 読み返す必要があるかもしれないので、この添付文書は保管してください。
- なにか疑問がある場合、担当医師又は薬剤師に相談してください。
- 処方されたこのお薬は、あなただけのお薬です。他人にあげたりしないでください。病気の兆候があなたと同じでも、他の人には害となることがあります。
- 副作用がみられた場合は、この添付文書に書かれていない副作用であっても、担当医師又は薬剤師に相談してください。詳しくは4章をご覧ください。

この添付文書の内容

1. Brilique の説明と使用目的について
2. Brilique の使用前に知っておきべきこと
3. Brilique の服用方法
4. 起こり得る副作用
5. Brilique の保管方法
6. 包装及びその他の情報

1. Brilique の説明と使用目的について

Brilique の説明

Brilique にはチカグレロルという有効成分が含まれています。このお薬は、抗血小板薬という種類のお薬です。

Brilique の使用目的

Brilique とアスピリン（他の抗血小板薬）の併用は、成人のみに用いられます。あなたには次の疾患があったことから、Brilique が処方されました。

- 心臓発作（1年以上前）

Brilique を使用することで、また心臓発作や脳卒中が起こったり、心臓や血管に関係する疾患によって死亡する可能性が低下します。

Brilique の作用と効果

Brilique は「血小板」と呼ばれる細胞に作用します。このとても小さな血液細胞は、血管が切れたり、損傷したときに出来た小さな穴に凝集して止血を助けます。

しかし、血小板は、心臓や脳の罹患血管の中で血栓を作ることがあります。これは、とても危険なことです。その理由は次のとおりです。

- 血栓は血液の供給を完全に止めてしまうことがあります。すると、心臓発作（心筋梗塞）や脳卒中が起こることがあります。
- 血栓は、心臓に向かう血管を部分的に塞ぐことがあります。すると、心臓への血流が減り、断続的な胸の痛み（不安定狭心症）が起こることがあります。

Brilique には、血小板の凝集を抑える働きがあります。これにより、血流を減少させてしまうかもしれない血栓ができる可能性が下がります。

2. Brilique の使用前に知っておきべきこと

以下のいずれかに該当する場合は、Brilique を服用しないでください。

- このお薬に含まれるチカグレロルやその他の添加物にアレルギーがある（6 項参照）
- 現在、出血している
- 脳の出血が原因で脳卒中を起こしたことがある
- 重度の肝疾患がある
- 以下のいずれかのお薬を使用している。
 - ケトコナゾール（真菌感染症を治療するお薬）
 - クラリスロマイシン（細菌感染症を治療するお薬）
 - nefazodone（抗うつ薬）
 - リトナビル、アタザナビル（HIV 感染及び AIDS を治療するお薬）

上記のいずれかに該当する場合は、Brilique を服用しないでください。確信がない場合は、お薬を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談してください。

警告及び使用上の注意

以下のいずれかに該当する場合は、Brilique を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談してください。

- 出血のリスクが高くなっている。
 - 最近、重傷を負った。
 - 最近、手術を受けた（歯の処置を含む。これについては、歯科医にお尋ねください）。
 - 血栓の形成に影響を与えるような状態である。
 - 最近、胃や腸から出血があった（胃潰瘍や結腸「ポリープ」等）。
- Brilique 服用中に手術を予定している（歯の処置を含む）。Brilique の服用中は出血リスクが高くなります。手術の 7 日前にこのお薬の使用を中止するよう医師から指示があるかもしれません。
- 心拍数が異常に低く（通常、1 分間に 60 未満のことを言います）、まだ心臓の脈を調節する機器（ペースメーカー）を入れていない。
- 喘息又はその他の肺の問題や呼吸困難がある。
- 肝臓を患ったことがある、又は肝臓に影響を与える可能性のある疾患を過去に患ったことがある。
- 血液検査で尿酸が正常値を超えたことがある。

上記のいずれかが該当する場合（又は確信がない場合）、このお薬を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談してください。

小児及び青年での使用

18 歳未満の小児及び青年に対する Brilique の使用は推奨されません。

その他のお薬と Brilique の併用

他のお薬を服用している、最近服用したことがある、服用するかもしれない場合は、担当医師又は薬剤師に伝えてください。Brilique が他のお薬の働きに影響を与えたり、他のお薬が Brilique に影響を与えたりする場合があります。

以下のいずれかのお薬を服用している場合は、担当医師又は薬剤師に伝えてください。

- 1 日 40 mg を超えるシンバスタチン又は lovastatin（高コレステロールを治療するお薬）
- リファンピシン（抗生物質）
- フェニトイン、カルバマゼピン及びフェノバルビタール（発作をコントロールするお薬）
- ジゴキシシン（心不全を治療するお薬）
- シクロスポリン（体の免疫を抑えるお薬）
- キニジン及びジルチアゼム（心拍リズムの異常を治療するお薬）
- β 遮断薬及びベラパミル（高血圧を治療するお薬）

特に以下のいずれかのお薬を服用している場合は、出血のリスクが高くなりますので、担当医師又は薬剤師に伝えてるようにしてください。

- ワーファリン等の「経口抗凝固薬」（「血液希釈剤」とも呼ばれます）。
- イブプロフェン、ナプロキセン等、よく鎮痛薬として使用される非ステロイド性抗炎症薬（略して NSAID）
- パロキセチン、セルトラリン及び citalopram 等の抗うつ薬として使用される選択的セロトニン再取り込み阻害薬（略して SSRI）
- ケトコナゾール（真菌感染症を治療するお薬）、クラリスロマイシン（細菌感染症を治療するお薬）、nefazodone（抗うつ薬）、リトナビル、アタザナビル（HIV 感染及び AIDS を治療するお薬）、cisapride（胸やけを治療するお薬）、麦角アルカロイド類（片頭痛及び頭痛を治療するお薬）

また、担当医師が、ストレプトキナーゼやアルテプラザーゼ等の線維素溶解薬（血栓溶解剤とも呼ばれる）を処方する場合、あなたが Brilique を服用していて出血のリスクが高まっている可能性があることを担当医師に伝えてください。

妊娠及び授乳

妊娠している場合、又は妊娠する可能性がある場合は、Brilique の使用は推奨されません。女性の場合、このお薬を服用する間は、適切な避妊法を使用してください。

授乳中の場合、Brilique を服用する前に担当医師に伝えてください。担当医師が、授乳中に Brilique を服用するベネフィット及びリスクについて、あなたと話し合います。

妊娠中又は授乳中である場合、妊娠しているかもしれないと思う場合、又は子供をもうける計画がある場合は、お薬を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談してください。

自動車の運転及び機械の操作

Brilique は、自動車の運転能力や機械の操作能力に影響を及ぼすことはないと考えられます。もし、このお薬を服用中にめまいや混乱を感じる場合は、自動車の運転や機械の操作は慎重に行ってください。

3. Brilique の服用方法

このお薬は担当医師が指示したとおりに正しく服用してください。確信がない場合は、担当医師又は薬剤師に確認してください。

服用量

- 通常は、60 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回服用します。担当医師より中止の指示があるまで服用を継続してください。
- 毎日同じ時間帯に服用してください（例えば、朝と晩に 1 錠ずつ）。

Brilique とその他の血栓治療薬との併用

通常、担当医師から、アスピリンを服用するように指示があります。アスピリンは、たくさんの血栓予防薬に含まれている成分です。担当医師がアスピリンの用量についてお話します（通常は、1 日 75～150 mg の間です）。

服用方法

- 食前・食後を問わず服用できます。
- ブリスター上で最後に Brilique を服用した日時を確認できます。太陽のマーク（朝用）と月のマーク（晩用）が描かれています。このマークですでに服用したかどうかを確認できます。

錠剤を飲み込むのが困難な場合

錠剤を飲み込むのが困難な場合は、以下の手順に従い、粉碎した錠剤を水に混ぜて服用することができます。

- 錠剤を細かい粉状に粉碎する
- コップ半量の水に粉碎した粉を入れる
- かき混ぜ、すぐに飲む
- コップにお薬を残さないよう、空のコップにもう一度半量の水を加え、それを飲む。

Brilique を決められた量より多く服用した場合

Brilique を決められた量より多く服用した場合は、すぐに医師に伝えるか、病院に行ってください。お薬の入れ物を一緒に持っていてください。出血のリスクが高まっている可能性があります。

Brilique を飲み忘れた場合

- 1 回分を飲み忘れた場合、いつもどおりに次の分を飲んでください。
- 決して飲み忘れ分を取り返そうとして 2 回分を 1 度に飲まないでください

Brilique を飲むのをやめた場合

医師の指示があるまで Brilique の服用を中止しないでください。医師が処方する間は、定期的にこのお薬を服用してください。Brilique を飲むのをやめた場合、心臓発作が再発したり、脳卒中が起こったり、心臓や血管に関係する疾患で死亡する可能性が高まる可能性があります。

このお薬の服用方法について疑問がある場合は、担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

4. 起こり得る副作用

すべてのお薬と同じように、すべての人ではありませんが、このお薬でも副作用が起こることがあります。このお薬で起こり得る副作用は以下の通りです。

Brilique は、血栓の形成に影響するため、ほとんどの副作用は出血に関するものです。出血は、体のどこでも起こり得ます。よく見られる出血があります（内出血及び鼻血）。重度の出血はめったに起こりませんが、起こると生命を脅かす可能性があります。

以下のような症状に気付いた場合は、ただちに医師の診察を受けてください。緊急の治療が必要な場合があります。

- 脳内や頭蓋内の出血は、まれな副作用で、以下のような兆候がみられることがあります。
 - 突然の腕、脚又は顔面のしびれや脱力。特に片側にだけ見られる場合
 - 突然の混乱、発話や他人を理解することが困難となる
 - 突然の歩行障害、平衡感覚や体の協調性の喪失
 - 突然のめまい、又は突然の原因不明の重度の頭痛
- 以下のような出血の兆候
 - 重度又は自分で対処できない出血
 - 予期しない出血又は長時間続く出血
 - 薄赤色、赤色又は褐色の尿
 - 赤色の血を吐血した場合、又は吐物が「コーヒーカス」の様に見える場合
 - 赤色又は黒色の便（タール様）
 - 血の塊を咳とともに吐き出した又は嘔吐した場合
- 失神
 - 脳への血流が突然低下することによる一時的な意識の喪失（よく見られる）

以下のような症状に気付いた場合は、医師と話し合ってください。

- 息切れ感（非常によく見られる）：心疾患や別の原因による可能性もあれば、Brilique の副作用の可能性もあります。Brilique に関連する息切れは概ね軽度で、通常は安静時に生じる予期しない突然の息苦しさを特徴とし、治療開始から数週間以内に現れ、多くの人の場合、

消失します。息切れ感が悪化したり、長く続いたりする場合は、担当医師にお伝えください。治療が必要か、さらに検査が必要かを担当医師が判断します。

その他の起こり得る副作用

非常によくみられる副作用（10人中2人以上にみられる可能性がある）

- 血中尿酸値の増加（検査で確認される）
- 血液障害による出血

よくみられる副作用（10人中1人以下にみられる可能性がある）

- 挫傷
- 頭痛
- ふわふわするめまい、部屋が回転するような感じ
- 下痢又は消化障害
- 吐き気（悪心）
- 便秘
- 発疹
- かゆみ
- 関節の重度の痛み及び腫れ（これらは痛風の兆候です）
- 頭がふらふら又はくらくらする、視界がぼやける（これらは低血圧の兆候です）
- 鼻血
- 手術や切り傷（ひげそり時等）又は創傷後の通常以上の出血
- 胃の内壁（潰瘍）からの出血
- 歯茎からの出血

あまりみられない副作用（100人中1人以下にみられる可能性がある）

- アレルギー反応（発疹、かゆみ、又は顔面や唇/舌の腫れはアレルギー反応の兆候である可能性があります）
- 混乱
- 目の中の血液が原因となった視覚障害
- 通常の（月経）期間よりも多い、又は時期が違う膣出血
- 痛みを伴う腫れを引き起こす関節や筋肉への出血
- 耳の出血
- 内出血。これは、フラフラやクラクラするめまいの原因となることがあります。

副作用の報告方法

副作用がみられた場合は、担当医師又は薬剤師に伝えてください。また、この文書に記載されていない副作用がみられた場合も同様です。また、別紙 V に記載している国の報告システムを利用して副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することで、このお薬の安全性情報の充実に役立ちます。

5. Brilique の保管方法

子供の手の届かないところに保管してください。

ブリスター及び外箱に記載された使用期限（EXP の後の数字）を過ぎたお薬は使用しないでください。使用期限は記載された月の最終日です。

このお薬は特別な保管条件を必要としません。

排水又は家庭ごみとしてお薬を捨てないでください。もう使用しないお薬の捨て方は、薬剤師に尋ねてください。これらは、環境保護に役立ちます。

6. 包装及びその他の情報

Brilique の成分

- 有効成分はチカグレロルです。フィルムコーティング錠 1 錠中にチカグレロル 60 mg を含んでいます。
- その他の成分

核錠: D-マンニトール (E421)、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 タイプ A、ヒドロキシプロピルセルロース (E463)、ステアリン酸マグネシウム (E470b)

フィルムコーティング: ヒプロメロース (E464)、酸化チタン (E171)、マクロゴール 400、黒酸化鉄 (E172) 及び三酸化鉄 (E172)

Brilique の外観と包装単位

フィルムコーティング錠（錠剤）：円形、両凸形、薄赤色のフィルムコーティング錠で、錠剤の片面には「60」及び「T」の刻印が施されています。

Brilique は以下の形態で販売されます。

- 通常のブリスター（太陽・月のマーク付き）、1 箱 60 錠及び 180 錠
- カレンダー付きブリスター（太陽・月のマーク付き）、1 箱 14 錠、56 錠及び 168 錠

上記の包装サイズすべては販売されない可能性があります。

医薬品市販承認取得者と製造者

医薬品市販承認取得者：

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

スウェーデン

製造者：

AstraZeneca AB

Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
スウェーデン

製造者：

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
英国

このお薬の情報については、医薬品市販承認取得者の現地代理人に連絡してください。

België/Belgique/Belgien (ベルギー)

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva (リトアニア)

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България (ブルガリア)

АстраЗенека България ЕООД

Тел .: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg (ルクセンブルク)

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika (チェコ)

AstraZeneca Czech Republic s.r.o

Tel: +420 222 807 111

Magyarország (ハンガリー)

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Danmark (デンマーク)

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Malta (マルタ)

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland (ドイツ)

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

Nederland (オランダ)

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

Eesti (エストニア)

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge (ノルウェー)

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα (ギリシャ)

Österreich (オーストリア)

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España (スペイン)

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France (フランス)

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska (クロアチア)

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland (アイルランド)

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland (アイスランド)

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia (イタリア)

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος (キプロス)

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija (ラトビア)

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska (ポーランド)

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal (ポルトガル)

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România (ルーマニア)

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija (スロヴェニア)

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika (スロバキア共和国)

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland (フィンランド)

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige (スウェーデン)

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (英国)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

