
2.5 臨床に関する概括評価

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	9
本概要に記載した臨床試験	10
2.5.1 製品開発の根拠	11
2.5.1.1 緒言及び予定する効能・効果	11
2.5.1.1.1 海外	11
2.5.1.1.2 日本	11
2.5.1.2 虚血性心疾患治療の現状	12
2.5.1.2.1 急性冠症候群	13
2.5.1.2.2 陳旧性心筋梗塞	13
2.5.1.3 抗血小板療法	15
2.5.1.4 現在の診療ガイドライン及び標準治療	16
2.5.1.4.1 急性冠症候群	16
2.5.1.4.2 陳旧性心筋梗塞	17
2.5.1.5 医療ニーズとチカグレロル開発の根拠	17
2.5.1.5.1 急性冠症候群	17
2.5.1.5.2 陳旧性心筋梗塞	18
2.5.1.6 チカグレロル開発プログラムの概要	19
2.5.1.6.1 第Ⅰ相試験	19
2.5.1.6.2 第Ⅱ相試験	20
2.5.1.6.3 第Ⅲ相試験	21
2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守	28
2.5.1.8 治験相談	28
2.5.1.8.1 急性冠症候群を適応症とした[]における相談	28
2.5.1.8.2 急性冠症候群を適応症とした医薬品[]相談	29
2.5.1.8.3 陳旧性心筋梗塞を適応症とした[]における相談	29
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	30
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	31
2.5.3.1 薬物動態	31
2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄	31
2.5.3.1.2 薬物相互作用	32
2.5.3.1.2.1 チカグレロルの曝露量に影響を与える可能性のある相互作用	32
2.5.3.1.2.2 チカグレロルの曝露量を低下させる可能性のある相互作用	33
2.5.3.1.2.3 他の薬物の曝露に及ぼす可能性のある相互作用	33

2.5.3.2	薬力学	34
2.5.3.2.1	日本人の健康被験者及び冠動脈疾患患者における用量・曝露量と血小板凝集阻害作用との関係	35
2.5.3.2.2	血小板凝集阻害作用の発現	35
2.5.3.2.3	血小板凝集阻害作用の消失	35
2.5.3.2.4	血小板凝集阻害作用の一貫性	36
2.5.3.2.5	クロピドグレルとチカグレロルの切り替え	37
2.5.3.3	特殊患者	37
2.5.3.3.1	腎障害者	37
2.5.3.3.2	肝障害者	38
2.5.3.3.3	年齢、人種及び性別	38
2.5.3.3.4	特殊患者における要約	38
2.5.3.3.5	母集団薬物動態解析及び曝露量－作用解析	38
2.5.4	有効性の概括評価	39
2.5.4.1	急性冠症候群	39
2.5.4.1.1	第Ⅲ相試験（PLATO 及びアジア共同第Ⅲ相試験）のデザイン	39
2.5.4.1.1.1	全般的な試験デザイン	40
2.5.4.1.1.1.1	評価対象から除外した集団	41
2.5.4.1.1.1.2	チカグレロルの用法・用量の選択	41
2.5.4.1.1.1.3	対照薬の選択及び用法・用量	42
2.5.4.1.1.1.4	有効性評価項目	42
2.5.4.1.1.1.5	統計学的な課題	42
2.5.4.1.2	第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）の結果	44
2.5.4.1.2.1	対象集団	44
2.5.4.1.2.2	急性冠症候群患者におけるチカグレロルの有効性	45
2.5.4.1.2.2.1	ステント血栓症の予防	49
2.5.4.1.2.2.2	サブグループにおける有効性の一貫性	49
2.5.4.1.2.2.3	クロピドグレルの代謝に影響を及ぼす CYP2C19 と ABCB1 一塩基多型によるチカグレロルとクロピドグレルの転帰に関する遺伝子サブスタディ	50
2.5.4.1.3	制限事項	51
2.5.4.1.3.1	投与期間に関する制限事項	51
2.5.4.1.3.2	長期クロピドグレル投与患者の組入れに関する制限	51
2.5.4.1.3.3	無作為割付け前に非盲検下でクロピドグレルを投与した患者	51
2.5.4.1.3.4	アジア共同第Ⅲ相試験の被験者数	51
2.5.4.1.4	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の結論	51
2.5.4.2	陳旧性心筋梗塞	53
2.5.4.2.1	第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）のデザイン	53
2.5.4.2.1.1	全般的な試験デザイン	53
2.5.4.2.1.2	対象患者集団	53
2.5.4.2.1.3	治験期間	54
2.5.4.2.1.4	チカグレロルの用法・用量の選択	55
2.5.4.2.1.5	対照薬	55

2.5.4.2.1.6	基礎療法	56
2.5.4.2.1.7	有効性評価項目	56
2.5.4.2.1.8	中央判定	56
2.5.4.2.1.9	統計学的手法	56
2.5.4.2.2	第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）の結果	57
2.5.4.2.2.1	対象集団	57
2.5.4.2.2.2	試験の実施	57
2.5.4.2.2.3	心筋梗塞の既往歴を有する患者におけるチカグレロルの有効性	58
2.5.4.2.2.3.1	主要評価項目	58
2.5.4.2.2.3.2	副次的評価項目	62
2.5.4.2.2.3.3	部分集団における有効性評価	63
2.5.4.2.2.3.4	その他の有効性評価	63
2.5.4.2.2.3.5	有効性の結論	65
2.5.5	安全性の概括評価	65
2.5.5.1	安全性評価方法	66
2.5.5.1.1	臨床試験における特別な安全性評価方法	66
2.5.5.1.2	安全性評価戦略	66
2.5.5.1.3	出血の定義	66
2.5.5.1.4	安全性解析対象集団	66
2.5.5.1.5	評価対象から除外した集団	67
2.5.5.2	曝露期間及び曝露集団	67
2.5.5.2.1	チカグレロル臨床開発プログラムにおける曝露状況	67
2.5.5.2.2	安全性評価に関連する人口統計学的特性及び要因	68
2.5.5.2.3	投与中止及び治験中止	69
2.5.5.3	有害事象プロファイル	69
2.5.5.3.1	有害事象	70
2.5.5.3.2	重篤な有害事象	71
2.5.5.3.3	投与中止に至った有害事象	71
2.5.5.3.4	死亡	72
2.5.5.4	主な安全性の課題	73
2.5.5.4.1	出血	73
2.5.5.4.1.1	PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における出血プロファイル	73
2.5.5.4.1.2	PEGASUS 試験における出血プロファイル	76
2.5.5.4.1.3	結論	85
2.5.5.4.2	呼吸困難	85
2.5.5.4.2.1	PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験	86
2.5.5.4.2.2	PEGASUS 試験	86
2.5.5.4.2.3	結論	87
2.5.5.4.3	R-R 間隔の延長及び徐脈性不整脈	88
2.5.5.4.3.1	PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験	88
2.5.5.4.3.2	PEGASUS 試験	88
2.5.5.4.3.3	結論	89
2.5.5.4.4	高尿酸血症及び痛風	89
2.5.5.4.5	血清クレアチニン値上昇及び腎臓関連の有害事象	90

2.5.5.4.6	肝機能	91
2.5.5.4.7	新生物	92
2.5.5.5	特別な集団	92
2.5.5.5.1	出血に関する探索的サブグループ解析	92
2.5.5.5.2	非出血性有害事象に関する探索的サブグループ解析	93
2.5.5.5.3	探索的サブグループ解析の結論	93
2.5.5.5.4	妊娠中又は授乳中の使用	93
2.5.5.5.5	内因性要因	94
2.5.5.5.6	外因性要因	94
2.5.5.6	過量投与及び乱用の可能性	95
2.5.5.7	離脱症状及び反跳現象	96
2.5.5.8	運転又は機械操作能への影響	96
2.5.5.9	市販後安全性報告	96
2.5.5.10	安全性の結論	96
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	97
2.5.6.1	急性冠症候群	97
2.5.6.1.1	チカグレロルのベネフィット	98
2.5.6.1.2	チカグレロルのリスク	99
2.5.6.1.3	特別な集団	100
2.5.6.1.4	急性冠症候群における全般的結論	100
2.5.6.2	陳旧性心筋梗塞	101
2.5.6.2.1	リスク・ベネフィットの定量的評価	102
2.5.6.2.1.1	最大解析対象集団におけるリスク差	102
2.5.6.2.1.2	その他の分析	104
2.5.6.2.1.3	リスク・ベネフィットプロファイルの経時的変化	104
2.5.6.2.2	陳旧性心筋梗塞における全般的結論	106
2.5.7	参考文献	106
2.5.8	添付資料	115
2.5.8.1	陳旧性心筋梗塞患者におけるリスク・ベネフィット評価に用いたその 他の分析	115
2.5.8.1.1	感度分析に用いたエンドポイント	115
2.5.8.1.2	NNT 及び NNH の定義	116
2.5.8.1.3	その他の分析結果	116
2.5.8.2	ベースラインでの併用薬による部分集団解析	128
2.5.8.3	チカグレロル 90 mg 群と 60 mg 群の探索的比較解析	130

表目次

表 1	チカグレロルの臨床開発プログラム - 第 I 相試験	20
表 2	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	24
表 3	チカグレロルの臨床開発プログラム - 第Ⅱ相試験	25
表 4	チカグレロルの臨床開発プログラム - 第Ⅲ相試験	27
表 5	主要及び副次的有効性評価項目（PLATO 試験の侵襲的治療予定例、 及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団：最大解析対象集団）	48
表 6	主要評価項目：無作為割付けから心血管死、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（PEGASUS 試験）（最大解析対 象集団）	61
表 7	出血の要約（PLATO 試験：侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団、 アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）	74
表 8	治療期間中の TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の解 析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）	79
表 9	治療期間中の TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の臨 床状況別の解析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）	80
表 10	治療期間中の TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の解 析結果（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）	81
表 11	治療期間中の TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の臨 床状況別の解析結果（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団	82
表 12	リスク・ベネフィットの感度分析に用いた相互排他的な有効性エンド ポイント	115
表 13	リスク・ベネフィットの感度分析に用いた相互排他的な安全性エンド ポイント	116
表 14	ベネフィット評価項目の解析（PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象 集団〕）	126
表 15	リスク評価項目の解析（PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集 団〕）	126
表 16	ベネフィット評価項目の解析（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、 治療期間中）	127
表 17	リスク評価項目の解析（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療 期間中）	127
表 18	チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 - 有効性主要評価項目 （PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕）	131
表 19	チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 - 主要、副次的及び探索的有效 性評価項目（PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕）	131
表 20	チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 - 死亡（死因を問わない）、心 筋梗塞及び脳卒中による複合エンドポイント（PEGASUS 試験：ITT 〔最大解析対象集団〕）	132
表 21	安全性解析対象集団の治療期間中におけるチカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 - TIMI の定義による Major bleeding 及び Major/Minor bleeding（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療期間中）	133