この文書の最終改定日：

その他の情報元

このお薬の詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で閲覧できます。

添付文書：患者向け情報

Brilique 90 mg フィルムコーティング錠

チカグレロル

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が含まれているので、このお薬を服用する前に、最後まで注意してお読みください。

- 読み返す必要があるかもしれないので、この添付文書は保管してください。
- なにか疑問がある場合、担当医師又は薬剤師に相談してください。
- 処方されたこのお薬は、あなただけのお薬です。他人にあげたりしないでください。病気の兆候があなたと同じでも、他の人には害となることがあります。
- 副作用がみられた場合は、この添付文書に書かれていない副作用であっても、担当医師又は薬剤師に相談してください。詳しくは4章をご覧ください。

この添付文書の内容

1. Brilique の説明と使用目的について
2. Brilique の使用前に知っておきべきこと
3. Brilique の服用方法
4. 起こり得る副作用
5. Brilique の保管方法
6. 包装及びその他の情報

1. Brilique の説明と使用目的について

Brilique の説明

Brilique にはチカグレロルという有効成分が含まれています。このお薬は、抗血小板薬という種類のお薬です。

Brilique の使用目的

Brilique とアスピリン（他の抗血小板薬）の併用は、成人のみに用いられます。あなたには次の疾患があったことから、Brilique が処方されました。

- 心臓発作
又は
- 不安定狭心症（コントロールが不十分な狭心症、又は胸痛）

Brilique を使用することで、また心臓発作や脳卒中が起こったり、心臓や血管に関係する疾患によって死亡する可能性が低下します。

Brilique の作用と効果

Brilique は「血小板」と呼ばれる細胞に作用します。このとても小さな血液細胞は、血管が切れたり、損傷したときに出来た小さな穴に凝集して止血を助けます。

しかし、血小板は、心臓や脳の罹患血管の中で血栓を作ることがあります。これは、とても危険なことです。その理由は次のとおりです。

- 血栓は血液の供給を完全に止めてしまうことがあります。すると、心臓発作（心筋梗塞）や脳卒中が起こることがあります。
- 血栓は、心臓に向かう血管を部分的に塞ぐことがあります。すると、心臓への血流が減り、断続的な胸の痛み（不安定狭心症）が起こることがあります。

Brilique には、血小板の凝集を抑える働きがあります。これにより、血流を減少させてしまうかもしれない血栓ができる可能性が下がります。

2. Brilique の使用前に知っておきべきこと

以下のいずれかに該当する場合は、**Brilique** を服用しないでください。

- このお薬に含まれるチカグレロルやその他の添加物にアレルギーがある（6 項参照）
- 現在、出血している
- 脳の出血が原因で脳卒中を起こしたことがある
- 重度の肝疾患がある
- 以下のいずれかのお薬を使用している。
 - ケトコナゾール（真菌感染症を治療するお薬）
 - クラリスロマイシン（細菌感染症を治療するお薬）
 - nefazodone（抗うつ薬）
 - リトナビル、アタザナビル（HIV 感染及び AIDS を治療するお薬）

上記のいずれかに該当する場合は、**Brilique** を服用しないでください。確信がない場合は、お薬を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談してください。

警告及び使用上の注意

以下のいずれかに該当する場合は、**Brilique** を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談してください。

- 出血のリスクが高くなっている。
 - 最近、重傷を負った。
 - 最近、手術を受けた（歯の処置を含む。これについては、歯科医にお尋ねください）。
 - 血栓の形成に影響を与えるような状態である。
 - 最近、胃や腸から出血があった（胃潰瘍や結腸「ポリープ」等）。
- **Brilique** 服用中に手術を予定している（歯の処置を含む）。**Brilique** の服用中は出血リスクが高くなります。手術の 7 日前にこのお薬の使用を中止するよう医師から指示があるかもしれません。
- 心拍数が異常に低く（通常、1 分間に 60 未満のことを言います）、まだ心臓の脈を調節する機器（ペースメーカー）を入れていない。
- 喘息又はその他の肺の問題や呼吸困難がある。
- 肝臓を患ったことがある、又は肝臓に影響を与える可能性のある疾患を過去に患ったことがある。
- 血液検査で尿酸が正常値を超えたことがある。

上記のいずれかが該当する場合（又は確信がない場合）、このお薬を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談してください。

小児及び青年での使用

18 歳未満の小児及び青年に対する Brilique の使用は推奨されません。

その他のお薬と Brilique の併用

他のお薬を服用している、最近服用したことがある、服用するかもしれない場合は、担当医師又は薬剤師に伝えてください。Brilique が他のお薬の働きに影響を与えたり、他のお薬が Brilique に影響を与えたりする場合があります。

以下のいずれかのお薬を服用している場合は、担当医師又は薬剤師に伝えてください。

- 1 日 40 mg を超えるシンバスタチン又は lovastatin（高コレステロールを治療するお薬）
- リファンピシン（抗生物質）
- フェニトイン、カルバマゼピン及びフェノバルビタール（発作をコントロールするお薬）
- ジゴキシシン（心不全を治療するお薬）
- シクロスポリン（体の免疫を抑えるお薬）
- キニジン及びジルチアゼム（心拍リズムの異常を治療するお薬）
- β 遮断薬及びベラパミル（高血圧を治療するお薬）

特に以下のいずれかのお薬を服用している場合は、出血のリスクが高くなりますので、担当医師又は薬剤師に伝えてるようにしてください。

- ワーファリン等の「経口抗凝固薬」（「血液希釈剤」とも呼ばれます）。
- イブプロフェン、ナプロキセン等、よく鎮痛薬として使用される非ステロイド性抗炎症薬（略して NSAID）
- パロキセチン、セルトラリン及び citalopram 等の抗うつ薬として使用される選択的セロトニン再取り込み阻害薬（略して SSRI）
- ケトコナゾール（真菌感染症を治療するお薬）、クラリスロマイシン（細菌感染症を治療するお薬）、nefazodone（抗うつ薬）、リトナビル、アタザナビル（HIV 感染及び AIDS を治療するお薬）、cisapride（胸やけを治療するお薬）、麦角アルカロイド類（片頭痛及び頭痛を治療するお薬）

また、担当医師が、ストレプトキナーゼやアルテプラナーゼ等の線維素溶解薬（血栓溶解剤とも呼ばれる）を処方する場合、あなたが Brilique を服用していて出血のリスクが高まっている可能性があることを担当医師に伝えてください。

妊娠及び授乳

妊娠している場合、又は妊娠する可能性がある場合は、Brilique の使用は推奨されません。女性の場合、このお薬を服用する間は、適切な避妊法を使用してください。

授乳中の場合、Brilique を服用する前に担当医師に伝えてください。担当医師が、授乳中に Brilique を服用するベネフィット及びリスクについて、あなたと話し合います。

妊娠中又は授乳中である場合、妊娠しているかもしれないと思う場合、又は子供をもうける計画がある場合は、お薬を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談してください。

自動車の運転及び機械の操作

Brilique は、自動車の運転能力や機械の操作能力に影響を及ぼすことはないと考えられます。もし、このお薬を服用中にめまいや混乱を感じる場合は、自動車の運転や機械の操作は慎重に行ってください。

3. Brilique の服用方法

このお薬は担当医師が指示したとおりに正しく服用してください。確信がない場合は、担当医師又は薬剤師に確認してください。

服用量

- 最初の服用は、2 錠を一度に服用します（負荷投与 180 mg）。通常、初回服用は、病院で行います。
- 2 回目以降は、通常、90 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、担当医師より他の指示がない限り最大 12 カ月服用を継続します。
- 毎日同じ時間帯に服用してください（例えば、朝と晩に 1 錠ずつ）。

Brilique とその他の血栓治療薬との併用

通常、担当医師から、アスピリンを服用するように指示があります。アスピリンは、たくさんの血栓予防薬に含まれている成分です。担当医師がアスピリンの用量についてお話します（通常は、1 日 75～150 mg の間です）。

服用方法

- 食前・食後を問わず服用できます。
- ブリスター上で最後に Brilique を服用した日時を確認できます。太陽のマーク（朝用）と月のマーク（晩用）が描かれています。このマークですでに服用したかどうかを確認できます。

錠剤を飲み込むのが困難な場合

錠剤を飲み込むのが困難な場合は、以下の手順に従い、粉碎した錠剤を水に混ぜて服用することができます。

- 錠剤を細かい粉状に粉碎する
- コップ半量の水に粉碎した粉を入れる
- かき混ぜ、すぐに飲む
- コップにお薬を残さないよう、空のコップにもう一度半量の水を加え、それを飲む。

Brilique を決められた量より多く服用した場合

Brilique を決められた量より多く服用した場合は、すぐに医師に伝えるか、病院に行ってください。お薬の入れ物を一緒に持っていてください。出血のリスクが高まっている可能性があります。

Brilique を飲み忘れた場合

- 1 回分を飲み忘れた場合、いつもどおりに次の分を飲んでください。
- 決して飲み忘れ分を取り返そうとして 2 回分を 1 度に飲まないでください

Brilique を飲むのをやめた場合

医師の指示があるまで Brilique の服用を中止しないでください。医師が処方する間は、定期的にこのお薬を服用してください。Brilique を飲むのをやめた場合、心臓発作が再発したり、脳卒中が起こったり、心臓や血管に関係する疾患で死亡する可能性が高まる可能性があります。

このお薬の服用方法について疑問がある場合は、担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

4. 起こり得る副作用

すべてのお薬と同じように、すべての人ではありませんが、このお薬でも副作用が起こることがあります。このお薬で起こり得る副作用は以下の通りです。

Brilique は、血栓の形成に影響するため、ほとんどの副作用は出血に関係するものです。出血は、体のどこでも起こり得ます。よく見られる出血があります（内出血及び鼻血）。重度の出血はめったに起こりませんが、起こると生命を脅かす可能性があります。

以下のような症状に気付いた場合は、ただちに医師の診察を受けてください。緊急の治療が必要な場合があります。

- 脳内や頭蓋内の出血は、まれな副作用で、以下のような兆候がみられることがあります。
 - 突然の腕、脚又は顔面のしびれや脱力。特に片側にだけ見られる場合
 - 突然の混乱、発話や他人を理解することが困難となる
 - 突然の歩行障害、平衡感覚や体の協調性の喪失
 - 突然のめまい、又は突然の原因不明の重度の頭痛
- 以下のような出血の兆候
 - 重度又は自分で対処できない出血
 - 予期しない出血又は長時間続く出血
 - 薄赤色、赤色又は褐色の尿
 - 赤色の血を吐血した場合、又は吐物が「コーヒーカス」の様に見える場合
 - 赤色又は黒色の便（タール様）
 - 血の塊を咳とともに吐き出した又は嘔吐した場合
- 失神
 - 脳への血流が突然低下することによる一時的な意識の喪失（よく見られる）

以下のような症状に気付いた場合は、医師と話し合ってください。

- 息切れ感（非常によく見られる）：心疾患や別の原因による可能性もあれば、Brilique の副作用の可能性もあります。Brilique に関連する息切れは概ね軽度で、通常は安静時に生じる予期しない突然の息苦しさを特徴とし、治療開始から数週間以内に現れ、多くの人の場合、消失します。息切れ感が悪化したり、長く続いたりする場合は、担当医師にお伝えください。治療が必要か、さらに検査が必要かを担当医師が判断します。

その他の起こり得る副作用

非常によくみられる副作用（10人中2人以上にみられる可能性がある）

- 血中尿酸値の増加（検査で確認される）
- 血液障害による出血

よくみられる副作用（10 人中 1 人以下にみられる可能性がある）

- 挫傷
- 頭痛
- ふわふわするめまい、部屋が回転するような感じ
- 下痢又は消化障害
- 吐き気（悪心）
- 便秘
- 発疹
- かゆみ
- 関節の重度の痛み及び腫れ（これらは痛風の兆候です）
- 頭がふらふら又はくらくらする、視界がぼやける（これらは低血圧の兆候です）
- 鼻血
- 手術や切り傷（ひげそり時等）又は創傷後の通常以上の出血
- 胃の内壁（潰瘍）からの出血
- 歯茎からの出血

あまりみられない副作用（100 人中 1 人以下にみられる可能性がある）

- アレルギー反応（発疹、かゆみ、又は顔面や唇/舌の腫れはアレルギー反応の兆候である可能性があります）
- 混乱
- 目の中の血液が原因となった視覚障害
- 通常の（月経）期間よりも多い、又は時期が違う膣出血
- 痛みを伴う腫れを引き起こす関節や筋肉への出血
- 耳の出血
- 内出血。これは、フラフラやクラクラするめまいの原因となることがあります。

副作用の報告方法

副作用がみられた場合は、担当医師又は薬剤師に伝えてください。また、この文書に記載されていない副作用がみられた場合も同様です。また、別紙 V に記載している国の報告システムを利用して副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することで、このお薬の安全性情報の充実に役立ちます。

5. Brilique の保管方法

子供の手の届かないところに保管してください。

ブリスター及び外箱に記載された使用期限（EXP の後の数字）を過ぎたお薬は使用しないでください。使用期限は記載された月の最終日です。

このお薬は特別な保管条件を必要としません。

排水又は家庭ごみとしてお薬を捨てないでください。もう使用しないお薬の捨て方は、薬剤師に尋ねてください。これらは、環境保護に役立ちます。

6. 包装及びその他の情報

Brilique の成分

- 有効成分はチカグレロルです。フィルムコーティング錠 1 錠中にチカグレロル 90 mg を含んでいます。
- その他の成分

核錠：D-マンニトール（E421）、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 タイプ A、ヒドロキシプロピルセルロース（E463）、ステアリン酸マグネシウム（E470b）

フィルムコーティング：ヒプロメロース（E464）、酸化チタン（E171）、タルク、マクロゴール 400 及び黄色三酸化鉄（E172）

Brilique の外観と包装単位

フィルムコーティング錠（錠剤）：円形、両凸形、黄色のフィルムコーティング錠で、錠剤の片面には「90」及び「T」の刻印が施されています。

Brilique は以下の形態で販売されます。

- 通常のブリスター（太陽・月のマーク付き）、1 箱 60 錠及び 180 錠
- カレンダー付きブリスター（太陽・月のマーク付き）、1 箱 14 錠、56 錠及び 168 錠
- ミシン目付個包装ブリスター、1 箱 100 錠

上記の包装サイズすべては販売されない可能性があります。

医薬品市販承認取得者と製造者

医薬品市販承認取得者：

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
スウェーデン

製造者：

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
スウェーデン

製造者：

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
英国

このお薬の情報については、医薬品市販承認取得者の現地代理人に連絡してください。

België/Belgique/Belgien (ベルギー)

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva (リトアニア)

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България (ブルガリア)

АстраЗенека България ЕООД
Тел .: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg (ルクセンブルク)

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika (チェコ)

AstraZeneca Czech Republic s.r.o
Tel: +420 222 807 111

Magyarország (ハンガリー)

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark (デンマーク)

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta (マルタ)

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland (ドイツ)

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland (オランダ)

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti (エストニア)

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge (ノルウェー)

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα (ギリシャ)

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

Österreich (オーストリア)

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España (スペイン)

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

Polska (ポーランド)

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

France (フランス)

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal (ポルトガル)

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska (クロアチア)

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România (ルーマニア)

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland (アイルランド)

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Tel: +353 1609 7100

Slovenija (スロヴェニア)

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland (アイスランド)

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika (スロバキア共和国)

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia (イタリア)

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland (フィンランド)

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος (キプロス)

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ

Τηλ: +357 22490305

Sverige (スウェーデン)

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija (ラトビア)

United Kingdom (英国)

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

この文書の最終改定日：

その他の情報元

このお薬の詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で閲覧できます。



CDS

Drug Substance BRILINTATM (ticagrelor)

Date [REDACTED]

Supersedes [REDACTED]

Core Data Sheet

BRILINTATM (ticagrelor) 60 mg and 90 mg tablets

Use of this data sheet must conform to the current AstraZeneca IP for “Management of Core Product Information and Market Product Information”

This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object.

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：チカグレロル

版番号：■

1.7 同種同効品一覧表

ブリリント[®]錠 60mg/90mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

目次	頁
目次.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表.....	3

表目次

表 1	同種同効品一覧.....	4

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

1.7.1 同種同効品一覧表

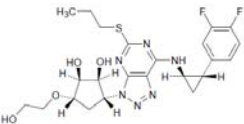
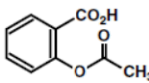
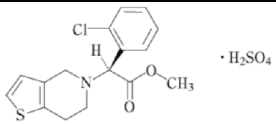
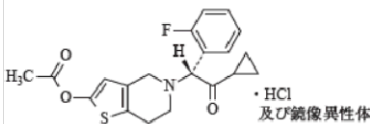
アスピリン（バイアスピリン錠 100 mg）、クロピドグレル硫酸塩（プラビックス錠）、プラスグレール塩酸塩（エフィエント錠）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を、チカグレロルの案とともに表 1に示した。

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

最新の添付文書を参照すること

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
販売名	ブリリント錠 60mg ブリリント錠 90mg	バイアスピリン錠 100 mg	ブラビックス錠 25 mg ブラビックス錠 75 mg	エフィエント錠 2.5mg エフィエント錠 3.75mg エフィエント錠 5mg エフィエント錠 20mg
会社名	アストラゼネカ株式会社	バイエル薬品株式会社	サノフィ株式会社	第一三共株式会社
承認 年月日	—	2000 年 9 月 22 日	2006 年 1 月 23 日	2014 年 3 月 24 日
規制 区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品以外の医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学 構造式				
剤型・ 含量	【剤形】 ・ブリリント錠 60mg 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 ・ブリリント錠 90mg うすい黄色の円形のフィルムコーティング錠 【含量】 ・ブリリント錠 60mg チカグレロル 60mg ・ブリリント錠 90mg チカグレロル 90mg	【剤形】 白色の腸溶錠（フィルムコート錠） 【含量】 1 錠中、日局アスピリン 100 mg 含有	【剤形】 白色～微黄白色・フィルムコーティング錠 【含量】 ・ブラビックス錠 25mg クロピドグレル 25mg （日局クロピドグレル硫酸塩として 32.63mg） ・ブラビックス錠 75 mg クロピドグレル 75mg （日局クロピドグレル硫酸塩として 97.88mg）	【剤形】 ・エフィエント錠 2.5mg 微黄白色・フィルムコーティング錠 ・エフィエント錠 3.75mg 微赤白色・フィルムコーティング錠（楕円形） ・エフィエント錠 5mg 微黄赤色・フィルムコーティング錠（楕円形・割線入） ・エフィエント錠 20mg 微黄赤色・フィルムコーティング錠（楕円形） 【含量】 ・エフィエント錠 2.5mg プラスグレル塩酸塩 2.74mg

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
				(プラスグレルとして 2.5mg) ・エフィエント錠 3.75mg プラスグレル塩酸塩 4.12mg (プラスグレルとして 3.75mg) ・エフィエント錠 5mg プラスグレル塩酸塩 5.49mg (プラスグレルとして 5 mg) ・エフィエント錠 20mg プラスグレル塩酸塩 22mg (プラスグレルとして 20mg)
効能・ 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	● 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制 狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症） 心筋梗塞 虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA），脳梗塞） ● 冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制 ● 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）	○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 ○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 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） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 ○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 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） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
効能・効果に関連する使用上の注意	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） 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。 2. 本剤の使用に際しては、「臨床成績」及び「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。 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 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 60 mL/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	—	○ 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合 PCIが適用予定の虚血性心疾患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。	PCI が適用予定の虚血性心疾患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、以後の投与を控えること。

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
	適切と判断される患者のみに投与すること。 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。 (「臨床成績」の項参照) 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 1 及び 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。			
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 180 mg、2 回目以降の維持用量を 90 mg 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 60 mg を 1 日 2 回経口投与する。	● 狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合 通常、成人にはアスピリンとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により 1 回 300 mg まで増量できる。 ● 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合 急性期有熱期間は、アスピリンとして 1 日体重 1kg あたり 30～50mg を 3 回に分けて経口投与する。解熱後の回復	○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与する。 ○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与す	通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75mg を経口投与する。

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
		期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。 なお、症状に応じて適宜増減する。	る。	
用法・ 用量に 関連す る使用 上の注 意	1. アスピリン（維持用量として81～100mg/日）と併用すること。 2. ステント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。 3. 陳旧性心筋梗塞における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。	(1) 急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療において、抗血小板作用の発現を急ぐ場合には、初回投与時には本剤をすりつぶしたり、かみ砕いて服用すること。〔「臨床成績1.臨床薬理」の項参照〕 (2) 心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行患者の初期治療においては、常用量の数倍を投与することが望ましい。 (3) 原則として川崎病の診断がつき次第、投与を開始することが望ましい。 (4) 川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているため、川崎病の回復期において、本剤を発症後2～3ヵ月間投与し、その後断層心エコー図等の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。冠動脈瘤を形成した症例では、冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい。 (5) 川崎病の治療において、低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため、適宜、血小板凝	空腹時の投与は避けることが望ましい（国内第Ⅰ相臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。 ○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合 出血を増強するおそれがあるため、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg1日1回から投与すること。〔「1. 慎重投与」の項参照〕 ○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合 1. アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。 2. ステント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。 3. PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）は必須ではない。	1. アスピリン（81～100mg/日、なお初回負荷投与では324mgまで）と併用すること。 2. ステント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。 3. PCI施行前に本剤3.75mgを5日間程度投与されている場合、初回負荷投与（投与開始日に20mgを投与すること）は必須ではない。（本剤による血小板凝集抑制作用は5日間で定常状態に達することが想定される。） 4. 空腹時の投与は避けることが望ましい（初回負荷投与を除く）。（「薬物動態」、「臨床成績」の項参照）

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
		集能の測定等を考慮すること。		
禁忌	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. 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。〕 3. 中等度又は重度の肝障害のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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、サキナビル、リトナビル、テラプレビル、インジナビル、コビシスタットを含む薬剤）を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 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（「相互作用」の項参照）	(1) 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 消化性潰瘍のある患者〔プロスタグランジン合成抑制作用により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。（ただし、「1. 慎重投与」の項参照）〕 (3) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。〕 (4) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。〕 (5) 出産予定日 12 週以内の妊婦〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (6) 低出生体重児、新生児又は乳児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕	1. 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）〔出血を助長するおそれがある。〕 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）〔出血を助長するおそれがある。〕 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	—	—	—	—
使用上	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
の注意	すること) (1) 次の患者においては出血の危険性が高いため、本剤を使用する際には、慎重に投与すること。 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） 2) 出血の危険性を高めるおそれがある他の薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤、抗凝固剤、血栓溶解剤等）を併用している患者（「相互作用」の項参照） 3) 腎機能障害患者〔臨床試験において、クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満の患者で出血リスクが増加する傾向がみとめられたとの報告がある。〕 4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 5) 高血圧が持続している患者（「重要な基本的注意」の項参照） 6) 低体重の患者 7) 脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 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）（「重要な基本的注意」の項参照）	すること) (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕 (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (3) 出血傾向の素因のある患者〔出血を増強させるおそれがある。〕 (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (6) 気管支喘息のある患者〔気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。〕 (7) アルコールを常飲している患者〔アルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。（「3. 相互作用」の項参照）〕 (8) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕 (9) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可	すること) (1) 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので慎重に投与すること。なお、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合は、50mg1 日 1 回投与などを考慮すること。 1) 出血傾向及びその素因のある患者 2) 重篤な肝障害のある患者 3) 重篤な腎障害のある患者 4) 高血圧が持続している患者 5) 高齢者 6) 低体重の患者 (2) 他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者	与すること) (1) 出血傾向及びその素因のある患者（頭蓋内出血の既往のある患者）〔出血を生じるおそれがある。〕 (2) 高度の肝機能障害のある患者〔凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。〕 (3) 高度の腎機能障害のある患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕 (4) 高血圧が持続している患者（「重要な基本的注意」の項参照） (5) 高齢者〔出血の危険性が増大するおそれがある（「高齢者への投与」の項参照）。〕 (6) 低体重の患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。なお、体重 50kg 以下の患者では、年齢、腎機能等の他の出血リスク因子及び血栓性イベントの発現リスクを評価した上で、必要に応じて維持用量 1 日 1 回 2.5mg への減量も考慮すること（「臨床成績」の項参照）。〕 (7) 脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者〔海外臨床試験で、初回負荷用量 60mg、維持用量 10mg/日投与でアスピリンと併用

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
	(3) β 遮断薬を投与中の患者〔徐脈が発現する可能性がある。〕 (4) COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する患者〔呼吸困難が発現する可能性がある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (5) 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。〕	能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (10) 小児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕 (11) 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前 1 週間以内の患者〔手術、心臓カテーテル検査又は抜歯時の失血を増加させるおそれがある。〕 (12) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者〔ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。〕		した場合に、出血の危険性が増大したとの報告がある。〕 注）本剤の承認用量は初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日である。 (8) 他のチエノピリジン系薬剤（クロピドグレル等）に対し過敏症の既往歴のある患者〔本剤投与後に血管浮腫を含む過敏症の発現が報告されている。〕
	2. 重要な基本的注意 (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	2. 重要な基本的注意 (1) サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤を 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を	2. 重要な基本的注意 (1) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。〔「4. 副作用」の項参照〕 (2) 虚血性心疾患を対象として本剤を適用するにあたっては、ローディング	2. 重要な基本的注意 (1) 初回負荷投与及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。 (2) 冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、本剤の血小板凝集抑制作用による出血のリスクが高まるので、穿刺部位等からの出血に十分注意すること。〔非 ST 上昇心筋梗塞患者を対象

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
	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。 (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。（「副作用」の項参照） (3) 脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者では、出血のリスクが特に高まる可能性があるため、本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。〔陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国際共同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。〕 (4) 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。 (5) アスピリン及び本剤にさらに経口抗凝固剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。 (6) 高血圧が持続する患者への投与は	十分に観察すること。 〔ライ症候群：小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST（GOT）・ALT（GPT）・LDH・CK（CPK）の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。〕 (2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。〔「3. 相互作用」の項参照〕 (3) 川崎病の急性期に対して投与する場合には、適宜、肝機能検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。 (4) 川崎病患者（川崎病による心血管後遺症を含む）に対して長期投与する場合には、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ず	ドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。 〔【臨床成績】の項参照〕 (3) 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、14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出来ない場合は重大な出血の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。〔【臨床成績】、【薬効薬理】の項参照〕 (4) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。〔「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」の項参照〕 (5) 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重	とした海外臨床試験（ACCOAST 試験において、初回負荷用量 60mg を PCI 施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前（平均約 4 時間前）に 30mg 及び PCI 施行時に 30mg と分割投与した場合に、さらなる有効性は認められず PCI 施行に関連した重大な出血リスクが増大したとの報告がある。〕 注）本剤の承認用量は初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日である。 (3) 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、14 日以上前に投与を中止することが望ましい（「臨床成績」の項参照）。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の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。 (4) 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。 (5) 経口抗凝固剤、アスピリン及び本

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
	慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。 (7) 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。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。〔洞不全等の徐脈が発現する可能性がある。〕 (8) COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患やうつ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。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。また、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。（「副作用」の項参照） (9) 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。 (10) 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	ること。	大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので、併用する場合は十分注意すること。 (6) 出血の危険性及び血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。〔「4. 副作用」の項参照〕 (7) 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長、第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTTの延長等が認められた場合には、出血の有無にかかわらず、後天性血友病の可能性を考慮し、専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。〔「4. 副作用」の項参照〕 (8) 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。〔【薬効薬理】の項参照〕	剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。 (6) 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には、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること（「副作用」の項参照）。 (7) 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指導すること。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指導すること。 (8) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること（「副作用」の項参照）。

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩																																						
	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。																																									
	3. 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（ <i>in vivo</i> ）。また P-糖蛋白質の基質であり、阻害剤でもある。 併用禁忌（併用しないこと）	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 本剤は、主にCYP2C19により活性代謝物に代謝され、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4等も活性代謝物の生成に寄与する。また、本剤のグルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。〔【 薬物動態 】の項参照〕 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）																																						
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td rowspan="2">抗凝固剤</td><td>クマリン系抗凝固剤ワルファリンカリウム</td><td>クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。</td><td>本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。</td></tr><tr><td>血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイド ナトリウム第Xa因子阻害剤</td><td>これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分にを行い、注意すること。</td><td>本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤	クマリン系抗凝固剤ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。	血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイド ナトリウム第Xa因子阻害剤	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分にを行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td rowspan="2">抗凝固剤</td><td>クマリン系抗凝固剤ワルファリンカリウム</td><td>クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。</td><td>本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。</td></tr><tr><td>血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイド ナトリウム第Xa因子阻害剤</td><td>これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分にを行い、注意すること。</td><td>本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤	クマリン系抗凝固剤ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。	血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイド ナトリウム第Xa因子阻害剤	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分にを行い、注意すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）</td><td>本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。</td><td>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消化管出血を助長すると考えられている。</td></tr><tr><td>抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキ</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	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消化管出血を助長すると考えられている。	抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキ	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。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗凝固剤 ワルファリン、ヘパリン、エドキサバン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等</td><td>これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。</td><td>相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。</td></tr><tr><td>非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン、ナプロキセン等</td><td></td><td></td></tr></table>	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、エドキサバン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。	非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン、ナプロキセン等		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																							
	抗凝固剤	クマリン系抗凝固剤ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。																																						
		血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイド ナトリウム第Xa因子阻害剤	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分にを行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。																																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																								
抗凝固剤	クマリン系抗凝固剤ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。																																							
	血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイド ナトリウム第Xa因子阻害剤	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分にを行い、注意すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。																																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																								
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	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消化管出血を助長すると考えられている。																																								
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキ	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。																																								
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、エドキサバン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。																																								
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン、ナプロキセン等																																										