表 22	チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 – TIMI 及び PLATO の定義による Major bleeding 及び Major/Minor bleeding (PEGASUS 試験：ITT [最大解析対象集団])	134
------	--	-----

図目次

図 1	Kaplan-Meier 法による主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発生率の推移（PEGASUS 試験）（最大解析対象集団）	60
図 2	有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験）（最大解析対象集団）	62
図 3	主要、副次的及びその他の有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験）（最大解析対象集団）	64
図 4	PLATO 試験の国別及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における、PLATO 試験の定義による Major bleeding のハザード比対数変換値及び 95%信頼区間（PLATO 試験：侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）	75
図 5	TIMI の定義による Major bleeding の国別ハザード比対数変換値及び 95%信頼区間（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）	83
図 6	チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の 1000 例あたりのイベント数のプラセボとの差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	102
図 7	チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の 1000 例あたりのイベント数のプラセボとの差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	103
図 8	ベネフィット評価項目（全死亡〔死因によらない〕、心筋梗塞及び脳卒中）及びリスク評価項目（致死性の出血及び頭蓋内出血）のプラセボ群とのリスク差の経時的推移（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	105
図 9	チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	117
図 10	チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	118
図 11	チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、安全性解析対象集団、治療期間中）	119
図 12	チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、安全性解析対象集団、治療期間中）	120
図 13	チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対	

	象集団〔有効性評価項目〕及び安全性解析対象集団、治療期間中〔安全性評価項目〕）	121
図 14	チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団〔有効性評価項目〕及び安全性解析対象集団、治療期間中〔安全性評価項目〕）	122
図 15	チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の感度分析による有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	123
図 16	チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の感度分析による有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	124
図 17	チカグレロル（90 mg 及び 60 mg の統合）を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	125
図 18	ベースラインの併用薬別の主要評価エンドポイントのハザード比（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）	129
図 19	ベースラインの併用薬別の TIMI の定義による Major bleeding のハザード比（PEGASUS 試験、安全性解析対象集団）	130

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ACC	American College of Cardiology：米国心臓病学会
ACT	Activated coagulation time：活性凝固時間
ADP	Adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
AHA	American Heart Association：米国心臓協会
aPTT	Activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
ARR	Absolute risk reduction：絶対リスク減少
AUC	Area under the concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index：肥満度指数
CABG	Coronary artery by-pass grafting：冠動脈バイパス術
CEC	Clinical endpoint committee：クリニカルエンドポイント委員会
CI	Confidence interval：信頼区間
CK-MB	Creatine kinase myocardial band：クレアチンキナーゼ心筋型
C _{max}	Peak plasma concentration：最高血漿中濃度
CPTPs	Cyclopentyltriazolopyrimidines：シクロペンチルトリアゾロピリミジン群
CSED	Common study end date
CTD	Common technical document：コモンテクニカルドキュメント
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
E _{max}	Maximum effect of inhibition：最大効果
ENT-1	Equilibrative Nucleoside Transporter 1：受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター1
ESC	European Society of Cardiology：欧州心臓病学会
HR	Hazard ratio：ハザード比
ICH	International Conference on Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IDMC	Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
IPA	Inhibition of platelet aggregation：血小板凝集阻害（能）
IPA _{max}	Maximum inhibition of platelet aggregation：最大血小板凝集阻害（能）
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier：カプランマイヤー
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NSTEMI	Non ST elevation myocardial infarction：非 ST 上昇型心筋梗塞
P2Y ₁₂	Platelet ADP：血小板 ADP
PCI	Percutaneous coronary intervention：経皮的冠動脈インターベンション
Pgp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
RRR	Relative risk reduction：相対リスク減少
STEMI	ST elevation myocardial infarction：ST 上昇型心筋梗塞
t _{1/2}	Terminal elimination half-life：消失半減期
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group：心筋梗塞における血栓溶解療法研究グループ

2.5 臨床に関する概括評価

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

略語及び専門用語	用語の説明
$t_{\max}$	Time to reach peak concentration：最高濃度又は最大反応到達時間
UA	Unstable angina：不安定狭心症
WHO	World health organization：世界保健機関

本概要に記載した臨床試験

第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号、本概要での呼称、第5部における治験総括報告書の格納場所）

試験番号	開発の相	本概要での呼称	第5部における治験総括報告書の格納場所
D5130C00008	Ⅱ	DISPERSE 試験	5.3.3.2.3
D5130C00048	Ⅱ	OFFSET 試験	5.3.4.2.2
D5130C00030	Ⅱ	RESPOND 試験	5.3.4.2.1
D5130C00002	Ⅱ	DISPERSE2 試験	5.3.3.2.2
D5130C00065（評価資料）	Ⅱ	アジア共同第Ⅱ相試験	5.3.3.2.1
D5130C05262（評価資料）	Ⅲ	PLATO 試験	5.3.5.1.2
D5130C00027（評価資料）	Ⅲ	アジア共同第Ⅲ相試験	5.3.5.1.1
D5132C00001（評価資料）	Ⅲ	PEGASUS 試験	5.3.5.1.1

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言及び予定する効能・効果

2.5.1.1.1 海外

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、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。

- 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）

この適応症は、多施設共同国際第Ⅲ相 D5130C05262 試験（以降 PLATO 試験）を含む広範な臨床開発プログラムの結果が基になり承認された。PLATO 試験は、急性冠症候群患者 18624 例を無作為割付けして実施した多施設共同国際第Ⅲ相試験であり、この試験においてチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与はクロピドグレルと比較して Major bleeding を増加させることなく有意に血栓性イベントを抑制した。

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、血栓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、米国において 2015 年 9 月に承認されている。

- 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）

2.5.1.1.2 日本

日本では、急性冠症候群の治療として PCI が一般的である医療状況を考慮し、PCI が予定される急性冠症候群の日本人/アジア人患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）を実施した。また、日本人の心筋梗塞の既往歴を有する患者におけるチカグレロル長期投与のリスク・ベネフィットを評価するため、PEGASUS 試験への日本人患者の登録を行った。

これら PLATO 試験、PEGASUS 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験から得られた結果から、日本人患者においてもチカグレロルの投与により良好なリスク・ベネフィットプロファイルが得られ

ると判断した。本申請時点において予定される効能・効果、及び用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果

- ブリリント錠 90 mg：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 60 mg：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。

2.5.1.2 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。緊急 PCI を含めた急性期治療の進歩に伴い、急性冠症候群の予後は改善傾向にある（Yeh et al 2010）。しかし、国内でのコホート研究では、食事の欧米化による脂質異常症や糖尿病等の危険因子を持つ患者が増加しており、高齢者の冠動脈疾患の発生率は増加傾向にあることが示されている（Kubo et al 2003、Kubo et al 2008）。

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。しかしながら、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。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。ステント血栓症のリスク、及びこれを防ぐために内皮組織形成がなされるまで実施される抗血小板療法の重要性は、日本人患者か日本人以外の患者かにかかわらず同様である（Kushner et al 2009）。また、日本人アテローム性心血管疾患の病態生理は日本人以外の患者と異ならないとの報告がある（Iso 2011、Hamm et al 2011）。

2.5.1.2.1 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、及びアスピリンとアデノシン二リン酸（Adenosine diphosphate：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。現在利用可能な抗血小板薬の効果には限界があり、医療上の重要なニーズは未だ満たされていない。全般的有効性が良好で、有害事象の発現が少なく、作用の発現及び消失が速やかな、いずれの患者においても実医療で現在使用されている薬剤よりも予測性の高い効果が得られる（反応のばらつきが小さい）抗血小板薬が必要とされている。

急性冠症候群の治療における ADP 受容体拮抗薬の有用性を示すエビデンスは、病態ごとに集積されている。NSTEMI 患者 12562 例を対象とした CURE 試験では、アスピリン 75～325 mg に加えてクロピドグレル 75 mg 又はプラセボによる 1 日 1 回の併用投与を、症状発生から 24 時間以内に開始した。その結果、クロピドグレル群で重大な心血管性イベントが年間 20%抑制された（クロピドグレル群 9.4%、プラセボ群 11.4%）。心血管死の発生率に群間差はなかった（クロピドグレル群 5.1%、プラセボ群 5.5%）。Major bleeding 及び全出血の発現率は、クロピドグレル群で多くみられた（Major bleeding：クロピドグレル群 3.7% vs プラセボ群 2.7% [p=0.001]、全出血：クロピドグレル群 8.5% vs プラセボ群 5.0% [p<0.001]）（Yusuf et al 2001）。

中国で実施された COMMIT 試験（Chen et al 2005）では、STEMI 患者 45852 例を対象に、クロピドグレル 75 mg とアスピリン 162 mg 1 日 1 回との併用とアスピリン単剤とを比較検討した。症状発生から 24 時間以内に、アスピリンにクロピドグレルを追加したところ、死亡、再梗塞又は脳卒中の発生率が 10.1%から 9.2%に低下した（4 週間の相対リスク減少 [RRR] 9%）。最初の退院前に死亡（死因を問わない）した患者は、クロピドグレルとアスピリンとの併用群で少なかった（7.5% vs 8.1% [p=0.03]）。最長 4 週間の治療期間中にみられた出血に群間差はなかった。

CLARITY-TIMI 28 試験では、STEMI 患者 1863 例を対象に、アスピリン 75～162 mg 1 日 1 回、線維素溶解薬及びヘパリンを基礎治療として、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の追加投与を検討した。本試験でも、クロピドグレルの投与により、血管造影で確認された動脈の開存を含む主要複合評価項目イベントのリスクが抑制された（30 日間の追跡調査後のイベント率 15.0% vs 21.7%）（Sabatine et al 2005b）。複合評価項目における群間差は、概ね動脈開存性によるものであり（11.7% vs 18.4% [p<0.001]）、死亡（2.6% vs 2.2% [p=0.49]）及び心筋梗塞再発（2.5% vs 3.6% [p=0.08]）では差はなかった。

急性冠症候群患者のうち、NSTEMI 患者における死亡率の改善が示された試験はなく、COMMIT 試験において、STEMI 患者における死亡率の改善のみ確認されている。クロピドグレルは、上述の試験の結果に基づき、急性冠症候群の治療薬として承認されている。