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル			アスピリン			クロピドグレル硫酸塩			プラスグレル塩酸塩
	リトナビル ノービア等 テラプレビル テラビック インジナビル クリキシバン コビシス タットを含む薬剤 スタリビルド等			リバー ロキサ バン等 抗トロ ンビン 剤 ダビガ トラン エテキ シラー トメタ ンスル ホン酸 塩等 トロン ボモデ ュリン アルフ ア等	と、		ナーゼ、 アルテプ ラーゼ 等)			
	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 イン カルバマ ゼピン テグレト ール フェノバ ルピター ール フェノバ ール等 フェニト イン	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。（「薬物動態」の項参照）	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る。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール クロピドグレル硫酸塩 トロンボキサン合成阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジン	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分にを行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。	薬物代謝酵素 (CYP2C19)を阻害する薬剤オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。	
							選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) (フルボキサミン マレイン酸塩、塩酸セルトラリン 等)	出血を助長するおそれがある。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。	
							薬物代謝酵素 (CYP2C8)の基質となる薬剤 レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、レバグリニドの血中濃度が増加すると考えられる。 [【薬物動態】の項参照]	

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル			アスピリン			クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
	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			ンE ₁ 製剤、 E ₁ 及びI ₂ 誘 導体制剤 ベラプロ ストナト リウム等 サルボグ レラート 塩酸塩 イコサペ ント酸エ チル等				
	併用注意（併用に注意すること）			血栓溶解剤 ウロキナー ゼ t-PA製剤等				
	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険 因子	糖尿病用剤 ヒトインス リン トルブタミ ド等	糖尿病用 剤の作用 を増強 し、低血 糖を起こ すことが あるの で、糖尿 病用剤を 減量する など慎重 に投与す ること。	本剤（高 用量投与 時）は血 漿蛋白に 結合した 糖尿病用 剤と置換 し、遊離 させる。 また、本 剤は大量 で血糖降 下作用を 有する。		
	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 ルテブラ 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。	メトトレキ サート	メトトレ キサートの 副作用 （骨髄抑 制、肝・ 腎・消化 器障害 等）が増 強される	本剤（高 用量投与 時）は血 漿蛋白に 結合した メトトレ キサート と置換 し、遊離		
	CYP3A阻 害剤 ジルチア ゼム ベラパミ ル フルコナ	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 がある。	CYP3Aを 阻害するこ とにより、 本剤の代謝 が阻害され る。					

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル			アスピリン			クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
	ゾール等	(「薬物動態」の項参照)			ことがある。	させる。 また、本剤はメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。		
	CYP3A誘導剤 エファビレンツ モダフィニル等	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る。 (「薬物動態」の項参照)	CYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が亢進される。					
	シンバスタチン	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。 (「薬物動態」の項参照)	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る。	バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	本剤（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。		
	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-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る。 (「薬物動態」の項参照)	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る。	フェニトイン	総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	本剤（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。		
	ジゴキシン	本剤とジゴキシンを併用したと	本剤がP-糖蛋白質を阻害すること	副腎皮質ホルモン剤	本剤（高用量投与時）	機序は不明。		

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル			アスピリン			クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
		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しい。 （「薬物動態」の項参照）	により、ジゴキシンの排出が阻害される。	ベタメタゾン プレドニゾン メチルプレドニゾン 等	との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。			
				リチウム製剤	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	本剤（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられる。		
				チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告	本剤は腎のプロスタグランジンの合成を抑		

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン			クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
		ループ利尿剤 フロセミド	されている。	制して、 水、塩類 の体内貯 留が生 じ、利尿 剤の水、 塩類排泄 作用に拮 抗するた めと考え られる。		
		β遮断剤 プロプラ ノロール 塩酸塩 ビンドロ ール等 ACE阻害 剤 エナラプ リルマレ イン酸塩 等	これらの 薬剤の作 用を減弱 させるこ とが報告 されてい る。	本剤は血 管拡張作 用を有す る腎プロ スタグラ ンジンの 生合成、 遊離を抑 制し、血 圧を上昇 させるこ とが考え られる。		
		ニトログ リセリン 製剤	ニトログ リセリン の作用を 減弱させ ることが ある。	本剤はプ ロスタグ ランジンの生合成 を抑制す ることにより、冠 動脈を収 縮させ、 ニトログ		

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン			クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
				リセリン の作用を 減弱させ ることが 考えられ る.		
		尿酸排泄 促進剤 プロベネ シド ベンズブ ロマロン	これらの 薬剤の作 用を減弱 させるこ とがあ る.	本剤（高 用量投与 時）はこ れらの薬 剤の尿酸 排泄に拮 抗する.		
		非ステロ イド性解 熱鎮痛消 炎剤 インドメ タシン ジクロフ ェナクナ トリウム 等	出血及び 腎機能の 低下を起 こすこと がある.	機序は不 明.		
		イブプロ フェン ナプロキ セン	本剤の血 小板凝集 抑制作用 を減弱す るとの報 告があ る.	血小板の シクロオ キシゲナ ーゼ-1 （COX- 1）と本 剤の結合 を阻害す るためと 考えられ る.		

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン			クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
		炭酸脱水 酵素阻害 剤 アセタゾ ラミド等	アセタゾ ラミドの 副作用を 増強し、 嗜眠、錯 乱等の中 枢神経系 症状、代 謝性アシ ドーシス 等を起こ すことが 報告され ている。	本剤は血 漿蛋白に 結合した アセタゾ ラミドと 置換し、 遊離させ る。		
		ドネペジ ル塩酸塩	消化性潰 瘍を起こ すことが ある。	コリン系 が賦活さ れ胃酸分 泌が促進 される。		
		タクロリ ムス水和 物、シク ロスポリ ン	腎障害が 発現する ことがあ る。	腎障害の 副作用が 相互に増 強され ると考えら れる。		
		ザフィル ルカスト	ザフィル ルカスト の血漿中 濃度が上 昇するこ とがあ る。	機序不 明。		
		プロスタ グランジ ンD ₂	ヒト血漿 蛋白結合 に対する	これら薬 剤が本剤 と血漿蛋		

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン			クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
		， トロン ボキサン A ₂ 受容体 拮抗剤 ラマトロ バン， セ ラトロダ スト	相互作用 の検討 （ <i>in</i> <i>vitro</i> ）に おいて， 本剤によ りこれら の薬剤の 非結合型 分率が上 昇すること がある．	白結合部 位で置換 し，遊離 型血中濃 度が上昇 すると考 えられる．		
		選択的セ ロトニン 再取り込 み阻害剤 （SSRI） フルボキ サミンマ レイン酸 塩 塩酸セル トラリン 等	皮膚の異 常出血 （斑状出 血，紫斑 等），出 血症状 （胃腸出 血等）が 報告され ている．	SSRIの投 与により 血小板凝 集が阻害 され，本 剤との併 用により 出血傾向 が増強す ると考え られる．		
		アルコー ル	消化管出 血が増強 されるお それがあ る．	アルコー ルによる 胃粘膜障 害と本剤 のプロス タグラン ジン合成 阻害作用 により， 相加的に		

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン			クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
				消化管出血が増強 すると考 えられ る。		
	4. 副作用 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 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％）	4. 副作用 (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) ショック、アナフィラキシー： ショックやアナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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し、適切な処置を行うこと。 2) 出血：脳出血等の頭蓋内出血： 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）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等： 肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候			4. 副作用 副作用発生状況の概要 ○国内臨床試験（基礎治療としてアスピリンを使用しない場合） 2,268 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 29.1％（660 例）で、主な症状は、皮下出血 2.0％（46 例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT（GPT）上昇 5.1％（115 例）、γ-GTP 上昇 4.6％（104 例）、AST（GOT）上昇 4.1％（93 例）等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 1.9％（44 例）、白血球減少 1.7％（39 例）等の血液障害であった。（効能追加承認時） ○国内臨床試験（基礎治療としてアスピリンを使用した場合） 1,243 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 35.6％（443 例）で、主な症状は、皮下出血 5.7％（71 例）等の出血傾向であった。 主な臨床検査値異常は ALT（GPT）上昇 7.9％（98 例）、AST（GOT）上昇 5.6％（69 例）、γ-GTP 上昇 5.1％（64	4. 副作用 国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例 1,055 例中 487 例（46.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、皮下出血 109 例（10.3％）、鼻出血 72 例（6.8％）、血尿 58 例（5.5％）、血管穿刺部位血腫 44 例（4.2％）及び皮下血腫 41 例（3.9％）等であった〔承認時〕 (1) 重大な副作用 1) 出血： 頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、消化管出血、心嚢内出血等の出血（1.2％）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し、適切な処置を行うこと。 2) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明[※]）： TTP（初期症状：倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破砕赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等）が認められた場合には、直ちに投

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩									
	であった。（申請時） 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 13,946 例（60mg 及び 90mg 投与群の合算）中 5,132 例（36.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、呼吸困難 1,422 例（10.2%）、内出血発生の増加傾向 800 例（5.7%）、鼻出血 757 例（5.4%）、挫傷 541 例（3.9%）、特発性血腫 436 例（3.1%）であった。日本人患者では 598 例（60mg 及び 90mg 投与群の合算）中 288 例（48.2%）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 85 例（14.2%）、挫傷 56 例（9.4%）、鼻出血 56 例（9.4%）であった。（申請時） (1) 重大な副作用 1) 出血（頭蓋内出血、消化器系出血等）：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、2.2%）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	群），剥脱性皮膚炎：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血，血小板減少，白血球減少：再生不良性貧血，血小板減少，白血球減少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し，適切な処置を行うこと。 5) 喘息発作：喘息発作を誘発することがある。 6) 肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸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。 7) 消化性潰瘍，小腸・大腸潰瘍：下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また，消化管出血，腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍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し，適切な処置を行うこと。	例）等の肝機能障害、好中球減少 0.9%（11 例）等の血液障害であった。（効能追加承認時） ○使用成績調査及び特定使用成績調査、製造販売後臨床試験 13,078 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 13.1%（1,710 例）で、主な症状は肝機能障害 1.7%（225 例）、貧血 0.8%（103 例）、発疹 0.8%（101 例）、胃腸出血 0.5%（65 例）等であった。主な臨床検査値異常は γ-GTP 上昇 0.9%（113 例）、ALT（GPT）上昇 0.8%（103 例）、AST（GOT）上昇 0.5%（67 例）等であった。（虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の再審査終了時） 海外においては、17,500 例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用（頻度 1%以上）は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。 (1) 重大な副作用 1) 出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）〔脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）等〕…	与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。 3) 過敏症（頻度不明^注）：血管浮腫を含む過敏症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し、適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用（類薬） 他の抗血小板剤で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 1) 肝機能障害、黄疸 2) 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症 (3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>0.1～1%未満</td></tr><tr><td>血液</td><td>貧血</td><td>血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少</td></tr><tr><td>出血傾向</td><td>皮下出血（10.3%）、鼻出血、血</td><td>喀血、胃腸出血、網膜出血、出血、上</td></tr></table>		1%以上	0.1～1%未満	血液	貧血	血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少	出血傾向	皮下出血（10.3%）、鼻出血、血	喀血、胃腸出血、網膜出血、出血、上
	1%以上	0.1～1%未満											
血液	貧血	血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少											
出血傾向	皮下出血（10.3%）、鼻出血、血	喀血、胃腸出血、網膜出血、出血、上											

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル					アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩				
	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し、適切な処置を行うこと。 ※：海外の市販後においてみられた副作用のため頻度不明					(2) その他の副作用 本剤の効能・効果、用法・用量での副作用頻度が明確となる国内での調査を実施していないので、解熱鎮痛消炎剤として使用されているアスピリン製剤による副作用頻度等に基づいて記載した。		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）、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 〔吐血（頻度不明 ^{注1} ））、下血、胃腸出血、眼底出血（いずれも1%未満）、関節血腫（0.1%未満）等〕…吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血（頻度不明 ^{注1} ）等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 胃・十二指腸潰瘍（頻度不明 ^{注1} ）…出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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。 3) 肝機能障害、黄疸…ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、AST（GOT） 上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明 ^{注1} ）、肝炎（頻度不明 ^{注1} ）等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、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。 4) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）		尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血		部消化管出血、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、紫斑、硝子体出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、点状出血、血管偽動脈瘤
	(2) その他の副作用							肝臓		肝機能障害	γ-GTP 上昇、ALP 上昇、ALT（GPT） 上昇、AST（GOT） 上昇	
						消化器		腎臓			腎機能障害	
						過敏症 ^{注1}		精神神経系			浮動性めまい	
						血液 ^{注2}		消化器			下痢、便秘、悪心・嘔吐、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部不快感、胃炎	
出血傾向	皮下出血	内出血発生の増加傾向、鼻出血、挫	出血傾向、処置後出血、皮膚出血、	眼内出血、硝子体出血、腫瘍出血、				過敏症 ^{注1} その他	発疹	紅斑	尿酸上昇、末梢性浮腫、背部痛、血管穿刺部位腫脹、血中甲状腺刺激ホルモン増加、狭心症	

注）海外において認められている副作用

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル						アスピリン				クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
			傷、注射部位出血、突発性の血腫、外傷性出血、血尿、咯血	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	後腹膜出血、血精液症、膀胱出血				(出血時間延長)		(頻度不明^{注1)}) …TTP があらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTP の初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。 5) 間質性肺炎（0.1%未満）、好酸球性肺炎（頻度不明^{注1)}) …間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6) 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明^{注1)}) …血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症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し、適切な処置を行うこと。	用のため頻度不明。
							皮膚	掻痒、皮疹、膨疹、発汗				
							精神神経系 ^{注3)}	めまい、興奮	頭痛			
							肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇				
							腎臓			腎障害		
							循環器	血圧低下、血管炎	心窩部痛			
							呼吸器	気管支炎	鼻炎			
	皮膚			そう痒症		発疹※	感覚器	角膜炎、結膜炎	耳鳴、難聴			

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル						アスピリン				クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩	
	呼吸器	呼吸困難					その他 ^{注4} ）	過呼吸，代謝性アシドーシス	倦怠感	低血糖	7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis :TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明 ^{注1} ）…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症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し、適切な処置を行うこと。 8) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明 ^{注1} ）…初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 9) 後天性血友病（頻度不明 ^{注1} ）…後天性血友病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		
	消化器			悪心、下痢			注 1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注 2) 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注 3) 症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。 注 4) 減量又は投与を中止すること（血中濃度が著しく上昇していることが考えられる）。 なお、本剤の抗血小板剤としての海外市販後調査では、調査症例数 2,739 例中副作用発現症例数は 73 例（副作用発現件数は 87 件）で、副作用発現率は 2.67%であった。副作用の器官別分類の内訳では、消化管障害（胃炎，消化管出血，潰瘍等）が最も多く 2.81%で，出血・凝血障害（血腫，網膜出血等）0.15%，過敏症（発疹）0.07%，精神神経系障害（めまい）及び血液障害（貧血）はいずれも 0.04%であった。						
	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								

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスゲレル塩酸塩												
	*：海外の市販後においてみられた副作用のため頻度不明 「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。		れた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）… 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th colspan="3">副作用発現頻度</th></tr><tr><th></th><th>0.1～5%未満^{注2)}</th><th>0.1%未満^{注2)}</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr><tr><td>血液</td><td>皮下出血、貧血、紫斑（病）、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置</td><td>月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少</td><td>血清病</td></tr></table>		副作用発現頻度				0.1～5%未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}	血液	皮下出血、貧血、紫斑（病）、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置	月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病	
	副作用発現頻度															
	0.1～5%未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}													
血液	皮下出血、貧血、紫斑（病）、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置	月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病													

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩				プラスゲレル塩酸塩
				後出血、 ヘモグロ ビン減 少、赤血 球減少、 ヘマトク リット減 少、白血 球減少、 好中球減 少、好酸 球増多			
			肝臓	Al-P上 昇、LDH 上昇、血 清ビリル ビン上昇	胆嚢炎、 胆石症、 黄疸		
			消化 器	消化器不 快感、胃 腸炎、口 内炎、腹 痛、嘔 気、下 痢、食欲 不振、便 秘、食道 炎、嘔吐	腹部膨 満、消 化不 良、口 渴、耳 下腺 痛、歯 肉 (齦) 炎、歯 肉腫 脹、唾 液分泌 過多、 粘膜出 血、腸 管虚血	大腸炎 (潰瘍性 大腸炎、 リンパ球 性大腸 炎)、憩 炎	
			代謝 異常	中性脂肪 上昇、 CK(CPK)	血糖上 昇、K下 降、血中		

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩				プラスグレル塩酸塩
				上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K上昇、アルブミン低下	尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl下降、Na上昇、Na下降		
			過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫	アナフィラキシー、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣	
			皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮疹、扁平苔癬	
			感覚器		眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常		
			精神神経系	頭痛、高血圧、めまい	しびれ、筋骨格硬直（肩こり、手指硬直）、意識障害、不眠症、意識喪失、音声変調、		

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩				プラスグレレル塩酸塩
					低血圧、 てんか ん、眠 気、皮膚 感覚過 敏、流 涙、気分 変動		
			循環 器	浮腫、頻 脈、不整 脈	動悸、心 電図異 常、胸 痛、脈拍 数低下、 徐脈	血管炎	
			腎臓	BUN上 昇、血中 クレアチ ニン上 昇、尿蛋 白増加、 血尿、尿 沈渣異 常、尿糖 陽性、腎 機能障害	急性腎不 全、尿 閉、頻 尿、尿路 感染	糸球体症	
			呼吸 器		咳、気管 支肺炎、 胸水、痰		
			その 他	ほてり、 関節炎、 発熱、異 常感（浮 遊感、気 分不良）	多発性筋 炎、滑液 包炎、男 性乳房 痛、乳汁 分泌過 多、乳腺 炎、倦怠 感、腰	筋痛、関 節痛、女 性化乳房	

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩				プラスグレル塩酸塩
					痛、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP上昇		
			注 1) 海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため頻度不明。 注 2) 効能追加承認時までの国内臨床試験結果。				
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察し、慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。				5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。 [妊婦における使用経験は限られている。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	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 出産予定日 12 週以内の妊婦には投与しないこと。[妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]				6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
	（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（90 mg 1 日 2 回投与）したときの血漿中濃度との比較による (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕	死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。] (2) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔動物実験（ラット）で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。] (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。]		〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。]
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤である本剤の嚥下が不能であることから、投与しないこと。 (2) 幼児には本剤の嚥下が可能なことを確認して、慎重に投与すること。 (3) 小児等では、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。]	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
		慎重に投与すること。川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので、適宜、肝機能検査を行い、注意すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕 (4) 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕 (5) 本剤投与中の 15 歳未満の川崎病の患者が水痘、インフルエンザを発症した場合には、投与を中断することを原則とするが、やむを得ず投与を継続する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕		
	8. 過量投与 本剤の過量投与における特異的な解毒薬はなく、チカグレロル及びその主代謝物である AR-C124910XX は蛋白結合率が高いため、血液透析は有用な除去法ではないと考えられる。 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	8. 過量投与 徴候と症状：耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。〔「薬物動態」の項参照〕 処 置：催吐、胃洗浄、活性炭投与（ただし、催吐及び胃洗浄後）、輸液	8. 過量投与 本剤の過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を行うこと。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。	8. 過量投与 本剤の過量投与により出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を行うこと。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
	トをもたらす可能性は低いと考えられる。 本剤の過量投与により、出血時間延長及び出血が生じるおそれがある。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、過量投与した場合には、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。	注入によるアシドーシス是正，アルカリ尿促進（ただし，腎機能が正常の場合），血液透析，腹膜透析を必要に応じて行う。		
	9. 適用上の注意 薬剤交付時： 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報告されている。]	9. 適用上の注意 (1) 服用時： 1) 本剤は腸溶錠であるので、急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療に用いる場合以外は、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままに服用させること。 2) 本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい。 (2) 薬剤交付時：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報告されている。]	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
—		10. その他の注意	10. その他の注意	10. その他の注意

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスグレル塩酸塩
		(1) <i>In vitro</i> の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブジン）のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。 (2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。	(1) 国内で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の最大血小板凝集能（5μM ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %) は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、43.67$\pm$6.82、47.17$\pm$5.71、54.11$\pm$4.34 であり、その後 6 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の MAI (%) は、それぞれ 32.87$\pm$5.10、39.41$\pm$6.34、47.48$\pm$3.60 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。 〔【薬物動態】の項参照〕 (2) 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験及び複数の観察研究において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。	マウスに 2 年間経口投与した試験で、雄マウスの 300mg/kg/日以上、雌マウスの 100mg/kg/日以上の投与群で、肝腫瘍の発現増加が認められている。一方、ラットに 2 年間経口投与した試験では腫瘍の発生は認められていない。
作成 年月日	2016 年 8 月	2014 年 1 月	2016 年 7 月	2016 年 5 月
再審査 再評価	—	—	2015 年 9 月	—

1.7 同種同効品一覧表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 同種同効品一覧

一般的 名称	チカグレロル	アスピリン	クロピドグレル硫酸塩	プラスゲレル塩酸塩
年月日				
備考	—	陳旧性心筋梗塞を対象とした PEGASUS 試験（D5132C00001）における比較対照群はプラセボ・アスピリン併用群であった。	急性冠症候群を対象とした PLATO 試験（D5130C5262）及びアジア共同第Ⅲ相試験（D5130C00027）の比較対照群はクロピドグレル・アスピリン併用群であった。	—

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：チカグレロル

版番号：■

1.8 添付文書（案）

ブリリント[®]錠 60 mg/90 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能・効果（案）.....	4
1.8.1.2 設定根拠.....	4
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）.....	4
陳旧性心筋梗塞.....	5
1.8.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）.....	6
1.8.2.2 設定根拠.....	7
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）.....	7
陳旧性心筋梗塞.....	7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.3.1 用法・用量（案）.....	8
1.8.3.2 設定根拠.....	8
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）.....	8
陳旧性心筋梗塞.....	10
1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	11
1.8.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）.....	11
1.8.4.2 設定根拠.....	11
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	12
1.8.6 参考文献.....	21
1.8.7 添付文書（案）.....	21

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADP	Adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
ACC	American College of Cardiology：米国心臓病学会
AHA	American Heart Association：米国心臓協会
BMS	Bare metal stent：ベアメタルステント
CABG	Coronary artery by-pass grafting：冠動脈バイパス術
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
DES	Drug eluting stents：薬剤溶出性ステント
IPA	Inhibition of platelet aggregation：血小板凝集阻害（能）
PCI	Percutaneous coronary intervention：経皮的冠動脈形成術

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

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

1.8.1.2 設定根拠

チカグレロルは、血小板アデノシン二リン酸（ADP）受容体（P2Y₁₂ 受容体）を介して作用する新規の抗血小板薬であり、ADP 誘発性の血小板の活性化及び凝集を効果的に阻害する。2010 年 12 月に欧州、2011 年 7 月には米国において、BriliqueTM 及び BrilintaTM の販売名にて急性冠症候群患者における血栓性イベントの抑制での承認を取得した。現在までに、世界 100 カ国以上で承認を取得している。また、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の抑制の追加効能取得のため欧州、米国含む海外で申請し、2015 年 9 月に米国において、2016 年 2 月に欧州において承認されている。

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）

チカグレロルの海外における製造販売承認の根拠となった、PLATO 試験（試験 D5130C05262）は、海外 43 カ国で急性冠症候群患者 18624 例を無作為割付し、実施した多施設共同国際第Ⅲ相試験であり、この試験において、有効性の主要評価項目である、急性冠症候群発症後の心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中から成る複合エンドポイントとしての血栓性イベントの発生抑制に関して、チカグレロル 90mg1 日 2 回投与はクロピドグレル 75mg1 日 1 回投与より優れており、かつ、Major bleeding を増加させることもないことが明らかになった。PLATO 試験では、アジアコホート及び侵襲的治療予定例のサブグループを含め、人口統計学的特性、急性冠症候群の病態（ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞、又は不安定狭心症）、及び予定される治療方針（経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、冠動脈バイパス術（CABG）、又は内科的治療）にかかわらず、急性冠症候群発生後の心血管性イベントの発生を抑制した。

今回、日本における医薬品製造販売承認申請を行うため、第Ⅲ相国際共同試験である PLATO 試験に加えて、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相試験（試験 D5130C00065）、及びアジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）を実施した。アジア共同第Ⅲ相試験のデザインは、対象患者を「PCI が予定される」急性冠症候群患者としたことを除いては、PLATO 試験とほぼ同じであった。日本の実医療においては、ほとんどの急性冠症候群患者

に PCI が選択され（Ogawa and Kojima 2009, Kasanuki et al 2005）。また、国内の臨床現場では内科的治療予定例でのアスピリンとチエノピリジン系薬剤との 2 剤併用抗血小板療法は標準治療とされていないこと（JCS2009）及びクロピドグレルの適応症も PCI 適用予定例に限られていることを鑑み、アジア共同第Ⅲ相試験の対象患者は PCI が予定される急性冠症候群患者とした。

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 75mg1 日 1 回投与群と比較してチカグレロル 90mg1 日 2 回投与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としてのエンドポイントのハザード比は PLATO 試験の国別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ており、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、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における同様の事後エンドポイントによる結果と一貫していた。また、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 90mg1 日 2 回投与群とクロピドグレル 75mg1 日 1 回投与群の間で顕著な差は認められなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験においても、人口統計学的特性によるサブグループ解析を行ったが、日本人患者においても試験結果に影響を与えたと考えられる明らかな因子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Ⅱ相試験の安全性データを総合的に検討した結果、チカグレロル 90mg1 日 2 回投与は 12 カ月までの長期投与における安全性が確認されており、急性冠症候群患者の死亡率を大きく高めることはなく、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 75mg1 日 1 回投与と大きく異なることが確認された。

以上より、チカグレロル 90mg1 日 2 回投与は、PCI が予定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益であり、チカグレロルのリスク・ベネフィットバランスは、日本人以外の患者におけるそれと差はなく、十分に許容できるものであると結論づけた。しかしながら、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、日本における効能・効果（案）として、「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

陳旧性心筋梗塞申請の根拠となった PEGASUS 試験は、心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 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抑制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であり、世界 31 カ国より合計 21162 例（うち日本人 903 例）が無作為割付けされた。この試験において、チカグレロル 60mg1 日 2 回投与は、プラセボ群と比較して、主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）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。また、日本人集団においても一貫した結果が得られた。出血リスクはプラセボ群と比較してチカグレロル群で高かったが、致死的な出血の発現件数は少なく、投与群間に差はみられなかった。この結果は、日本人集団においても同様であった。

以上より、チカグレロル 60mg1 日 2 回投与は、陳旧性心筋梗塞患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制に対して有益であり、チカグレロル 60mg1 日 2 回投与のリスク・ベネフィットバランスは、日本人患者においても同様であることが示された。

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、日本における類薬の記載内容及び海外で承認申請中の本剤の効能・効果を考慮した結果、効能・効果（案）として、「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。

1.8.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

効能・効果に関連する使用上の注意（案）は以下のとおり設定した。

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。
2. 本剤の使用に際しては、「臨床成績」及び「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。
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

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 60 mL/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. 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 回投与の有効性および安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）
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 1 及び 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。

1.8.2.2 設定根拠

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。」について

効能・効果の理解を補うため、設定した。

「2. 本剤の使用に際しては、「臨床成績」及び「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。」について

効能・効果の理解を補うため、設定した。

「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。」について

冠動脈造影前に急性冠症候群患者にクロピドグレルを前投与することで、主にステント血栓症のリスクが低下するなど、臨床的ベネフィットが得られることが知られており（Aoki et al 2009、Steinhubl et al 2002）、急性冠症候群の徴候及び症状を伴って受診した患者に対しては、アスピリンによる抗血小板療法を早期に行い、多くの場合、ADP 受容体拮抗薬であるクロピドグレルを併用する。ST 上昇型心筋梗塞患者には通常、心臓カテーテル検査等の検査を早急に行い、その後 PCI、CABG 又は薬剤のみの治療のいずれを行うかが決定される。PLATO 試験およびアジア共同第Ⅲ相試験においても、上記の実態に即して試験を計画した。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験を含むチカグレロルの開発プログラムから得られたデータを総合的に検討した結果、チカグレロル 90mg 1 日 2 回投与は、PCI が予定される日本人急性冠症候群患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制に対して有効であり、チカグレロルのリスク・ベネフィットバランスは、日本人以外の患者におけるそれと差はなく、十分に許容できるものであると結論づけた。

PLATO 試験では、アジアコホート及び侵襲的治療予定例のサブグループを含め、予定される治療方針（PCI、CABG 又は内科的治療）にかかわらず、急性冠症候群発生後の心血管性イベント（主要評価項目としての、心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中から成る複合エンドポイント）の発生を抑制したが、アジア共同第Ⅲ相試験では、日本人患者において、結果的に CABG あるいは保存的治療が選択された患者における血栓性イベント発生の抑制については、評価可能な症例が十分でなく評価不可能であった。したがって、これらの患者への投与を推奨しないことが妥当と判断したため、設定した。

陳旧性心筋梗塞

「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 60 mL/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。」について

効能・効果の理解を補うため、設定した。

「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 回投与の有効性および安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）」について

1.8.1.2項に示した通り、陳旧性心筋梗塞申請の根拠となった PEGASUS 試験は、1 つ以上のアテローム血栓症のリスク因子を有する、心筋梗塞発症後 1 年から 3 年の患者を対象として実施したため、設定した。

「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 1 及び 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。」について

急性冠症候群において慎重な患者の選定を促すため、設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）は以下のとおり設定した。

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 180 mg、2 回目以降の維持用量を 90 mg 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。