2.5.1.2.2 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、AHA は、最初的心筋梗塞から 5 年以内に統計的に算出されるリスクとして、次の報告を行っている：45 歳以上の男性の 36%及び女性の 47%が死亡、45～64 歳の男性の 15%及び女性の 22%並びに 65 歳以上の男性及び女性の 22%が心筋梗塞を再発又は致死的な冠動脈性心疾患を発現、45～64 歳の男性の 2%及び女性の 6%、及び 65 歳以上の男性の 5%及び女性の 8%が脳卒中を発現する (Mozaffarian et al 2015)。スウェーデン、米国、イングランド及びフランスの 4 カ国で行った心筋梗塞から 1 年間イベントが発現することなく経過した患者の追跡調査から、心筋梗塞、脳卒中及び死亡の 3 年間の累積リスクは、フランスの 16.7%からイングランドの 21.2%の範囲であった (Jernberg et al 2015、Rapsomaniki et al 2014)。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 年を超える 2 剤併用抗血小板療法の有効性は、CHARISMA 試験からも示唆された。CHARISMA 試験ではアテローム血栓性疾患患者又はアテローム血栓症発症リスクを複数有する患者に対してクロピドグレルをアスピリンと長期間併用投与した時の主要な心血管イベントの発生率をアスピリン単独投与と比較した。計 15603 例を長期間追跡 (中央値で 28 カ月間) した結果はクロピドグレルの有効性を示すものではなかったが (Bhatt et al 2006)、心筋梗塞、脳卒中、又は末梢動脈疾患の既往を有する被験者 9478 例 (追跡期間の中央値 27.6 カ月) による事後のサブグループ解析から、2 剤併用抗血小板療法はアスピリン単剤による治療と比較して有意に虚血性イベントを抑制する可能性が示された (Bhatt et al 2007)。なお、CHARISMA 試験は 27 カ国による国際共同試験であったが日本人は含まれておらず、北米及び西ヨーロッパからの登録を主として、アジア人の割合は 4%あった (Bhatt et al 2005)。また、PCI を経験した患者の割合はおおよそ 1/4 と少なかった (Bhatt et al 2005、Bhatt et al 2007)。

PEGASUS 試験開始後に報告された TRA2°P-TIMI 50 試験では、基礎治療 (アスピリン単剤、又は主にクロピドグレルによる 2 剤併用抗血小板療法) を受ける安定血管疾患患者に対して、vorapaxar 又はプラセボを上乗せして投与し、追跡調査 (中央値 2.5 年) を行った。事前に定義した心筋梗塞の既往歴 (割付け 2 週間～12 カ月前) を有する患者 17779 例では、vorapaxar 投与群において心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び緊急冠動脈血行再建による複合エンドポイントの発生率がプラセボと比較して有意に低下する結果が得られた一方、中等度～重度の出血は増加する傾向が見られた (Scirica et al 2012)。なお、PEGASUS 試験では条件とした心筋梗塞から無作為割付けまでの期間を 1～3 年としたが、TRA2°P-TIMI 50 試験の部分集団はそれよりも短く、大部分が 6 カ月未満であったことに留意する必要がある (PEGASUS 試験での心筋梗塞から無作為割付けまでの期間の中央値は 1.7 年であった)。

同じく PEGASUS 試験開始後に報告された DAPT 試験では安定期の冠動脈疾患患者又は冠動脈ステント留置後に急性冠症候群が発生した患者計 25682 例に対して最初にチエノピリジン系薬剤とアスピリンによる 12 カ月間の 2 剤併用抗血小板療法を行った (Mauri et al 2014)。その治療に対して忍容性を示した被験者、すなわち虚血性イベント及び重篤な出血が起こらなかった被験者に対して続けて 18 カ月間の 2 剤併用抗血小板療法又はプラセボを加えたアスピリン単独療法のいずれかに無作為割付けした。9961 例の薬剤溶出性ステント留置例が無作為割付けされ、2 剤併用抗血小板療法群は、出血リスクの上昇はみられるものの、プラセボ群と比較して有意にステント血栓症及び心/脳血管イベント発生リスクが減少することが示された。アスピリン単独群ではチエノピリジン系薬剤投与中止 3 カ月後の評価でステント血栓症及び心筋梗塞の増加がみられ、このことから 2 剤併用抗血小板療法を長期に継続することの有用性が示唆された。

PEGASUS 試験は、チカグレロルをアスピリンと併用投与することによって、心筋梗塞の既往歴に加えてその他のリスク因子を有する患者の心血管イベントの発生を、アスピリン単独投与と比較して有意に抑制することを検証するデザインとした。2 剤併用抗血小板療法はアスピリン単独療法と比較して出血イベントが増加する傾向があるが、全体的なリスク・ベネフィット評価は対象とした患者集団において良好なものになると予想された。

2.5.1.3 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 [CPTs]) 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、 $P2Y_{12}$ 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。臨床用量のチカグレロルを投与した冠動脈症候群患者では、アデノシン血漿中濃度の上昇が確認されている (Bonello et al 2014)。In vitro におけるアデノシン誘導性のヒト血小板凝集阻害作用 (Nylander et al 2013)、動物における梗塞領域の縮小 (Nanhwan et al 2014)、イヌ (van Giezen et al 2012)、健康被験者 (Wittfeldt et al 2013) 及び冠動脈症候群患者 (Alexopoulos et al 2013) における冠血流量の増加に基づく血管拡張、及び健康被験者におけるアデノシン誘導性の呼吸困難 (Wittfeldt et al 2013) 等、チカグレロルによるアデノシン作用増強が数多く確認されている。以上より、チカグレロルは $P2Y_{12}$ 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。

2.5.1.4 現在の診療ガイドライン及び標準治療

2.5.1.4.1 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、Amsterdam 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)。

しかし、いくつかの点で日本における急性冠症候群に対する治療が欧米と異なっている。諸外国と異なり、日本の実医療においては PCI が選択されることが極めて多い (Ogawa and Kojima 2009、Kasanuki et al 2005)。また日本では、PCI を予定していたが、冠動脈造影後、結果的に CABG あるいは保存的治療が選択された患者についてアスピリン及び ADP 受容体拮抗薬による 2 剤併用抗血小板療法を継続することは推奨されていない。海外の多くの国では冠動脈造影を繰り返し行うことはないが、日本ではステント留置後は冠動脈造影を 3～6 カ月毎に繰り返し行う。また、ステント内再狭窄及び/又は新病変が認められた場合には、日本では多くの患者で血行再建術が再度行われる。このため、手技に関連した心筋壊死バイオマーカーの上昇が認められることがある。日本においては、一般的に、PCI を実施する患者には 2～3 泊の入院を要する。一方、欧米においては、待機的 PCI は外来で実施されており、通常、患者は PCI 後数時間以内で帰宅することができる。

欧米における診療ガイドラインが改訂され、その際、PLATO 試験の結果が反映された。欧州心臓病学会 (ESC) による非 ST 上昇型心筋梗塞 (NSTEMI) に関するガイドライン (Hamm et al 2011) では、初期治療法にかかわらず、クロピドグレルの前治療患者も含め、虚血性イベントの中等度から高度のリスクがあるすべての患者にチカグレロルが推奨されている。米国心臓病学会 (ACC) /米国心臓協会 (AHA) による PCI ガイドライン (Levine et al 2011) では、急性冠症候群治療としてステント留置した患者において、P2Y₁₂ 受容体拮抗薬 (クロピドグレル、プラスグレル又はチカグレロル) による初回負荷投与及びその後の維持療法が推奨されている。最近改訂された ACC/AHA の非 ST 上昇型心筋梗塞 (NSTEMI) /不安定狭心症 (UA) ガイドラインでは、薬物治療を行う患者に対してチカグレロル又はクロピドグレルが推奨されており、PCI を実施予定の患者には P2Y₁₂ 受容体拮抗薬 (チカグレロルを含む) が推奨されている (Amsterdam et al 2014)。米国胸部専門医学会 (The American College of Chest Physicians) による心血管疾患の一次及び二次予防のガイドライン (Vandvik et al 2012) では、PCI におけるステント留置患者で急性冠症候群発症後 1 年以内は、2 剤併用抗血小板療法 (チカグレロル、クロピドグレル、又はプラスグレルと低用量アスピリンとの併用) を行うことが推奨されている。PCI が予定されていない急性冠症候群患者では、チカグレロルを用いた 2 剤併用抗血小板療法がクロピドグレルより推奨されている。

日本の急性冠症候群診療に対する 2 つのガイドライン (非 ST 上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン [日本循環器学会 2012 年改訂版] ; JCS2012、ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン [日本循環器学会 2013 年改訂版] ; JCS2013) では、アスピリン 160～325 mg を速やかに咀嚼服用することがクラス I として推奨されている。また、上記 2 つのガイドラインと、抗血小板治療に対するガイドライン (循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン [2009 年改訂版] ; JCS2009) 及び、心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011 年改訂版 ; JCS2011) において、ステント留置を伴う PCI が実施された全ての急性冠症候

群症例に対しては、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤併用抗血小板療法をおこなうことがクラス I としてガイドラインで推奨されている。

2.5.1.4.2 陳旧性心筋梗塞

2.5.1.4.1項で述べたように、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、Amsterdam 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、適切な投与期間はい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、2.5.1.2.1項で述べたように、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 年を越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。

2.5.1.5 医療ニーズとチカグレロル開発の根拠

2.5.1.5.1 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、作用発現が比較的遅く、最大血小板凝集阻害に到達するまでの時間は、600 mg の初回負荷量投与後でも約 8 時間である (試験 D5130C00048 治験総括報告書参照)。

- 有効性は血小板凝集阻害（IPA）の高さに依存すると考えられているが（Wiviott et al 2007）、クロピドグレルの IPA は完全ではない。600 mg の初回負荷量投与後、クロピドグレル反応例の平均ピーク IPA は 50%にすぎない。75 mg を長期投与したとき、定常状態におけるクロピドグレル反応例の平均 IPA は 60%に留まる。
- クロピドグレルの抗血小板作用は、すべての患者に一貫して認められるわけではない。多くの患者（30%以下）が、クロピドグレルとアスピリンを併用投与しても最低限又は低い IPA しか得られず、患者間の IPA の差も大きい（Gurbel et al 2003、Jernberg et al 2006）。
- プロドラッグであるクロピドグレルが効果を発揮するには、活性代謝物への変換が必要である。クロピドグレルは活性代謝物に代謝される際にチトクローム P450（CYP）2C19 の遺伝多型及び CYP2C19 阻害剤の併用による影響を受ける。抗血小板作用のばらつきは、ステント血栓症等の重大なイベント発生につながる（Matetzky et al 2004、Simon et al 2009）。また、日本人における遺伝的に CYP2C19 活性の低い患者（poor metabolizer）の割合は、18～22.5%との報告があることから、クロピドグレルの非反応例の割合は日本人患者の方が、欧米人患者と比較して高いと考えられている（Furuta et al 2007、Jinnai et al 2009）。
- 抗血小板作用が不可逆的であるために、クロピドグレルの使用には制限がある。不可逆的に血小板凝集を阻害するということは、効果の消失には新しい血小板の産生が必要である。チエノピリジン誘導体を使用している患者に対し待機的侵襲的手術を行う場合は、抗血小板治療の休薬による手術前の血栓症のリスクと、持続する抗血小板作用による手術中及び手術後の出血のリスクのバランスを考えて治療計画を組まなければならない。

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弱い、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り、このことはチクロピジンも同様である。また、クロピドグレル、チクロピジン共に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おり、肝機能異常の発現率はクロピドグレルと比較してチクロピジンでより高い。