1.8.3.2 設定根拠

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）

急性冠症候群における抗血小板薬によるリスク減少効果を予測するサロゲートマーカーは存在しないが、血小板凝集阻害（能）（IPA）は初期投与法を検討する指針となる適切なバイオマーカーである。海外第Ⅱ相試験（DISPERSE 試験〔試験 D5130C00008〕及び DISPERSE2 試験〔試験 D5130C00002〕）における IPA を用いた薬力学的評価の結果から、PLATO 試験では初回負荷用量 180 mg を投与した後に 90 mg 1 日 2 回投与を行う用法・用量が採用された。また、アジア共同第Ⅲ相試験でも、PLATO 試験と同じ用法・用量を選択した。アジア共同第Ⅲ相試験の用量選択にあたっては、PLATO 試験の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。PLATO 試験のアジアコホートにおいても PLATO 試験の全集団の場合と同様に、チカグレロル（初回負荷用量 180 mg の後に維持用量として 90 mg 1 日 2 回投与）はクロピドグレルに比べて優れたリスク・ベネフィットバランスを有することが確認され、アジア人患者に特異的な安全性の懸念は認められなかった。アジア共同第Ⅱ相試験では、日本人患者を含むアジア人の安定期の冠動脈疾患患者を対象に、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回、及び 90 mg 1 日 2 回投与したときの血小板凝集阻害作用を検討した。当該試験において、日本人患者の評価を行ったところ、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与時の投与間隔終了時における IPA は同 45 mg 1 日 2 回投与時に比べ約 10%（絶対差）高く、安全性上問題となる差は認められなかった。以上より、アジア共同第Ⅲ相試験において、初回負荷用量 180 mg の後に維持用量として 90 mg 1 日 2 回を投与することは日本人急性冠症候群患者において適切と判断された。

上記の検討を受けて実施した、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験を含むチカグレロルの開発プログラムから得られたデータについて、総合的な評価を行った結果、チカグレロルは、PCI を適用予定の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、チカグレロルのリスク・ベネフィットバランスは、日本人以外の患者におけるそれと差はなく、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、海外における第Ⅱ相試験プログラム及び 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ており、チカグレロルがクロピドグレルよりも優れた血小板凝集阻害作用を有することが確認されている。これにより、日本人急性冠症候群患者においてもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回の維持用量は妥当であるとの結論を得た。なお、初回負荷用量投与後 24 時間以上経過後に PCI を施行する患者に対し、さらに負荷用量 90 mg を追加投与することが PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の患者には認められていたが、申請時の用法・用量（案）に基づき、初回負荷用量投与後、維持用量として 1 日 2 回の継続投与を推奨することで、十分な血小板凝集阻害効果が得られると考えられる。

また、急性冠症候群治療では、外来で長期間にわたり治療が行われるため、チカグレロルを臨床で使用する場合の投与方法として、経口投与が望ましいと考えられた。

用量調節の必要性

急性期の状況では、速やかな血小板凝集阻害作用の発現が最も重要であること、また、薬物代謝又は薬物相互作用によって初回負荷用量投与後に臨床的に問題となる曝露量の差が生じることはないと予測されることから、特殊患者集団に対する負荷用量の減量は必要ないと考えられる。

特殊患者集団に対する維持用量についても以下の検討を行い、用量調節の必要はないと結論づけた。

性別及び年齢の影響を検討した臨床薬理試験成績（試験 D5130C00014）では、臨床上意義のある曝露量の変化は認められなかった。白人と日本人被験者との比較を行った臨床薬理試験（試験 D5130C05266 及び試験 D5130C05267）では、日本人における単回投与後及び定常状態時のチカグレロルの C_{max} 及び AUC が白人よりも 40%（体重補正後では 20%）高いことが示されたが、白人と日本人の間で薬力学（IPA）及び薬物動態／薬力学の関係には違いが認められなかった。アジア共同第Ⅲ相試験で実施した母集団薬物動態解析において、日本人急性冠症候群患者の曝露量は日本人以外のアジア人患者と類似していた一方で、白人患者よりも 40%高いという結果が得られ、同試験から得られた薬力学データは、PLATO 試験を含めた臨床開発プログラムで得られた結果と一貫していた。これらの試験結果に加え、曝露量－作用関係の解析を含めた第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で集積されたデータから性別、年齢及び人種による用量調整は必要なく、日本人急性冠症候群患者においてもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回の維持用量は妥当であるとの結論を得た。

PLATO 試験のいずれのサブグループにおいても、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いた。また、PLATO 試験及び、アジア共同第Ⅲ相試験の抗血小板治療によりリスクが上昇する可能性のある集団について検討したところ、いずれのサブグループにおいても、チカグレロル投与により特定の安全性が懸念されることはなく、用量を調節する必要はないと考えられた。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験の試験対象被験者は成人であり、小児に対する投与は検討されなかった。

以上より、添付文書の用法・用量（案）として、「通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180 mg、2 回目以降の維持用量を 90 mg として、1 日 2 回経口投与する。」と設定した。

陳旧性心筋梗塞

PEGASUS 試験ではチカグレロルの 2 用量を検討した。その一方の用量である 90 mg 1 日 2 回は、PLATO 試験においてクロピドグレルと比較して心血管性イベントを 16%、心血管死を 21%、死亡（死因を問わない）を 22%減少させており、また、得られた安全性及び IPA データに基づき選択された。

PEGASUS 試験以前にチカグレロル 60 mg 1 日 2 回を直接評価した試験はなかった。陳旧性心筋梗塞患者及び安定期の冠動脈疾患患者の長期間の治療に必要な血小板凝集阻害強度は不明であることから、PEGASUS 試験において 2 用量のチカグレロルのベネフィットとリスクを検討することで当該患者集団の治療薬としてのチカグレロルの有用性を判断することとした。第Ⅱ相 DISPERSE 試験（試験 D5130C00008）で検討した複数用量での臨床所見及び IPA データに基づき、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与の平均 IPA は、90 mg 1 日 2 回投与より低いもののクロピドグレル 75 mg よりも高く、良好なリスク・ベネフィットが得られると予測された。一方、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与で得られる以上の十分な IPA が得られず、また、用量が少なくなるに従って個体内変動が大きくなり、90 mg 1 日 2 回投与と比較して 2～3 倍に拡大することが示されたことから、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回を除外した。また、IPA はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与でほぼ最大となることから、90 mg 1 日 2 回を超える用量も除外した。

PEGASUS 試験に日本から参加するに際しては、アジア共同第Ⅲ相試験が進行中であったため、アジア共同第Ⅱ相試験のデータをもとに、チカグレロル 90 mg 及び 60 mg 1 日 2 回投与の妥当性を検討した。PLATO 試験のアジア人サブグループでは、PLATO 試験の全集団の場合と同様に、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べて優れたリスク・ベネフィットバランスを有することが確認され、アジア人で新たな安全性の懸念は生じなかった。また、安定期の冠動脈疾患を有する日本人及びフィリピン人患者を対象としたアジア共同第Ⅱ相試験において、チカグレロル 45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回投与はともに、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与より高い平均 IPA を示し、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与の平均 IPA は、いずれの評価時点でも 45 mg 1 日 2 回投与よりも高かった。これらの結果を総合的に判断して、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与及び 60 mg 1 日 2 回投与の 2 用量のベネフィット・リスクバランスを検討し、当該患者集団を対象としたチカグレロルの治療薬としての有用性を判断することとした。

上記の検討を受けて実施した、PEGASUS 試験の結果、チカグレロル 90 mg 又は 60 mg 1 日 2 回をアスピリンと併用して長期投与することにより、心筋梗塞の既往歴を有しアテローム血栓症の発症リスクの高い患者の再発がアスピリン単独投与と比較して有意に抑制されることが示された。また、チカグレロルの両投与群とも、プラセボ群と比較して、主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発症率において、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、出血リスクはプラセボ群と比較してチカグレロル群で高かったが、致死的な出血の発現件数は少なく、投与群間に差はみられなかった。チカグレロル 60 mg 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 90 mg 群と比較して低く、60 mg 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た。また、治験薬を中止した症例は 60 mg 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いた。また、事前に規定した年齢、体重、性別、人種及びその他の臨床的な因子をもとに分類した部分集団別に主要複合エンドポイントを評価した結果、様々な背景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た。

PEGASUS 試験の対象被験者は成人であり、小児に対する投与は検討されなかった。以上より、添付文書の用法・用量（案）として、「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。」と設定した。

1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

用法・用量に関連する使用上の注意（案）は以下のとおり設定した。

1. アスピリン（維持用量として 81～100 mg/日）と併用すること。
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。
3. 陳旧性心筋梗塞における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。

1.8.4.2 設定根拠

「1. アスピリン（維持用量として 81～100 mg/日）と併用すること。」について

第Ⅱ相試験プログラムでは、基礎治療として 1 日量 75～100 mg のアスピリンを投与した。チカグレロルの体内動態及び薬力学に対するアスピリン併用投与の影響は認められず、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、チカグレロル（50 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回）とアスピリン（300 mg 1 日 1 回）を併用投与しても、血漿中チカグレロル濃度に変化はなく、アスピリンの併用投与によって、チカグレロル投与後の ADP 誘発 IPA に影響は生じなかった（試験 D5130C00005 参照）。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の治験実施計画書では、各国の実医療に従って、治療期間中、75～100 mg の用量範囲でアスピリンを 1 日 1 回併用投与するよう記載されていた。負荷用量として 160～500 mg（アジア共同第Ⅲ相試験では 162～330 mg）の単回投与が許可されていた。また、ACC（American College of Cardiology）／AHA（American Heart Association）ガイドライン（Anderson et al 2007）に従って、BMS（ベアメタルステント）又は DES（薬剤溶出性ステント）の留置後、最長 6 カ月間にわたりアスピリン 325 mg（アジア共同第Ⅲ相試験では 330 mg）までの維持用量で投与が許可されていた。

PEGASUS 試験の治験実施計画書では、各国の実医療に従って、治療期間中、75～150 mg の用量範囲でアスピリンを 1 日 1 回併用投与するよう規定されていた。アスピリンの用量は治験期間を通じ一定とされたが、医学的に増量が適応となる事態（急性冠症候群 又は PCI 等）が発生した場合は一時的に高用量（1 日 150 mg 超）の投与が許可された。ただし適応となる事態が解消した後は 75～150 mg 1 日 1 回に減量することが求められていた。

PLATO 試験において、クロピドグレル 75mg1 日 1 回投与に対するチカグレロル 90mg1 日 2 回投与のベネフィットは、アスピリンの用量の増加とともに低下した可能性が示唆された。クロピドグレルと比較したチカグレロルのハザード比は、アスピリン用量の中央値 150 mg で 1.0 未満から 1.0 超へと移行した。また、チカグレロルのクロピドグレルに対する有効性のベネフィットは、300 mg 超の高用量によるアスピリン維持用量と併用した場合、確実に得られないことが示唆された。したがって、海外では、チカグレロルと併用してアスピリンを長期投与する場合、75～150

1.8 添付文書（案）

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

mg 1 日 1 回投与が推奨されている。国内では、抗血小板薬としてのアスピリンは 81 mg 及び 100 mg 錠のみが市販されているため、81～100 mg 1 日 1 回が推奨用量として妥当と考えた。また、アジア共同第Ⅲ相試験においては全体の約 5%の患者において 162～200mg/日の用量のアスピリンが維持用量として 1 週間を超えて投与されたが、安全性に関する重大な問題は認められなかった。以上より、本注意を設定した。

「2.ステント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。」について

日本における急性冠症候群の治療実態より、本剤は多くの場合、ステント留置患者へ投与されることが想定されるため、類薬の記載を勘案し、設定した。

「3. 陳旧性心筋梗塞における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。」について

PEGASUS 試験において、チカグレロル投与群における複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の発生率の推移を示した Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後最長 47 カ月にわたって一貫してプラセボとの差が維持される結果であった。また、複合エンドポイントの発生を時期別（1～360 日、361 日以降）にみた場合の相対リスク減少（RRR）は、90 mg 群で 13% 及び 16%、60 mg 群で 17%及び 16%と、いずれの時期も一貫した有効性を示した。また、急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者がチカグレロル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。下記、使用上の注意（案）に記載した出血リスクに関する情報に加えて、以上の情報提供を行った上で、患者の状態も考慮して症例毎に判断するため、設定した。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、咯血、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. 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。〕 3. 中等度又は重度の肝障害のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕	【禁忌】の項 1. 本剤は、血小板凝集阻害作用を有するため、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ため設定した。 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設定した。 3. 中等度又は重度の肝障害のある患者では、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設定した。

1.8 添付文書（案）

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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、サキナビル、リトナビル、テラプレビル、インジナビル、コビシタットを含む薬剤）を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 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（「相互作用」の項参照）	4. 一般的注意事項として記載した。なお、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。 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ことから設定した。 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ことから設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 次の患者においては出血の危険性が高いため、本剤を使用する際には、慎重に投与すること。 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） 2) 出血の危険性を高めるおそれがある他の薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤、抗凝固剤、血栓溶解剤等）を併用している患者（「相互作用」の項参照） 3) 腎機能障害患者〔臨床試験において、クレアチニンクリアランス 60 mL/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。〕 4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 5) 高血圧が持続している患者（「重要な基本的注意」の項参照） 6) 低体重の患者 7) 脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 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）（「重要な基本的注意」の項参照）〔洞不全等の徐脈が発現する可能性がある。〕 (3) β遮断薬を投与中の患者〔徐脈が発現する可能性がある。〕	1. 慎重投与の項 (1) これらの患者では、本剤投与により出血を助長するおそれがあるため設定した。 1) 本剤は、血小板凝集阻害作用を有するため、出血する可能性がある患者に本剤を投与した場合、出血を生じる可能性があるため設定した。 2) 「相互作用」の設定根拠参照。 3) PEGASUS 試験において、クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満の患者では、60 mL/min 以上の患者に比べて出血リスクが増加する傾向が認められたため設定した。 4) 「高齢者への投与」の設定根拠参照。 5) 「重要な基本的注意(6)」の設定根拠参照。 6) 一般的に低体重の患者は出血のリスクがあることから設定した。 7) 「重要な基本的注意(3)」の設定根拠参照。 (2) 「重要な基本的注意(7)」の設定根拠参照。 (3) 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が想定される。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、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

使用上の注意（案）	設定根拠
(4) COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する患者〔呼吸困難が発現する可能性がある。（「重大な基本的注意」の項参照）〕 (5) 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。〕	は、徐脈性不整脈に関連する可能性がある事象のうち、浮動性めまい、低血圧、失神の注意が必要な事象が本剤群で多かったことを考慮し設定した。 (4) 「重要な基本的注意(8)」の設定根拠参照。 (5) PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験、及び PEGASUS 試験で、本剤投与期間中、血清尿酸値の明らかな増加が認められたものの、尿酸値増加が認められた多くの患者は痛風症状を発現していなかった。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みられていた。以上を考慮し設定した。
2. 重要な基本的注意 (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。 (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。（「副作用」の項参照） (3) 脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者では、出血のリスクが特に高まる可能性があるため、本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。〔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。〕 (4) 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。 (5) アスピリン及び本剤にさらに経口抗凝固剤を併用する場	2. 重要な基本的注意の項 (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、血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合は、手術前の休薬期間は 5 日以上前が望ましい旨設定した。合わせて、手術前の休薬期間が十分設けられない場合、投与中止期間中、及び手術後の再投与時の注意事項を、類薬（抗血小板薬）の使用上の注意を参考に設定した。 (2) 本剤は、血小板凝集阻害作用を有しており、本剤投与による出血リスクが増大する可能性があるため設定した。 (3) 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設定した。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が中止された。 (4) 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ため設定した。 (5) 本剤はアスピリンと併用して使用する