プラスグレルは、クロピドグレルと比較し、明らかに高い IPA (>80%) と臨床的有效性を示したが、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（2.5.3.2.4項参照）、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。

2.5.1.5.2 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。

日本においても、2.5.1.4.2項で述べたように、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。

以上の全般的根拠に基づき、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開発を開始した。

2.5.1.6 チカグレロル開発プログラムの概要

チカグレロル開発プログラムは、急性冠症候群を適応症として世界各国で承認を取得することを最初の目的として開始された。日本における承認申請では、アジア共同第Ⅱ相試験、アジア共同第Ⅲ相試験、及び市販用製剤を用いた薬物動態試験を追加で実施し、日本人急性冠症候群患者におけるチカグレロルの安全性及び有効性を評価した。急性冠症候群に続き、心筋梗塞の既往歴を有する患者の適応症取得を目的とした開発プログラムが行われた。日本における承認申請では、PEGASUS 試験へ日本から参画し日本人の陳旧性心筋梗塞患者の安全性及び有効性を評価した。

2.5.1.6.1 第Ⅰ相試験

チカグレロルの第Ⅰ相試験プログラムの概略を表 1に示す。

チカグレロルの第Ⅰ相試験プログラムでは計 43 試験に 1000 例を超える被験者を登録し、チカグレロルの体内動態、薬力学、吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用の特性を検討した。薬力学試験では、血小板活性及び凝集、出血リスク指数、副作用及び副作用と用量又は曝露量との関係性を評価した (臨床薬理試験 2.7.2.1.3 項参照)。

日本人健康被験者が参加した臨床薬理試験は、用量漸増単回投与試験 (D5130C05266)、用量漸増反復投与試験 (D5130C05267)、及び市販用製剤を用いた薬物動態試験 (D5133C00001) の 3 試験である。試験 D5130C05266 及び 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を検討した。試験 D5133C00001 では、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。臨床薬理試験の結果から、チカグレロルのプロファイルは、急性冠症候群患者及び心筋梗塞の既往歴を有する患者への投与に適しており、注意や特別な管理を要する問題がないことが確認された。

日本人におけるチカグレロルの曝露量は白人に比べ 40%高かったが、IPA は日本人及び白人で同程度であることが確認された。このように異なる人種において IPA が同程度であったことから、PLATO 試験及び PEGASUS 試験において有効性が認められた用量は、日本人患者にとっても適切であることが示唆された。

表 1 チカグレロルの臨床開発プログラム - 第 I 相試験

第 I 相試験（うち 28 試験が安全性の参考資料）	
生物薬剤学試験	8 試験
日本人を含む第 I 相臨床薬理試験	3 試験
海外第 I 相臨床薬理試験	5 試験
内因性因子	6 試験
外因性因子	16 試験
薬力学試験	5 試験

第 I 相試験のうち、試験 D5130C00020、D5130C00047、D5130C00055、D5130C05266、D5130C05267、D5133C00001、及び D5130C00037 については臨床薬理学的検討における評価資料とした。

2.5.1.6.2 第 II 相試験

チカグレロルの第 II 相臨床試験プログラムの概略を表 3 に示す。

チカグレロルの海外の第 II 相臨床試験プログラムで実施された 4 試験のうち、DISPERSE 試験（D5130C00008）及び DISPERSE2 試験（D5130C00002）の 2 試験からは、第 III 相試験のデザインの根拠となる重要な情報が得られた。残る OFFSET 試験（D5130C00048）及び RESPOND 試験（D5130C00030）の 2 試験からは、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知見が得られた。これらの結果から、呼吸困難や R-R 間隔延長、血清尿酸値の上昇等のチカグレロルに関わる様々な安全性の懸念事項が洗い出され、第 III 相試験でさらに深い探索的な検討が行われた（2.5.5.1.1 項参照）。また、第 II 相開発プログラムから第 III 相試験で検討する用法・用量の妥当性を裏付ける根拠が得られた。薬力学的評価からは、投与初期から十分な血小板凝集阻害作用が示され、治療期間を通じて作用を維持するのに必要な急性冠症候群患者におけるチカグレロルの用法・用量は、「初期負荷量 180 mg 投与後、維持用量として 90 mg を 1 日 2 回投与すること」と考えられた。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、OFFSET 及び 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。これらの 4 つの第 II 相試験を安全性の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。

アジア共同第 II 相試験（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。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チカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回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。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 DISPERSE 試験のデータとの視覚的な比較も行った。本試験においてチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与は、45 mg 1 日 2 回投与及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与と比較して、好ましい薬力学的プロファイルを示し、45 mg 1 日 2 回投与もクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与と同等のプロファイルを示した。また、日本人にチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与した時の IPA とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を投与したときの IPA の差は、欧米人の場合と同程度であった。以上の結果から、アジア共同第 III 相試験で選択されたチカグレロル 90 mg の 1 日 2 回投与、及び PEGASUS 試験で選択されたチカグレロル 60 mg 及び 90 mg の 1 日 2 回投与は、日本人患者の用量としても妥当であることが示された（PEGASUS 試験における 60 mg 1 日 2 回投与を設定した根拠は 2.5.4.2.1.4 参照）。以上より、アジア共同第 II 相試験を今回の申請において評価資料と位置づけた。

2.5.1.6.3 第Ⅲ相試験

チカグレロルの第Ⅲ相臨床試験プログラムの概略を表 4に示す。

PLATO 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第Ⅲ相試験として実施された。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。この試験では、対照薬とした当時の標準治療薬であるクロピドグレルを含め、急性冠症候群の臨床的に重要な様態及び当時のガイドラインで推奨されていた治療法を包括したデザインを採用した。

- 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全 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けされた。
- 様々な病態の急性冠症候群患者を組み入れた（UA、STEMI 及び NSTEMI）。また、PCI、CABG 及び薬物療法を含むすべての治療方法を選択することが可能であった。
- PLATO 試験の主要目的は、急性冠症候群患者における心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中から成る複合イベント発生の抑制において、チカグレロルがクロピドグレルよりも優れていることを検証することであった。また、Major bleeding の発現率、有害事象及びその他の安全性項目を評価し、チカグレロルの安全性及び忍容性をクロピドグレルと比較検討することも試験目的に含めた。
- 無作為割付け後、冠動脈造影前であっても可能な限り早急に、具体的には急性冠症候群発症から 24 時間以内に抗血小板薬による 2 剤併用抗血小板療法を開始することにより、特に危険な状態にある患者にも対処できるようにした。
- クロピドグレルの長期投与を受けている患者、無作為割付け前の入院時に非盲検でクロピドグレルの投与を受けた患者も試験に組み入れられた。
- ステンント留置後、試験を実施した時点での米国におけるガイドラインの推奨に従い、325 mg 以下のアスピリンを最大 6 カ月間投与することを可能にした (King et al 2008、Antman et al 2008)。
- PLATO 試験の投与期間は、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、無作為割付け時に侵襲的治療が予定されていた患者のサブグループ（以下、「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）の発生率であった。侵襲的治療予定例のサブグループ 13408 例においても、PLATO 試験全集団の結果と同様に有効性の主要評価項目としての複合イベント発生率の低下の点で、チカグレロルはクロピドグレルより優れていたことが示された。かつ、当該サブグループにおけるデータは、予定される効能・効果である「PCI が適用される急性冠症候群患者」におけるチカグレロルの有効性を支持するものであると考えられるため、本試験を評価資料とした。

海外で実施された PLATO 試験を評価資料として使用することの妥当性について

海外で実施された PLATO 試験のデータを評価資料として用いる妥当性を評価した結果、下記の理由に基づき、本申請において PLATO 試験のデータを評価資料として用いることが可能であると結論付けた。

- 平成 10 年 8 月 11 日付医薬局/審査管理課第 672 号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」の補遺 D に基づき、チカグレロルの薬剤特性について考察した結果、チカグレロルの作用は民族差による影響を受けにくいと考えられた。
- 第 I 相試験 (D5130C05266 及び D5130C05267) において、日本人及び白人健康被験者の間に臨床的に意義のある IPA の差は認められなかった。異なる人種において IPA が同程度であったことから、PLATO 試験において有効性が認められた用量は、日本人患者にとっても適切であることが示唆された (2.5.1.6.1 項参照)。
- アジア共同第 II 相試験 (D5130C00065) において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回よりも高い IPA を示した。海外第 II 相試験 (DISPERSE 試験) の結果と比較して、薬力学的プロファイル及び出血を含む有害事象の発現率に顕著な差は認められなかった。したがって、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。さらに、チカグレロルの薬力学的効果を示す血漿中濃度－作用曲線の傾きが日本人と欧米人患者 (DISPERSE 試験及びアジア共同第 II 相試験) で類似していたことが挙げられる。
- PLATO 試験において、アジア人サブグループとその他の地域の違いは認められておらず、PLATO 試験において様々な因子 (喫煙、体重、年齢別等) についてサブグループ解析を行った結果、各サブグループにおける治療効果は全集団の結果と一貫していると考えられた (試験 D5130C05262 治験総括報告書 図 16 参照)。地域 (北米及びその他) と治療の交互作用が認められたが、専門家による検討を行った結果、この交互作用はアスピリンの維持用量が高用量であることが原因であった (Carroll and Fleming 2013、Mahaffey et al 2011)。
- 欧米及び日本のガイドラインに記載されているように、PCI が予定される急性冠症候群患者に対する治療方針に関して、日本と海外で大きな違いはない (JCS2013、JCS2009、JCS2011、JCS2012、Hamm et al 2011、Levine et al 2011、Amsterdam et al 2014、Vandvik et al 2012)。
- 病態の生理学的メカニズム、血小板凝集阻害のメカニズム、本剤の開発プログラムから得られた安全性及び有効性の結果より、日本人と日本人以外の患者でチカグレロルの安全性及び有効性が異なることを示唆する根拠は得られていない。

アジア共同第 III 相試験 (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」こと、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。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（UA、STEMI 及び NSTEMI）。
- 本試験においては、PCI が予定されている急性冠症候群患者のみを対象とした。
- 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 2 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、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（2.5.4.1.1.1項参照）

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て評価するために、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 2 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。

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（詳細は治験実施計画書 4.1 項参照）。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（安全性については臨床的安全性 2.7.4 参照）。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。

2.5 臨床に関する概括評価

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 3 チカグレロルの臨床開発プログラム - 第Ⅱ相試験

試験名 試験番号 実施期間	対象患者 割付症例数	被験薬/用法・用量、投与期間	試験デザイン 主要目的
参考資料			
OFFSET 試験 D5130C00048 2007 年 10 月～ 2009 年 3 月	安定期の冠動脈疾患を有する ことが確認された男性及び女 性患者 123 例 チカグレロル 57 例 クロピドグレル 54 例 プラセボ 12 例	<u>チカグレロル</u> ：初回負荷用量 180 mg 投与後 90 mg 1 日 2 回投与 <u>クロピドグレル</u> ：初回負荷用量 600 mg 投与後 75 mg の 1 日 1 回投与 <u>基礎治療</u> ：アスピリン 75～100 mg/日 <u>投与期間</u> ：6 週間	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間 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する
RESPOND 試験 D5130C00030 2008 年 5 月～ 2009 年 3 月	安定期の冠動脈疾患を有する ことが確認された男性及び女 性患者 98 例 非反応例 41 例 反応例 57 例	<u>チカグレロル</u> ：初回負荷用量 180 mg 投与後 90 mg 1 日 2 回投与 <u>クロピドグレル</u> ：初回負荷用量 600 mg 投与後 75 mg 1 日 1 回投与 <u>基礎治療</u> ：アスピリン 75～100 mg/日 <u>投与期間</u> ：2 週間	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、クロスオーバー 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を対象にチカグレロ ルが IPA に及ぼす影響をクロピドグレル と比較検討する
DISPERSE 試験 D5130C00008 20 年 月～ 20 年 月	アテローム硬化性疾患が確認 された 25～85 歳の男性及び女 性患者 201 例 チカグレロル 50 mg 41 例 チカグレロル 100 mg 40 例 チカグレロル 200 mg 37 例 チカグレロル 400 mg 46 例 クロピドグレル 37 例	<u>チカグレロル</u> ：50 mg 1 日 2 回投与、100 mg 1 日 2 回投与、200 mg 1 日 2 回投与、400 mg 1 日 1 回投与、プラセボ <u>クロピドグレル</u> ：75 mg 1 日 1 回投与 <u>基礎治療</u> ：アスピリン 75～100 mg/日 <u>投与期間</u> ：28 日間	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 アテローム硬化性疾患が確認されている 患者を対象にチカグレロル（50、100 又 は 200 mg 1 日 2 回あるいは 400 mg 1 日 1 回）をアスピリンと併用したときの薬力 学的作用を、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回をアスピリンと併用投与したときと 比較検討する

2.5 臨床に関する概括評価

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 3 チカグレロルの臨床開発プログラム - 第Ⅱ相試験

試験名 試験番号 実施期間	対象患者 割付症例数	被験薬/用法・用量、投与期間	試験デザイン 主要目的
参考資料			
DISPERSE2 試験 D5130C00002 20 年 月～ 20 年 月	過去 48 時間以内に非 ST 上昇 型急性冠症候群が確認された 患者 990 例 チカグレロル 90 mg 334 例 チカグレロル 180 mg 329 例 クロピドグレル 327 例	<u>チカグレロル</u> ：初回負荷用量 270 mg 投与後 90 mg 1 日 2 回投与又は 180 mg 1 日 2 回投与 <u>クロピドグレル</u> ：初回負荷用量 300 mg 投与後 75 mg 1 日 1 回投与 <u>基礎治療</u> ：アスピリン 75～100 mg/日 <u>投与期間</u> ：4、8 又は 12 週間	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 非 ST 上昇型急性冠症候群患者を対象に 異なる用量のチカグレロルをアスピリン と併用したときの安全性及び忍容性をク ロピドグレルとアスピリンを併用したと きと比較検討する
評価資料			
アジア共同第Ⅱ 相試験 D5130C00065 2010 年 4 月～ 2011 年 3 月	安定期の冠動脈疾患を有する 日本人及び日本人以外のアジ ア人患者 139 例 チカグレロル 45 mg 50 例 チカグレロル 90 mg 43 例 クロピドグレル 46 例	<u>チカグレロル</u> ：45 mg 1 日 2 回投与、90 mg 1 日 2 回投与 <u>クロピドグレル</u> ：75 mg 1 日 1 回投与 <u>基礎治療</u> ：アスピリン 75～100 mg/日 <u>投与期間</u> ：4 週間	国際多施設共同、無作為化、二重盲検、 トリプルダミー、並行群間 安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者 を対象に、チカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したときの血小板 凝集阻害作用を検討する

第Ⅱ相試験のうち、OFFSET 試験、RESPOND 試験、DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験は安全性の参考資料とした。

2.5 臨床に関する概括評価

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 チカグレロルの臨床開発プログラム - 第Ⅲ相試験

試験名 試験番号 実施期間 評価資料	対象患者 割付症例数	被験薬/用法・用量、投与期間	試験デザイン 主要目的
アジア共同第Ⅲ相試験 D5130C00027 2011年2月～ 2012年7月	日本人・アジア人のPCIが予定される非ST上昇型又はST上昇型の急性冠症候群患者 男性及び女性患者 801 例 チカグレロル 401 例 クロピドグレル 400 例	<u>チカグレロル</u> ：初回負荷量 180 mg 投与後 90 mg 1 日 2 回投与 <u>クロピドグレル</u> ：初回負荷量 300 mg 投与後 75 mg 1 日 1 回投与 <u>基礎療法</u> ：アスピリン 75～100 mg/日 <u>投与期間</u> ：6～12 カ月	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 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 を 1 日 2 回投与したときの ・ 短期及び長期安全性及び忍容性（特に出血イベント） ・ 心血管系イベント予防に対する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
PLATO 試験 D5130C05262 2006年10月～ 2009年2月	非ST上昇型又はST上昇型の急性冠症候群患者 18624 例 チカグレロル 9333 例 クロピドグレル 9291 例	<u>チカグレロル</u> ：初回負荷量 180 mg 投与後 90 mg 1 日 2 回投与 <u>クロピドグレル</u> ：初回負荷量 300 mg 投与後 75 mg 1 日 1 回投与 <u>基礎治療</u> ：アスピリン 75～325 mg/日 <u>投与期間</u> ：6～12 カ月	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 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の血管性イベント阻害効果がクロピドグレルよりも優れていることを検証する
PEGASUS 試験 D5132C00001 2010年10月～ 2014年12月	日本人を含むアテローム血栓症のリスク因子を有する心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの1～3年前）を有する男性及び女性患者 21162 例 チカグレロル 60 mg 7045 例 チカグレロル 90 mg 7050 例 プラセボ 7067 例	<u>チカグレロル</u> ：60 mg 1 日 2 回投与、90 mg 1 日 2 回投与、プラセボ <u>基礎療法</u> ：アスピリン 75～150 mg/日 <u>投与期間</u> ：12 カ月以上	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 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する

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請で評価資料及び参考資料として提出する臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン」及び各地域で適応される規制要件並びに治験依頼者の生命倫理に関する方針に準拠した倫理原則に従って実施された。このことは、アストラゼネカ社及びアストラゼネカ株式会社の標準業務手順書、品質管理対策、及び監査プログラムによって保証されている。

2.5.1.8 治験相談

2.5.1.8.1 急性冠症候群を適応症とした[]における相談

アストラゼネカ株式会社は、[]について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言を得た。20[]年に[]について相談し（医薬品[]相談（[]））、その後、[]についてさらなる助言を得るため、20[]年、医薬品[]相談（[]）を行った。[]相談記録の写しについては、第1部 13.2 項に添付した。

[]について

[]

[] []

[]

[] []

[] [] []

[]

[] [] []

[]

[]

[] []

[] []

[] [] [] [] [] [] []

[] [] []

[] [] [] [] []

[]

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

2.5.1.8.2 急性冠症候群を適応症とした医薬品 ██████████ 相談

2.5.1.8.3 陳旧性心筋梗塞を適応症とした〇〇における相談

アストラゼネカ株式会社は、PEGASUS 試験に関して、20 年 月医薬品 相談（ ）を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言を得た。 相談記録の写しについては、第 1 部 13.2 項に添付した。

[illegible]

これらの助言に従い、アストラゼネカ株式会社は、[] に、20[] 年 [] 月、日本において PEGASUS 試験を開始した（海外では 2010 年 10 月に開始）。また、PEGASUS 試験における国内外の患者における母集団薬物動態解析を実施した。また、日本人患者数については、治験期間を通じて日本人患者の組入れを継続し、可能な限り日本人患者の数を確保できるようにした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ブリリント錠 90 mg

ブリリント錠 90 mg はチカグレロルを 90 mg 含有する、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、片面には T 及び 90 の刻印が施されており、裏面には刻印はない。チカグレロルは即放錠であり、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のために 1 日 2 回の投与レジメンを予定している。ブリリント錠 90 mg はアストラゼネカ社が治験依頼者である世界的な臨床開発プログラムで使用されており、第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）で使用した製剤（製剤22※、90 mg）は急性冠症候群に対するチカグレロルの市販用製剤として予定されている。

生物薬剤学試験としては 8 試験が実施されており、絶対バイオアベイラビリティの評価、生物学的同等性の評価、チカグレロルの体内動態における食事の影響の評価が行われた（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項参照）。初期の試験では [] の製剤（力価 50 mg、100 mg 及び 200 mg）が使用されたが、試験 D5130C00019 において [] の製剤（製剤13※）は [] の製剤（製剤8※）に対して 117%の相対バイオアベイラビリティを示したため、それ以降の試験では 100 mg 錠及び 200 mg 錠から新製剤の 90 mg 錠及び 180 mg 錠に切り替えた。

即放錠 90 mg を経口投与したときのチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティは 36%（95%信頼区間〔CI〕：30～42%）であった。絶食条件下で健康被験者に 90 mg を経口投与したとき、チカグレロルの吸収は速やかで、投与後約 1.5 時間で平均最高血漿中濃度（約 500 ng/mL）に到達した。チカグレロルから活性を保持する代謝物への変換は速やかで、代謝物の最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は中央値で 2.5 時間であった。チカグレロルの終末相消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は平均 6.9 時間（範囲：4.5～12.8 時間）であった。高脂肪食の摂取により、チカグレロルの最高血漿中濃度（ C_{max} ）は変化しなかったが、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 21%の増加を示した。曝露量の僅かな変化による臨床上的意義は低いと考えられことから、チカグレロルは食前又は食後のどちらでも服用可能としている。

PLATO 試験開始前にチカグレロル錠の非機能性フィルムコーティングについて、フィルムコーティング層の基材を [] からヒドロキシプロピルセルロースへと変更し 製剤22※（90 mg）とした。製剤22※ は第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）で用いられた。錠剤の非機能性フィルムコーティングにおける軽微な変更は *in vitro* での溶出挙動に影響しなかったことから、コーティングの変更について生物学的同等性を証明するための臨床試験は必要ないと考えた。また、[]（[]）において実生産スケールで製造されたチカグレロル錠（製剤34※）が []（[]）においてパイロットスケールで製造した錠剤

（製剤35＊）と生物学的に同等であることを確認した。■■■■■において製造した錠剤を PLATO 試験で使用した。チカグレロルの市販予定製剤は表面の刻印が加わったことを除いて第Ⅲ相試験で使用した製剤と同一で、同じく■■■■■で製造される予定である。