1.8 添付文書（案）

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

使用上の注意（案）	設定根拠
合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。 (6) 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。 (7) 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。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。 (8) 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。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。また、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。（「副作用」の項参照） (9) 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。 (10) 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。	が、さらに抗凝固剤と併用すると出血リスクが高まる可能性があるため設定した。 (6) 高血圧は抗血栓薬服用中の頭蓋内出血の危険因子であるため、抗血栓薬を服用している患者においては厳格な血圧管理が必要のため設定した。 (7) 海外で実施された初期臨床試験において無症候性の R-R 間隔延長が認められたため、PLATO 試験及び PEGASUS 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、2 度、3 度房室ブロックを有する患者等）を除外していたこと、PLATO 試験及び PEGASUS 試験で、徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率は本剤群で対照群に比べても多くはなかったものの、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事象のうち、浮動性めまい、低血圧、失神の注意が必要な事象が本剤群で多かったことより設定した。 (8) 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必要であるため設定した。 (9) 本剤投与による出血発現リスクを患者が理解し、異常出血発現時の医師への連絡、他院（他科）受診時の注意事項を患者に確実に行わせるため設定した。 (10) 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、最終投与後 24 時間における IPA は本剤群、クロピドグレ

1.8 添付文書（案）

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

使用上の注意（案）	設定根拠									
	ル群両群で類似しており、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たため設定した。									
3. 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（ <i>in vivo</i> ）。また P-糖蛋白質の基質であり、阻害剤でもある。 併用禁忌（併用しないこと）	3. 相互作用の項 併用禁忌 強い CYP3A 阻害剤：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設定した。 強い CYP3A 誘導剤：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設定した。									
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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 ネルフィナビル ビラセプト サキナビル インビラーゼ リトナビル ノービア等 テラプレビル テラビック インジナビル クリキシバン コビススタットを含む薬剤 スタリビルド等</td><td>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。（「薬物動態」の項参照）</td><td>CYP3A を強く阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。（「薬物動態」の項参照）</td><td>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る。</td></tr></table>	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 ネルフィナビル ビラセプト サキナビル インビラーゼ リトナビル ノービア等 テラプレビル テラビック インジナビル クリキシバン コビススタットを含む薬剤 スタリビルド等	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。（「薬物動態」の項参照）	CYP3A を強く阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。	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	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。（「薬物動態」の項参照）	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る。	
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 ネルフィナビル ビラセプト サキナビル インビラーゼ リトナビル ノービア等 テラプレビル テラビック インジナビル クリキシバン コビススタットを含む薬剤 スタリビルド等	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。（「薬物動態」の項参照）	CYP3A を強く阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。								
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	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。（「薬物動態」の項参照）	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る。								

1.8 添付文書（案）

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

使用上の注意（案）			設定根拠
ヨーンズ・ワート）含有食品			
併用注意（併用に注意すること）			併用注意
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、アルテプラザー等 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。	抗凝固剤、血栓溶解剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤：これらの薬剤との併用は、相互に抗血栓作用を増強させ、出血を助長させるおそれがあるため設定した。
CYP3A 阻害剤 ジルチアゼム ベラパミル フルコナゾール等	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る。（「薬物動態」の項参照）	CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。	CYP3A 阻害剤：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るため設定した。
CYP3A 誘導剤 エファビレンツ モダフィニル等	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る。（「薬物動態」の項参照）	CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が亢進される。	CYP3A 誘導剤：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るため設定した。
シンバスタチン	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。（「薬物動態」の項参照）	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る。	シンバスタチン：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ため設定した。
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-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る。（「薬物動態」の項参照）	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る。	P-糖蛋白質を阻害する薬剤：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るため設定した。
ジゴキシン	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しい。 〔「薬物動態」の項参照〕	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る。	ジゴキシン：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設定した。
4. 副作用			4. 副作用の項

使用上の注意（案）	設定根拠						
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 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。（申請時） 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 13946 例（60mg 及び 90mg 投与群の合算）中 5132 例（36.8％）に副作用が認められ、主な副作用は、呼吸困難 1422 例（10.2％）、内出血発生の増加傾向 800 例（5.7％）、鼻出血 757 例（5.4％）、挫傷 541 例（3.9％）、特発性血腫 436 例（3.1％）であった。日本人患者では 598 例（60mg 及び 90mg 投与群の合算）中 288 例（48.2％）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 85 例（14.2％）、挫傷 56 例（9.4％）、鼻出血 56 例（9.4％）であった。（申請時） (1) 重大な副作用 1) 出血（頭蓋内出血、消化器系出血等）：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、2.2％）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 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し、適切な処置を行うこと。 *：海外の市販後においてみられた副作用のため頻度不明 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>10%以</td><td>1～10%未満</td><td>0.1～1%未満</td><td>0.01～</td><td>頻度</td></tr></table>		10%以	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01～	頻度	本剤投与による関連性が示唆される事象（副作用）は CCDS を基に設定した。 副作用の特定及び副作用発現頻度の計算の詳細については脚注を参照のこと。
	10%以	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01～	頻度		

1.8 添付文書（案）

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

使用上の注意（案）						設定根拠
	上			0.1%未満	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		
*：海外の市販後においてみられた副作用のため頻度不明						
「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						
5. 高齢者への投与						5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察し、慎重に投与すること。						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、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かったこと、アジア共同第Ⅲ相試験では、75 歳超で本薬群の Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられたこと、PEGASUS 試験では、高齢者で本薬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たことより設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与						6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊婦における使用経験は限られている。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						(1) 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こと、及び、動物実験（ラット、ウサギ）において、本剤投与との関連が否定できない所見が認められたため設定した。

1.8 添付文書（案）

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

使用上の注意（案）	設定根拠
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（90 mg 1 日 2 回投与）したときの血漿中濃度との比較による (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [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。]	(2) ヒトにおいては不明であるが、動物試験（ラット）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たため設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）	7. 小児等への投与の項 国内で小児を対象とした試験は実施していないため設定した。
8. 過量投与 本剤の過量投与における特異的な解毒薬はなく、チカグレロル及びその主代謝物である AR-C124910XX は蛋白結合率が高いため、血液透析は有用な除去法ではないと考えられる。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。 本剤の過量投与により、出血時間延長及び出血が生じるおそれがある。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、過量投与した場合には、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。	8. 過量投与の項 本剤は血小板凝集阻害作用を有するため、過量投与により出血時間が延長したり、出血が発現するおそれがある。また、本剤の過量投与により、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設定した。また、実臨床において、過量投与による出血に対する処置として血液透析による除去や血小板輸血が考慮される可能性があることから、本剤は蛋白結合率が高いため血液透析が有効な除去法でないこと、及び、血小板輸血のデータについても記載した。
9. 適用上の注意 薬剤交付時： 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報告されている。]	9. 適用上の注意の項 薬剤交付時： 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。

副作用の特定

FDA ガイダンス（2006 年 1 月発行）では、副作用（薬物有害反応）とは、投与された薬物の薬理作用から説明しうる又は予測されない、当該薬物と合理的な関連のある望ましくない反応である。この定義は薬剤使用中に生じるすべての有害事象を含むものではなく、少なくとも合理的な可能性があり、当該薬物との因果関係が否定できないものをさすとされている。EU の SmPC についてのガイドライン（2009 年 9 月発行）でも同様の定義が用いられている。AstraZeneca 社では、本剤の副作用の特定に際しこれらの定義を採用している。

CIOMS VIでは、「治験担当医師の因果関係評価は、当局への報告の為に分類し、稀な事象あるいは通常とは異なる事象を評価する為には有用であるが、集積情報の解析に対する有用性には

1.8 添付文書（案）

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

限界がある。」とし、「一貫した理論的根拠に基づいた上で、試験対集団で見られた有害事象が医薬品に起因すると判断し DCSI（Development Core Safety Information：開発中核安全性情報）にまず記載し、試験データベース全体から副作用であると確認された場合には、次に承認された製品のための CCSI（Company Core Safety Information：企業中核安全性情報）への記載について決定すべきである。」としている。

AstraZeneca 社では、CIOMS VIで述べられているように、医薬品との関連性の検討の際は、試験データベース全体からの情報をもとに行っている。チカグレロルと事象との因果関係の評価の手順は以下のとおりである。

AstraZeneca 社の安全性評価検討会議（Safety Evaluation and Review Meeting：SERM）にて、国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）において発現した副作用（Adverse Drug Reaction）の発現率を、チカグレロル群とプラセボ群とで比較検討した。まず、チカグレロルの発現率（100 患者・年）からプラセボの発現率（100 患者・年）を引いた差が > 0.20 である副作用を特定し、次に、Kaplan-Meier 曲線を用いてチカグレロルとプラセボの差を確認し、アジア共同第Ⅲ相試験、国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）の結果、及び、市販後データも考慮したうえで、チカグレロル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し、企業中核データシート（Core Company Data Sheet：CCDS）の 4.8 Undesirable Effects の項の副作用の表に記載した。

副作用発現頻度の計算及び選出方法

上記のとおり、副作用を特定したのち、アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及び PEGASUS 試験において、有害事象のうち医師の因果関係評価に基づき、当該医薬品との因果関係が否定できない事象について、それぞれの試験にて発現頻度を算出した。添付文書の「副作用」の項には、これら 3 試験のうち、当該事象の副作用発現頻度が一番高い試験の発現頻度を記載した。

1.8.6 参考文献

本項で新たに引用し、第 2 部で引用していない参考文献を以下に示す。

CIOMS VI

臨床試験からの安全性情報の取り扱い, CIOMS Working Group VI報告

1.8.7 添付文書（案）

添付文書（案）を添付した。

処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

抗血小板剤

ブリリント錠 60mg
ブリリント錠 90mg

チカグレロル錠
BRILINTA® tablets

	錠60mg	錠90mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2010年12月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 出血している患者(頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、咯血、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. 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。]
3. 中等度又は重度の肝障害のある患者[出血を助長するおそれがある。]
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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、サキナビル、リトナビル、テラプレビル、インジナビル、コビスタットを含む薬剤)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
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(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ブリリント錠60mg	ブリリント錠90mg
成分・含量 (1錠中)	チカグレロル60mg	チカグレロル90mg
添加物	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、黄色三酸化鉄

2. 性状

販売名	ブリリント錠60mg	ブリリント錠90mg
剤形	ごく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
識別コード	60T	90T

【効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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)

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。
2. 本剤の使用に際しては、「臨床成績」及び「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。
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

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. 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。(「臨床成績」の項参照)
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1及び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。

【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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. アスピリン(維持用量として81～100mg/日)と併用すること。
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。
3. 陳旧性心筋梗塞における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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 次の患者においては出血の危険性が高いため、本剤を使用する際には、慎重に投与すること。
 - 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)
 - 2) 出血の危険性を高めるおそれがある他の薬剤(非ステロイド性消炎鎮痛剤、抗凝固剤、血栓溶解剤等)を併用している患者(「相互作用」の項参照)
 - 3) 腎機能障害患者[臨床試験において、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とめられたとの報告がある。]
 - 4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - 5) 高血圧が持続している患者(「重要な基本的注意」の項参照)
 - 6) 低体重の患者

- 7) 脳梗塞又は一過性脳虚血発作 (TIA) の既往歴のある患者
 (「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 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) (「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) β遮断薬を投与中の患者 [徐脈が発現する可能性がある。]
- (4) COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する患者 [呼吸困難が発現する可能性がある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (5) 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。]

2. 重要な基本的注意

- (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、十分な休業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から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。
- (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。(「副作用」の項参照)
- (3) 脳梗塞又は一過性脳虚血発作 (TIA) の既往歴のある患者では、出血のリスクが特に高まる可能性があるため、本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。[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。]
- (4) 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。
- (5) アスピリン及び本剤にさらに経口抗凝固剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。
- (6) 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。
- (7) 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。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。[洞不全等の徐脈が発現する可能性がある。]
- (8) COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患やうつ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。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。また、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。(「副作用」の項参照)
- (9) 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。
- (10) 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。

3. 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。

(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 イトロナゾール (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 (ピラセプト) サキナビル (インビラーゼ) リトナビル (ノービア等) テラプレビル (テラピック) インジナビル (クリキシバン) コピシタットを含む薬剤 (スタリルド等)	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。(「薬物動態」の項参照)	CYP3Aを強く阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。

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) 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	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。(「薬物動態」の項参照)	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る。

(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。
CYP3A阻害剤 ジルチアゼム ペラパミル フルコナゾール等	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る。(「薬物動態」の項参照)	CYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A誘導剤 エファビレンツ モダフィニル等	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る。(「薬物動態」の項参照)	CYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が亢進される。
シンバスタチン	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。(「薬物動態」の項参照)	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る。
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-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る。(「薬物動態」の項参照)	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る。
ジゴキシン	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しい。(「薬物動態」の項参照)	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る。

4. 副作用

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。(申請時)

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13,946例 (60mg及び90mg投与群の合算) 中5,132例 (36.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、呼吸困難1,422例 (10.2%)、内出血発生の増加傾向800例 (5.7%)、鼻出血757例 (5.4%)、挫傷541例 (3.9%)、特発性血腫436例 (3.1%) であった。日本人患者では598例 (60mg及び90mg投与群の合算) 中288例 (48.2%) 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85例 (14.2%)、挫傷56例 (9.4%)、鼻出血56例 (9.4%) であった。(申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) 出血 (頭蓋内出血、消化器系出血等): 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、2.2%) 等の出血があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 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し、適切な処置を行うこと。

※:海外の市販後においてみられた副作用のため頻度不明

(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	

※:海外の市販後においてみられた副作用のため頻度不明
「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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

[妊婦における使用経験は限られている。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(90mg/日2回投与)したときの血漿中濃度との比較による

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤の過量投与における特異的な解毒薬はなく、チカグレロル及びその主代謝物であるAR-C124910XXは蛋白結合率が高いため、血液透析は有用な除去法ではないと考えられる。

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¹⁾。

本剤の過量投与により、出血時間延長及び出血が生じるおそれがある。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、過量投与した場合には、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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

チカグレロル90mgを日本人健康成人男性12名に単回経口投与したとき、チカグレロル及び主代謝物AR-C124910XX(P2Y₁₂受容体拮抗作用を有する)の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった²⁾。