ブリリント錠 60 mg

PEGASUS 試験では、チカグレロルの市販用製剤 90 mg（製剤22＊）1 日 2 回投与及び臨床試験用製剤 60 mg（製剤32＊）1 日 2 回投与の 2 用量が評価された。PEGASUS 試験における有効性及び安全性の評価結果から、60 mg 1 日 2 回投与が陳旧性心筋梗塞患者に対する推奨用量であると判断した（2.5.6.2項参照）。

アストラゼネカ株式会社は、片面に T 及び 60 の刻印が施されているごくうすい黄みの赤色のフィルムコーティング錠である市販用製剤 60 mg（製剤33＊）を販売する予定である。臨床試験用製剤 60 mg 及び市販用製剤 60 mg の核錠組成は同一であり、製造工程パラメータ及び機器も同じであるが、刻印の有無及び非機能性フィルムコーティングの組成に軽微な変更がある。フィルムコーティング組成の違いによる影響を評価するため *in vitro* 溶出試験を行った結果、臨床試験用製剤 60 mg 及び市販用製剤 60 mg の溶出挙動は同等であった。（第 3 部 3.2P 参照）。また、市販用製剤 60 mg と市販用製剤 90 mg の *in vitro* 溶出挙動も同等であることを確認した。したがって、90 mg 錠の開発中に実施した生物薬剤学的試験から得られた知識は、60 mg 錠に適用できると考える。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄

チカグレロルは急性冠症候群患者に経口投与したとき速やかに吸収され、投与後 2～3 時間に最高血漿中濃度に到達した。活性を有する代謝物の生成も速やかで、チカグレロル投与後 2～3 時間に最高血漿中濃度に到達した。急性冠症候群患者における薬物動態は安定期の冠動脈疾患患者及び健康被験者における薬物動態と非常に類似していた（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.1 項及び臨床薬理試験 2.7.2.3.1.6 項参照）。

チカグレロルの定常状態分布容積は 87.5 L で、組織に広範に分布又は結合しないことが示唆された。チカグレロル及び主な活性を有する代謝物は血漿蛋白と著しく結合し、その蛋白結合率は 99%を超えており、年齢、性別、重度腎障害及び軽度肝障害による影響を受けなかった。非結合型分率はいずれの集団でも類似しており、血漿中濃度にはあまり依存していなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.2 項参照）。

チカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} はともに経口投与された用量に概ね比例して増加し、薬物動態は線形であることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.4 項参照）。高脂肪食はチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量にわずかに影響し、チカグレロルの AUC は 21%増加させ、代謝物の C_{max} を 22%減少させたが、未変化体の C_{max} 及び代謝物の AUC には影響を及ぼさなかった。本結果から、チカグレロルは食前及び食後のどちらでも投与可能であることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.1 項参照）。

チカグレロルの代謝の大部分はチトクローム P450 (CYP) 3A 酵素によるものである。ヒトにおける推定代謝経路は、臨床薬理試験 2.7.2 項 図 2 に掲載している。CYP1A2、2C19 及び 2E1 は *in vitro* 評価系においてチカグレロルの代謝には大きく関与していなかった。臨床薬理試験成績では、チカグレロルは弱い CYP3A4 阻害剤であり、P-糖蛋白質 (Pgp) を弱く阻害することが示された (臨床薬理試験 2.7.2.3.1.9 項参照)。

チカグレロルの主要な代謝経路は肝臓における代謝であり、AR-C124910XX は胆汁中に排泄されると考えられる。腎排泄の影響は少なく、未変化体及び AR-C124910XX のいずれの尿中排泄率も 1%未満であった。チカグレロル及び AR-C124910XX の平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.9 時間及び 8.6 時間であった (生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項 表 8 参照)。

2.5.3.1.2 薬物相互作用

2.5.3.1.2.1 チカグレロルの曝露量に影響を与える可能性のある相互作用

強力な CYP3A4 阻害剤

チカグレロルを強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール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 2.4 倍及び 7.3 倍に増加し、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 89%及び 56%低下した (臨床薬理試験 2.7.2.3.1.8.1 項及び第 5 部 3.3.4 項、試験 D5130C00022 の治験総括報告書参照)。イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ネファザドン及びリトナビルといった強力な CYP3A4 阻害剤は同程度の作用を示すと推察される。曝露量－作用関係の解析から出血及び呼吸困難に対する曝露量と弱い関連性が示されており (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5 項及び第 5 部 3.4.2 項、PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints 参照)、強力な CYP3A4 阻害剤とチカグレロルとの併用投与は避けるべきである。

中程度の CYP3A4 阻害剤

チカグレロルを中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム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、活性を有する代謝物の C_{max} は 38%減少した (AUC は変化せず)。中程度の CYP3A4 阻害剤は急性冠症候群患者においてチカグレロルのクリアランスの母集団平均を約 64%低下させた (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5 項及び第 5 部 3.3.5 項、PLATO Population PK Report 参照)。チカグレロルと中程度の CYP3A4 阻害剤との併用投与はチカグレロルの用量を 90 mg 1 日 2 回から 180 mg 1 日 2 回へと 2 倍にしたときと同程度、チカグレロルの曝露を増加させた。DISPERSE 試験において旧製剤 100 mg 及び 200 mg 1 日 2 回の維持用量 (現行製剤の 90 mg 及び 180 mg に対応) で投与したとき、IPA の血漿中濃度－作用曲線の頭打ちに近い IPA の値を示した。よって、チカグレロルを中程度の CYP3A4 阻害剤と併用投与したときの曝露量増加は、IPA としては大きな変化ではない。DISPERSE2 試験においてこの曝露量増加に対する影響を確認できており、急性冠症候群患者に 12 週にわたって 90 mg 1 日 2 回投与したときと 180 mg 1 日 2 回投与したときとで、安全性、特に出血に違いがないことが明らかにされている。曝露量－作用関係の解析からこの曝露量増加は出血にわずかに影響していることが予測された (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5 項及び第 5 部 3.4.2 項、PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints 参照)。

PLATO 試験では中程度の CYP3A4 阻害剤との併用投与による薬物相互作用に関連した有害事象は認められなかった。チカグレロルの有効性上のベネフィットと Major bleeding のプロファイルは中程度の CYP3A4 阻害剤の併用患者、非併用患者においても矛盾はみられなかった。これら

成績から、ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール、エリスロマイシン、アプレピタント及びアンブレナビルといった中程度の CYP3A4 はチカグレロルと併用投与できることが示唆された。

強力な P-糖蛋白質阻害剤

チカグレロルをシクロスポリン（600 mg）と併用投与したとき、チカグレロルの $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ 2.3 倍及び 2.8 倍に増加した。一方、シクロスポリンとの併用において、活性を保持する代謝物の AUC は 32.5%増加し、 $C_{\max}$ は 15%低下した。血中シクロスポリン濃度に対するチカグレロルの影響はなかった。

2.5.3.1.2.2 チカグレロルの曝露量を低下させる可能性のある相互作用

CYP3A 誘導剤

チカグレロルを CYP3A 誘導剤であるリファンピン（リファンピシン）と併用投与した被験者において、それぞれ 73%及び 86%のチカグレロルの $C_{\max}$ 及び AUC の減少が認められた（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.8.2 項及び第 5 部 3.3.4 項、試験 D5130C00039 の治験総括報告書参照）。PLATO 試験の急性冠症候群患者を対象に行った母集団薬物動態解析において、CYP3A 誘導剤との併用投与についても同様の所見がみられ、中程度の CYP3A 誘導剤の併用投与したときにチカグレロルのクリアランスが約 110%増加した（第 5 部 3.3.5 項、PLATO Population PK Report 参照）。デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン及びフェノバルビタールといった CYP3A 誘導剤も同様の影響を及ぼす可能性を有している。これら薬物との併用投与によるこの程度の曝露量低下は臨床効果に影響を及ぼす可能性がある。

2.5.3.1.2.3 他の薬物の曝露に及ぼす可能性のある相互作用

シンバスタチン

チカグレロル 180 mg 1 日 2 回の 7 日間投与とともにシンバスタチン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、シンバスタチンアシドの $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ 64%及び 52%増加した。なかには 2～3 倍の増加を示した被験者もあり、チカグレロルの曝露が 2 倍になるに伴って、シンバスタチン 40 mg 投与時の曝露量はシンバスタチンを投与量 120 mg で投与したときと同程度まで達した（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.9.1 項参照）。用量 40 mg を超えるシンバスタチンの投与（国内での最大承認用量は 20 mg/日）が必要な患者については、曝露量の変動の大きさとその個体差が持つ臨床的意義について考慮する必要があると考えられた。チカグレロルの体内動態は影響を受けなかった（第 5 部 3.3.4 項、試験 D5130C00024 の治験総括報告書参照）。チカグレロルは lovastatin に対しても同程度の影響を及ぼす可能性もあるが、臨床薬理学的及び安全性プロファイルの観点から、他のスタチンに対して臨床的に意味のある影響を及ぼすかどうかは明らかではない。

アトルバスタチン

チカグレロルをアトルバスタチンと併用投与したとき、アトルバスタチンアシドの $C_{\max}$ 及び AUC はわずかに増加し、アトルバスタチン代謝物についても同程度（13～55%）増加した（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.9.1 項参照）。このアトルバスタチンの曝露量のわずかな変化はアトルバスタチンの治療に対して許容される範囲のものであることから、チカグレロルとアトルバスタチンは併用投与可能である。チカグレロルの体内動態は影響を受けなかった（第 5 部 3.3.4 項、試験 D5130C00025 の治験総括報告書参照）。

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との併用投与により、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体内動態は影響を受けず、また内因性ホルモン濃度も影響を受けなかった（第 5 部 3.3.4 項、試験 D5130C00042 の治験総括報告書参照）。チカグレロルとの併用投与による避妊効果の減弱はないと考えられた。

ジゴキシン（Pgp 基質）

チカグレロルと主要代謝物は *in vitro* 評価系において Pgp の基質であり、阻害剤であることが示された。チカグレロルと Pgp の基質であるジゴキシンを併用投与したとき、ジゴキシンの平均トラフ濃度が約 30%増加し、被験者によっては最大で約 200%増加を示した。チカグレロルの体内動態は影響を受けなかった。ジゴキシンのような Pgp の関与する薬物をチカグレロルと併用する際、その薬物の治療域が狭い場合には症状又は臨床検査による患者の観察を行うことが望ましい（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.9.3 項参照）。

止血薬及び抗凝血薬との併用投与

チカグレロルの体内動態はアスピリン 75～300 mg/日、ヘパリンの静脈内投与、エノキサパリン及びデスモプレシンの併用投与による影響を受けなかった。チカグレロルは活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び活性凝固時間（ACT）に基づいたヘパリンの効果に影響を及ぼさず、また Xa 因子に基づくエノキサパリンの効果に影響を及ぼさなかった。

2.5.3.2 薬力学

チカグレロルの臨床開発プログラムでは、抗血小板作用の主要なバイオマーカーとして、光透過血小板凝集能測定法による 20 μ mol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率）を使用した。チカグレロル及び/又は活性を保持する代謝物の血漿中濃度と IPA の関係はシグモイド $E_{\max}$ モデルによって表される。IPA はチカグレロルの用量増加に伴って高くなり、チカグレロルの血漿中濃度が減少すると低下することから、受容体への結合は可逆的であると考えられる。

DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験における薬力学的評価から、投与初期から十分な血小板凝集阻害作用を得て、かつ治療期間を通じて作用を維持するのに必要なチカグレロルの用法・用量は、「初回負荷量 180 mg 投与後、維持用量として 90 mg 1 日 2 回を投与すること」であることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.2 項を参照）。また、DISPERSE 試験における薬力学的評価から、アテローム血栓症の発現リスクの高い心筋梗塞の既往歴を有する患者において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与は、投与初期から十分な血小板凝集阻害作用が得られ、かつ治療期間を通じて作用を維持すること、また 60 mg 1 日 2 回投与は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与より高い IPA が得られることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.2 項を参照）。薬力学データから、特殊集団においてチカグレロルの用量を調整する必要性を示唆する結果はみられなかった。薬力学的評価により、チカグレロルの効果発現及び消失は早いことが示唆された。チカグレロルの血小板凝集阻害作用に関する血漿中濃度－反応曲線が日本人患者と欧米人患者で類似していることは、本申請において PLATO 試験及び PEGASUS 試験の成績を評価資料として使用することが妥当である根拠の一つとなる。

2.5.3.2.1 日本人の健康被験者及び冠動脈疾患患者における用量・曝露量と血小板凝集阻害作用との関係

日本人被験者では、チカグレロル 100 mg の単回及び 1 日 2 回反復投与における最大血小板凝集阻害率 (IPA_{max}、最終凝集率を測定) 及び作用－時間曲線下面積が、白人被験者と比べて統計学的に有意に高かった。チカグレロル及び/又は活性を保持する代謝物の血漿中濃度と IPA の関係はシグモイド E_{max} モデルによって表された。日本人及び白人の健康被験者のいずれにおいても、チカグレロル 100 mg 及び 300 mg の単回並びに 1 日 2 回反復投与により、完全に近い血小板凝集阻害作用が速やかに認められた (臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1.3 項及び 2.7.2.3.2.9.2 項を参照)。

アジア共同第Ⅱ相試験の日本人の冠動脈疾患患者において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べて高い抗血小板作用を示し、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 回投与と同程度の抗血小板作用であった。本試験における平均 IPA (最終凝集率) は DISPERSE 試験と比べて低い傾向にあった。特に、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与で低かったが、平均 IPA (最終凝集率) の群間差は両試験間で類似していた (臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1.2 項を参照)。アジア共同第Ⅱ相試験の日本人におけるチカグレロルの血漿中濃度と IPA の関係は E_{max} モデルで推定される曝露量－作用曲線に適合し、チカグレロルの血漿中濃度の上昇に伴って IPA (最終凝集率) が高くなることが示された (臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1.3 項を参照)。

以上から、日本人の健康被験者及び冠動脈疾患患者において、白人の場合と同様に、チカグレロルの用量・曝露量と IPA の関係はシグモイド E_{max} モデルによって表されることが示された (臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1.3 項を参照)。

2.5.3.2.2 血小板凝集阻害作用の発現

OFFSET 試験において、チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与 30 分後における平均 IPA は約 40.7% であり、作用発現は速やかであることが確認されている。これは、クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与 8 時間後に認められた IPA_{max} (50%) とほぼ同じ値である。チカグレロルでは初回負荷量投与 2 時間後に約 88% の IPA_{max} に到達し、その後 6 時間にわたって同程度の IPA が持続した。チカグレロルの血漿中濃度の上昇に伴う速やかな作用発現には、代謝活性化を必要としない未変化体の作用が大きく寄与していると考えられた (臨床薬理試験 2.7.2.3.2.5 項を参照)。

2.5.3.2.3 血小板凝集阻害作用の消失

In vitro 試験で、チカグレロルの P2Y₁₂ 受容体への結合は可逆的であることが示された。したがって、チカグレロル投与では、チカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度の減少に伴って血小板機能は回復すると考えられ、クロピドグレルやプラスグレルの場合のように不可逆的に阻害された血小板が置き換わる必要はない。

OFFSET 試験において、作用－時間曲線の傾き (IPA [%] /h) はチカグレロルで -1.037、クロピドグレルで -0.482 であった (P<0.0001) ことから、チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の消失速度はクロピドグレルより速いことが示された。安定期の冠動脈疾患患者にチカグレロル 90 mg 1 日 2 回を 6 週間投与したときの IPA は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 6 週間投与したときと比べて約 20~30% (絶対差) 高かった。このようにチカグレロルは投与後速やかに高い IPA を示すが、最終投与後 24 時間における IPA は両投与群で類似していた。したがって、チカ

グレロル 90 mg 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（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.10 項及び 2.7.2.3.2.6 項を参照）。チカグレロルの服用を忘れた場合は、次の予定時間に 1 錠のみ服用することを推奨する。

チカグレロル投与中止 3 日後には、クロピドグレル投与中止 5 日後と同程度の低い IPA となり、さらに、チカグレロル投与中止 5 日後及びクロピドグレル投与中止 7 日後の IPA はプラセボ投与とほぼ同じであった（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.6 項参照）。このように、チカグレロル投与における血小板機能の回復は、クロピドグレルより迅速である。

2.5.3.2.4 血小板凝集阻害作用の一貫性

患者間における血小板凝集阻害作用の一貫性

急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者においてアテローム血栓性イベントの再発を持続的に予防するためには、一貫した血小板凝集阻害作用の発現が必要である。チカグレロルの第Ⅱ相試験プログラムにおいて、安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者及び欧米人患者のいずれにおいても、チカグレロルはクロピドグレルに比べてより一貫した IPA を示した（DISPERSE、OFFSET、RESPOND 及びアジア共同第Ⅱ相試験）。また同様に、急性冠症候群を有する日本人患者及び欧米人患者のいずれにおいても、チカグレロルは一貫した血小板凝集阻害作用を示した（DISPERSE2 及びアジア共同第Ⅲ相試験）。

標準用量のクロピドグレル治療を受けた急性冠症候群患者では、十分な血小板凝集阻害効果が得られていない患者が最大で 30%存在すると考えられている。これらクロピドグレル非反応例では、虚血性イベントの発生リスクが増大する可能性があり（Gurbel et al 2003、Mobley et al 2004）、医療上のニーズは満たされていない。クロピドグレルの血小板凝集阻害効果が患者間で一貫していない理由の一つとして、クロピドグレルの作用の発現に代謝活性化を必要とすることが挙げられる。CYP2C19 の機能低下型遺伝子変異アレルの発現による CYP2C19 の遺伝多型が、クロピドグレルによる治療中の活性代謝物生成量の減少（Varenhorst et al 2009、Mega et al 2009a）、血小板活性の亢進（Sofi et al 2010b、Varenhorst et al 2009）及び心血管性イベントの発生リスクの上昇（Sofi et al 2010a）に関連することが報告されている。チカグレロルは、クロピドグレル反応例及び非反応例のいずれにおいても、クロピドグレルに比べてより高い IPA を一貫して示した（RESPOND 試験）。PLATO 試験における遺伝子サブスタディの結果、チカグレロルは、CYP2C19 の遺伝子型に関係なく、主要な血栓性イベントの発生率を低下させる点でクロピドグレルより優れていた。すなわち、チカグレロルのクロピドグレルに対する優越性は、急性冠症候群患者の CYP2C19 の遺伝子型の影響を受けないことが示された。また、ステント血栓症に対するチカグレロルの優れた予防効果についても、CYP2C19 の遺伝子型の影響は認められなかった。このように、チカグレロルは、CYP2C19 の機能低下型遺伝子変異アレルの発現の有無にかかわらず、血栓性イベントの予防において、クロピドグレルに比べてより有用な効果を一貫して示した。この結果は TRITON-TIMI18 試験におけるプラスグレルでの臨床経験とは異なるものであった。TRITON-TIMI18 試験では、虚血性イベントに対するプラスグレルの効果は CYP2C19 の機能低下型遺伝子変異アレルの発現を有する患者の 28%に限られ、残りの 72%の患者では一貫した効果は認められていない（Mega et al 2009b）。これに対して、チカグレロルは、その抗血小板作用の発現に代謝活性化を必要としない。

治療期間にわたる一貫した血小板凝集阻害作用

安定期の冠動脈疾患患者（DISPERSE 試験）及び急性冠症候群患者（DISPERSE2 試験）のいずれにおいても、チカグレロルの IPA はクロピドグレルよりも高く、より一貫した効果が持続した。健康被験者、安定期の冠動脈疾患患者及び急性冠症候群患者に、チカグレロルを 6、8 又は 12 週間投与したとき、定常状態における IPA の程度は維持され、減弱することはなかった。

以上から、クロピドグレルの抗血小板効果は CYP2C19 遺伝多型の影響を受けるのに対し、チカグレロルは、CYP2C19 遺伝多型の影響を受けず、様々な病態を有する急性冠症候群患者において虚血性イベントの予防効果がクロピドグレルよりも優れていることが証明された唯一の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であると言える。さらに、チカグレロルの血小板凝集阻害効果は長期間持続することが示され、急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者において血栓性イベントの予防効果が期待できると考えられた。

2.5.3.2.5 クロピドグレルとチカグレロルの切り替え

クロピドグレル反応例と判定された（光透過血小板凝集能測定法により 20 µmol/L ADP 誘発血小板凝集に対する反応性に基づく）安定期の冠動脈疾患患者において、クロピドグレルからチカグレロルに切り替えたとき IPA は絶対値で平均 26.4%高くなり、チカグレロルからクロピドグレルへ切り替えたときは絶対値で約 24.5%低くなった（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.4 項を参照）。チカグレロルへの切り替えによる IPA の上昇は、チカグレロル初回投与後に確認された。クロピドグレル 600 mg 単回投与で非反応例と判定された安定期の冠動脈疾患患者では、一定用量のクロピドグレルからチカグレロルへ切り替えたとき、IPA は絶対値で平均 40%高くなった。したがって、クロピドグレル反応例又は非反応例にかかわらず、チカグレロルの投与により一貫した血小板凝集阻害効果が得られる。

事前のクロピドグレル投与の有無にかかわらず、初回負荷量のチカグレロル投与により、クロピドグレル反応例で 90%超、非反応例で 70%超の IPA が達成されたことから、チカグレロルの IPA プロファイルに対してクロピドグレルの残留効果はほとんど影響しないことが示唆された。これらの結果は、抗血小板作用を維持したまま、クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えが可能であることを示している（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.4.1 項を参照）。なお、チカグレロルの初回投与は、クロピドグレルの最終投与 24 時間後に行うことが望ましい。