表 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。

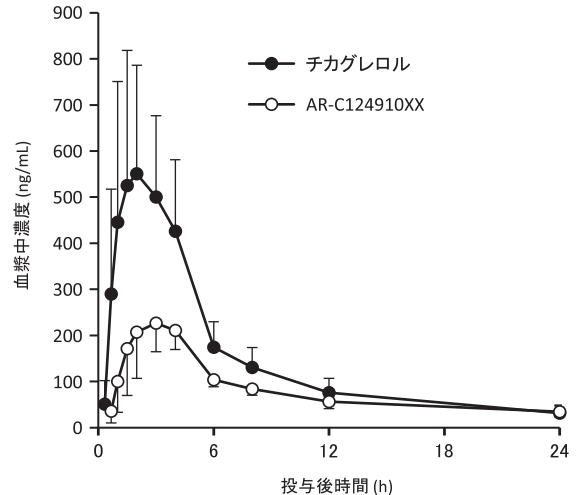


図 日本人健康成人男性にチカグレロル90mgを単回経口投与したときのチカグレロル及び代謝物AR-C124910XXの血漿中濃度推移(n=12、算術平均及び標準偏差)

(2) 反復投与

日本人健康成人男性各15例及び14例にそれぞれチカグレロル100mg及び300mgを1日2回反復投与したときの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³⁾。(承認外用量)

2. 吸収

チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティの平均は約36%(範囲25.4～64.0%)であった(外国人データ)⁴⁾。チカグレロル及びAR-C124910XXのC_{max}及びAUCは用量30～1,260mgの範囲で概ね用量に比例して増加した^{5,6,7)}。チカグレロル及びAR-C124910XXはP-糖蛋白質の基質⁸⁾であり、また弱い阻害剤でもある⁹⁾。(承認外用量を含む)

3. 分布

チカグレロルの定常状態分布容積は87.5Lであった(外国人データ)⁴⁾。チカグレロル及びAR-C124910XXのヒト血漿中の蛋白結合率(*in vitro*)はそれぞれ99.4%及び99.9%と高かった¹⁰⁾。

4. 代謝

チカグレロルは主に肝代謝によって血中より消失する。CYP3Aはチカグレロルの代謝とAR-C124910XXの形成に関わる主要な代謝酵素である¹¹⁾。また、チカグレロル及びAR-C124910XXとCYP3Aの基質との相互作用は基質によって異なり、活性化又は阻害作用を示す¹²⁾。

チカグレロルの主代謝物はAR-C124910XXであり、血小板を用いた*in vitro*のP2Y₁₂受容体結合試験において活性を示した。AR-C124910XXの全身曝露量はチカグレロルで認められる全身曝露量の概ね30～40%であった(外国人データ)⁶⁾。

5. 排泄

放射能標識したチカグレロルを投与したとき、平均で約84%の放射能が回収され、糞中には57.8%及び尿中には26.5%が回収された。尿中のチカグレロルとAR-C124910XXの回収率はともに投与された放射能の1%未満であった¹³⁾。AR-C124910XXの主要な消失経路は胆汁排泄であった(外国人データ)。

6. **性差の影響** (外国人データ)
チカグレロル及びAR-C124910XXの曝露量は男性と比較して女性で高く、チカグレロルのC_{max}及びAUCはそれぞれ52%及び37%高く、AR-C124910XXのC_{max}及びAUCはそれぞれ56%及び55%高かった¹⁴⁾。
7. **加齢の影響** (外国人データ)
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約60%高く、AUCでは約50%高かった¹⁴⁾。
8. **腎機能障害の影響** (外国人データ)
重度の腎機能障害者 (クレアチニンクリアランス30mL/min未満) 10名にチカグレロル180mgを経口投与したとき、腎機能が正常な被験者 (クレアチニンクリアランス80L/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は約20%低く、AR-C124910XXのAUCは約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¹⁵⁾。
9. **肝機能障害の影響** (外国人データ)
軽度の肝機能障害者 (Child-pugh分類A) 10例にチカグレロル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¹⁶⁾。
10. **薬物相互作用** (外国人データ)
 - (1) **ケトコナゾール**
健康成人男女14例にチカグレロル90mgをケトコナゾール200mg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%増加した。AR-C124910XXのC_{max}及びAUCはそれぞれ89%及び56%低下した¹⁷⁾。
 - (2) **ジルチアゼム**
健康成人男女17例にチカグレロル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%及び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チカグレロル併用投与の影響は認められなかった¹⁷⁾。
 - (3) **ミダゾラム**
健康成人男女26例にチカグレロル400mgとミダゾラム7.5mg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%低下した。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¹⁸⁾。(本剤の承認外用量)
 - (4) **リファンピシン**
健康成人男女14例にチカグレロル180mgをリファンピシン600mg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%低下した。AR-C124910XXのC_{max}は変化せず、AUCは46%低下した¹⁹⁾。
 - (5) **シンバスタチン**
健康成人男女20例にチカグレロル180mgとシンバスタチン80mg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²⁰⁾。
 - (6) **アトルバスタチン**
健康成人男女21例にチカグレロル90mgとアトルバスタチン80mgを併用投与したとき、アトルバスタチンAUCのC_{max}及びAUCはそれぞれ23%及び36%増加した²⁰⁾。
 - (7) **トルブタミド**
健康成人男女21例にチカグレロル180mgとトルブタミド500mg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²¹⁾。
 - (8) **シクロスポリン**
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認められなかった²²⁾。
 - (9) **ジゴキシン**
健康成人男女18例にチカグレロル400mgとジゴキシン0.25mg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²³⁾。(本剤の承認外用量)
 - (10) **アスピリン**
健康成人男女13例にチカグレロル50mg或いは200mgとともにアスピリン300mg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を増加させた²⁴⁾。(本剤の承認外用量)

- (11) **ヘパリン**
健康成人男女27例にチカグレロル180mgの経口投与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ず、IPAには臨床問題となる影響は認められなかった。またaPTT及び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²⁵⁾。
- (12) **エノキサパリン**
健康成人男女26例にチカグレロル180mgの経口投与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ず、IPAにも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因子活性阻害にも違いは認められなかった²⁵⁾。
- (13) **経口避妊薬**
健康成人女性22例にチカグレロル90mgとともにレボノルゲストレル0.15mg及びエチニルエストラジオール0.03mg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²⁶⁾。
- (14) **デスマプレシン**
健康成人男女18例にチカグレロル180mgを経口投与した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、チカグレロル及びデスマプレシンの血漿中濃度に影響は認められなかった。デスマプレシンとチカグレロルとの併用投与はIPAに影響を及ぼさなかったものの、PFA-100で評価した止血作用を有意に低下させた²⁷⁾。
11. **食事の影響** (外国人データ)
高脂肪食の摂取はチカグレロルのC_{max}或いはAR-C124910XXのAUCに影響を及ぼさなかったが、チカグレロルのAUCを21%増加させ、AR-C124910XXのC_{max}を22%低下させた。これら軽微な変化による臨床的意義は少ないと考えられた²⁸⁾。

【臨床成績】

1. **アジア共同第III相試験**
アジア共同第III相試験は、日本を含むアジアの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75～100mg/日を基礎療法としてチカグレロル90mg1日2回 (初回負荷用量180mg) の有効性及び安全性をクロビドグレル75mg1日1回 (初回負荷用量300mg) 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、クロビドグレル400例、日本人集団としては、チカグレロル363例、クロビドグレル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 (心臓死、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%、クロビドグレル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%、クロビドグレル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%、クロビドグレルで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%、クロビドグレルで8.5%と推定された²⁹⁾。
2. **国際共同第III相試験 (PLATO試験)**
PLATO試験は、日本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90mg1日2回 (初回負荷用量180mg) の心血管性イベント発生抑制効果をクロビドグレル75mg1日1回 (初回負荷用量300mg) 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 (心臓死、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、クロビドグレル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%、クロビドグレル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、クロビ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ビ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%、クロビドグレル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%)³⁰⁾。

3. 国際共同第III相試験 (PEGASUS試験)

PEGASUS試験は、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的腎機能不全)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90mg1日2回7,050例、チカグレロル60mg1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90mg28.1カ月、チカグレロル60mg29.2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60mgは統計学的に有意に優れていた(チカグレロル60mg7.8%、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60mg3.3%、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60mgはプラセボと比較して有意に高かった(チカグレロル60mg2.3%、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60mg4.5%、プラセボ1.2%であった^{31),32)}。

【薬効薬理】

1. 作用機序

チカグレロルは、アデノシン二リン酸(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³³⁾。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^{33),34)}。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^{35),36),37)}。

2. *in vitro*試験

チカグレロルは、ヒト洗浄血小板、多血小板血漿及び全血において、ADP誘発血小板凝集を強力に阻害した^{38),39),40)}。

3. *in vivo*試験

イヌの大腿動脈周期的血栓形成モデルにおいて、チカグレロルは*in vivo*での血栓形成及び*ex vivo*で測定したADP誘発血小板凝集を阻害した^{41),42)}。

4. 血小板凝集阻害作用

(1) 健康被験者

健康被験者を対象とした単回漸増投与試験において、日本人及び白人健康被験者各20例にチカグレロル50～600mg又はプラセボを単回経口投与し、血小板凝集阻害(IPA〔最終凝集率を測定、以下同様〕)を日本人と白人被験者で比較した。IPAは、日本人及び白人被験者ともに、投与2時間後に50mg投与では約80%、100mg以上の投与では90%超であり、投与4時間後には100mg以上の投与で95%以上の最大値に達した³⁾。(承認外用量を含む)

健康被験者を対象とした反復投与試験において、日本人及び白人健康被験者各36例にチカグレロル100mg、チカグレロル300mg又はプラセボを1日2回反復経口投与(ただし、白人被験者の1例はチカグレロル100mgの初回投与のみで試験を中止)した。チカグレロル100mg及び300mg単回投与後、IPAが最大値に達するまでの時間の中央値は、日本人被験者で2時間(100mg及び300mg)、白人被験者で4時間(100mg)及び2時間(300mg)であった。100mg単回投与後のIPAの最大値の平均は日本人被験者で99%、白人被験者で87%、300mg単回投与後では日本人及び白人被験者ともにほぼ100%に達した。100mg反復投与後の定

常状態におけるIPAの最大値の平均は、日本人被験者で99%、白人被験者で85%、300mg反復投与後では日本人被験者で100%、白人被験者で97%であった³⁾。(承認外用量)

(2) 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

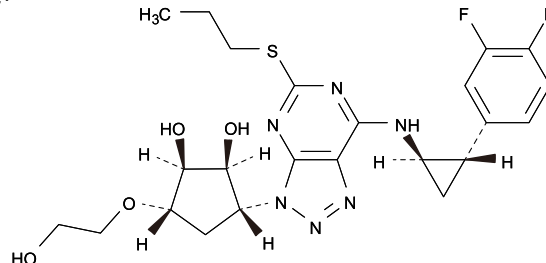
クロピドグレル反応例又は非反応例であることが事前に確認された安定期の冠動脈疾患患者98例を対象とした第II相試験で、アスピリンによる基礎療法下でチカグレロルの血小板凝集阻害作用をクロピドグレルと比較した。患者をクロピドグレル群(初回負荷用量600mg投与後75mg1日1回を2週間投与)又はチカグレロル群(初回負荷用量180mg投与後、90mg1日2回を2週間投与)に無作為割付けし、ウォッシュアウト期間なしの2期クロスオーバーのデザインとした。チカグレロルの体内動態はクロピドグレル反応例と非反応例で類似しており、チカグレロルをクロピドグレル投与中止後24時間に投与したとき、クロピドグレルの残留濃度による影響を受けなかった。クロピドグレル非反応例と反応例のいずれにおいてもチカグレロル投与によるIPAは高いことが示された(投与後4～8時間で74～96%)⁴³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:チカグレロル(Ticagrelor) (JAN)

化学名: (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

構造式:



分子式: C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S

分子量: 522.57

性状: 白色～うすい赤色の粉末である。

【包装】

ブリリタ錠60mg: [PTP] 140錠(14錠×10)
[バラ] 250錠

ブリリタ錠90mg: [PTP] 140錠(14錠×10)
[バラ] 500錠

【主要文献】

- 社内資料(血小板輸血に関する作用, 2015)
- 社内資料(日本人における単回投与時の薬物動態, 2012)
- Teng, R., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 52, 478, 2014
- Teng, R., et al.: J. Drug Asses., 3, 43, 2014
- Teng, R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 66, 487, 2010
- Butler, K., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 70, 65, 2010
- Teng, R., et al.: Int. J. Pharmacol. Ther., 51, 795, 2013
- 社内資料(P-糖蛋白質による輸送, 2004)
- 社内資料(P-糖蛋白質に及ぼす影響, 2003)
- 社内資料(蛋白結合, 2000及び2008)
- 社内資料(薬物代謝酵素の同定, 2003)
- 社内資料(薬物代謝酵素に及ぼす影響, 2003)
- Teng, R., et al.: Drug Metab. Dispos., 38, 1514, 2010
- Teng, R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 68, 1175, 2012
- Butler, K., et al.: J. Clin. Pharmacol., 52, 1388, 2012
- Butler, K., et al.: J. Clin. Pharmacol., 51, 978, 2011
- Teng, R., et al.: J. Drug Asses., 2, 30, 2013
- Teng, R., et al.: Clin. Ther., 35, 1025, 2013
- Teng, R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 69, 877, 2013
- Teng, R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 69, 477, 2013
- Teng, R., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 51, 305, 2013
- Teng, R., et al.: Clin. Drug Investig., 34, 529, 2014
- Teng, R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 69, 1801, 2013
- Teng, R., et al.: Platelets, 24, 615, 2013

- 25) Teng, R., et al.: J. Clin. Pharm. Ther., 37, 704, 2012
- 26) Butler, K., et al.: Curr. Med. Res. Opin., 27, 1585, 2011
- 27) Teng, R., et al.: J. Clin. Pharm. Ther., 39, 186, 2014
- 28) Teng, R., et al.: J. Clin. Pharm. Ther., 37, 464, 2012
- 29) Goto, S., et al.: Circulation J., 79, 2452, 2015
- 30) Wallentin, L., et al.: N. Engl. J. Med., 361, 1045, 2009
- 31) Bonaca, MP, et al.: N. Engl. J. Med., 372, 1791, 2015
- 32) 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)
- 33) van Giezen, J.J., et al.: J. Thromb. Haemost., 7, 1556, 2009
- 34) 社内資料(P2Y₁₂受容体に対する作用様式, 2006)
- 35) Nylander, S, et al.: J. Thromb. Haemost., 11, 1867, 2013
- 36) Armstrong, D, et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 19, 209, 2014
- 37) Bonello, L, et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 63, 872, 2014
- 38) 社内資料(ヒト洗浄血小板を用いた血小板凝集試験, 2000)
- 39) 社内資料(ヒト多血小板血漿を用いた血小板凝集試験, 2000)
- 40) 社内資料(ヒト全血を用いた血小板凝集試験, 2000)
- 41) 社内資料(イヌにおけるADP誘発血小板凝集阻害作用, 2000)
- 42) van Giezen, J.J., et al.: Thromb. Res., 124, 565, 2009
- 43) Gurbel, P.A., et al.: Circulation, 121, 1188, 2010

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

【投与期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準収載から1年を経過する月の末日まで、投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされています。

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2016

AstraZeneca 

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号