2.5.3.3 特殊患者

2.5.3.3.1 腎障害者

重度腎障害者におけるチカグレロルの AUC 及び C_{max} は、腎障害者と背景を一致させた正常な腎機能を有する被験者と比較して約 20%低く、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の AUC は 17%高かった。両群で IPA は類似していたが、重度腎障害者 10 例については個々の反応性が大きくばらついていた（試験 D5130C00015 の治験総括報告書及び臨床薬理試験 2.7.2.3.1.7.6 項を参照）。腎障害者において用量調整は必要ない。透析患者に対して、チカグレロルを投与した試験は実施されておらず、チカグレロルを投与した使用経験もない。

2.5.3.3.2 肝障害者

軽度肝障害者（10 例）におけるチカグレロルの $C_{\max}$ 及び AUC は、軽度肝障害者と背景を一致させた健康被験者と比べて、わずかに高かった（それぞれ 12%及び 23%）。両群で IPA は同程度であった（試験 D5130C00016 の治験総括報告書及び臨床薬理試験 2.7.2.3.1.7.5 項を参照）。軽度肝障害者において、用量調整は必要ない。重度肝障害者に対して、チカグレロルを投与した試験は実施しておらず、チカグレロルを投与した使用経験もない。

2.5.3.3.3 年齢、人種及び性別

若年者と比べて、65 歳以上の高齢者においてチカグレロル及び活性を保持する代謝物の曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC）は約 50～60%高かった（試験 D5130C00014 の治験総括報告書を参照）。

日本人被験者におけるチカグレロルの $C_{\max}$ 及び AUC は白人と比べて約 40%高く、体重により補正した場合でもなお、日本人で約 20%高い曝露を示した（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.1.2 項、試験 D5130C05267 の治験総括報告書を参照）。しかし、IPA は日本人と白人とで類似しており、この曝露量の差は臨床的意義のあるものではなかった。PLATO 試験で実施された母集団薬物動態解析において白人に対してアジア人のチカグレロルのバイオアベイラビリティは 39%高いという結果が得られ（第 5 部 3.3.5 項、PLATO Population PK Report 参照）、この結果は日本人健康被験者と白人健康被験者との比較における結果（試験 D5130C05266 の治験総括報告書及び試験 D5130C05267 の治験総括報告書を参照）と一致していた。アジア共同第Ⅲ相試験において、日本人患者と日本人以外のアジア人患者とでチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量に違いは認められなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団の曝露量は PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団と類似し、PLATO 試験の白人 PK 患者集団よりも約 40%高かった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書、添付資料 12.1.14 Population Pharmacokinetic Report 参照）。PEGASUS 試験では薬物動態を評価したアジア人のほぼ全員が日本人であった（93%）。日本人患者では非日本人患者と比べて、曝露量は平均 19%高かった（第 5 部 3.3.5 項、PEGASUS Population PK Report 参照）。

チカグレロル及び活性を有する代謝物の $C_{\max}$ 及び AUC は男性被験者と比べて、女性被験者である程度高く、その程度は 37～52%であった（第 5 部 3.3.3.1 項、試験 D5130C00014 の治験総括報告書参照）。

緩やかな曝露量－作用関係（第 5 部 3.4.2 項、PLATO Exposure Response Report of Efficacy Endpoints 参照及び第 5 部 3.4.2 項、PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints 参照）から、これらの曝露量変化は有効性や安全性に影響を及ぼさない。したがって、年齢、人種、又は性別の違いによる用量調節の必要はない。

2.5.3.3.4 特殊患者における要約

特殊集団における薬物動態及び薬力学評価からは、用量変更や用量調整を必要とされる臨床的に重要な結果は認められていない。

2.5.3.3.5 母集団薬物動態解析及び曝露量－作用解析

PLATO 試験において採取された検体を用いた母集団薬物動態解析（第 5 部 3.3.5 項、PLATO Population PK Report 参照）からは、薬物動態に関するわずかな変化が明らかとなったが、安全性

に対する曝露量－作用関係が弱いことを考慮すれば、臨床上懸念されるものでないことが示唆された（第5部3.4.2項、PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints 参照）。

- Major bleeding 及び Major bleeding +Minor bleeding に対して、平坦な曝露量－作用関係が得られた。Minor bleeding については、曝露量－作用関係は認められなかった。
- 有効性評価項目に対して明確な曝露量－作用関係は認められなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験において採取された検体を用いた母集団薬物動態解析（試験D5130C00027 試験報告書）からは、薬物動態に関するわずかな変化が明らかとなったが、曝露量－作用関係は弱かった。当該試験の対象集団における結果は、これまでに報告された結論と一致していた。

- 日本人における全身曝露量は、日本人以外のアジア人と同様であったが、欧米人と比較して約40%高かった。
- チカグレロル 90 mg1 日 2 回投与における出血イベントとチカグレロル及び／又は AR-C124910XX の全身曝露量の間には明瞭な関係は認められなかった。
- 有効性の主要評価項目については、曝露量－作用関係は認められなかった。

また、PEGASUS 試験において採取された検体を用いた母集団薬物動態解析（第5部3.3.5項、PEGASUS Population PK Report 参照）からは、薬物動態に関するわずかな変化が明らかとなったが、曝露量－作用関係は弱かった。

- チカグレロルを投与された患者における有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）に、明らかな曝露量－作用関係は認められず、イベント発症のあった患者となかった患者における曝露量は大きく重なっていた。
- TIMI の定義による Major Bleeding に対する曝露量－作用関係に関して、低い曝露量を持つ患者層では高い曝露量を持つ患者層よりも僅かに低いリスクを有する傾向が認められた。イベント発症のあった患者となかった患者における曝露量は大きく重なっていた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 急性冠症候群

2.5.4.1.1 第Ⅲ相試験（PLATO 及びアジア共同第Ⅲ相試験）のデザイン

チカグレロルの急性冠症候群患者における有効性に関する臨床でのエビデンスは、アスピリン及び他の標準療法との併用下でチカグレロルとクロピドグレルを比較検討した第Ⅲ相試験プログラム（PLATO 及びアジア共同第Ⅲ相試験）の結果に基づく。本項の記載は、PLATO 及びアジア共同第Ⅲ相試験のデザインで得られた結果が、世界的かつ様々な病態の急性冠症候群患者に適用できるものであるという主張を裏付けるものである。

2.5.4.1.1.1 全般的な試験デザイン

PLATO 試験

PLATO 試験では、リスクが低い患者を除くあらゆる病態の急性冠症候群（UA、NSTEMI 及び STEMI）患者 18624 例が組み入れられ、侵襲的治療（冠動脈造影の結果として実施する PCI 又は CABG）及び薬物療法等、あらゆる治療方法を選択可能とした。これが 1 つの病態の急性冠症候群（NSTEMI〔Yusuf et al 2001〕又は STEMI〔Chen et al 2005、Sabatine et al 2005b〕）のみを組み入れた過去の抗血小板療法の臨床試験、又は 1 つの治療方法のみを可能とした過去の抗血小板療法の臨床試験（Wiviott et al 2007、Sabatine et al 2005a）との違いである。試験計画時の診療ガイドラインに従い、PLATO 試験では急性冠症候群発症後 24 時間以内に 2 剤併用抗血小板療法を開始し、早期（通常、冠動脈造影前）に血小板凝集阻害を行った。2 剤併用抗血小板療法は最長 1 年間継続した。

PLATO 試験は、ICH で規定された検証的試験実施のための堅牢な試験デザインの基準を満たしており、急性冠症候群患者を対象とし科学的に妥当な結果が得られた過去の抗血小板薬試験と同様の方法（無作為化、二重盲検、多施設共同、国際試験）で実施した。PLATO 試験の執行委員会及び運営委員会が本試験をデザインし、実施を監視した。また、第三者機関である安全性モニタリング委員会が、予め計画した中間解析のため開鍵データを評価した。これらの委員会には、ICH ガイドラインに従い、多国からの代表者が参加した。別途設置した多国の代表者から成る独立中央判定委員会が、本試験のエンドポイントを中央判定した。

アジア共同第Ⅲ相試験

アジア共同第Ⅲ相試験の対象患者は PLATO 試験との比較を行う目的を考慮し、PLATO 試験と類似した集団とした。ただし、厳密に言えば、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いないこと、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、本試験の対象を「PCI が予定されている非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者」とした。アジア共同第Ⅲ相試験では、PLATO 試験と同様に安全性モニタリング委員会を設置し、試験の進捗について監視し、倫理面の配慮及び被験者の安全性確保を保証した。さらに、PLATO 試験と同様に CEC を設置し、エンドポイントの中央判定を行った。

PLATO 試験と同様の大規模な試験は日本で実施できないと考えられたことから、本試験の目標症例数は実施可能性に基づいて設定された。そのため、PLATO 試験で認められた有効性の結果を検証できるデザインではなかったが、日本人における有効性を支持するデータや十分な安全性データを収集できるに足る規模であると考えられた。そのため、本臨床に関する概括評価では、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の評価について、本試験の副次的評価項目にも設定されていた母集団薬物動態の検討、有効性データの PLATO 試験との比較、及び薬力学も含めて包括的な評価を行った。アジア共同第Ⅲ相試験の治験総括報告書においては、治験実施計画書に基づき、日本人患者における安全性及び有効性データを PLATO 試験の「全集団」及び「アジアコホート」と比較した。コモンテクニカルドキュメント（CTD）における比較においては、以下を鑑み、主に PLATO 試験の侵襲的治療予定例における結果を用いた。

急性冠症候群の急性期に行われる侵襲的治療には PCI と CABG があり、これらは臨床評価や冠動脈造影の結果を基に医師の判断により選択される。侵襲性が低い手技であることや、再灌流までの時間が早いことから、多くの場合 PCI が選択されている。そのため、PLATO 試験における侵襲的治療予定例の患者集団は、アジア共同第Ⅲ相試験での PCI が予定される患者集団と類似している。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、副次的評価項目の階層検定として予

め規定されていた。当該患者集団は、アジア共同第Ⅲ相試験の対象集団である、PCI の適応となる日本人急性冠症候群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。

2.5.4.1.1.1 評価対象から除外した集団

急性冠症候群患者を対象とした本臨床プログラムでは、特定の患者を除外した。除外した各患者層の詳細及び根拠を以下に示す。

- 最近の外傷、最近の手術、活動性又は最近の胃腸出血又は頭蓋内出血により出血傾向のある患者、或いは中等度又は重度の肝機能障害者。これらの基準は、通常、抗血小板薬全体に適用される。
- 線溶療法、又は経口抗凝固薬等の出血のリスクを高める可能性がある併用薬をチカグレロル投与 24 時間以内に使用していた患者。この基準は、強力な抗血小板薬全体に適用される。
- 洞不全症候群、2 度又は 3 度房室ブロック又は徐脈に関連する失神があり、ペースメーカーを埋め込んでいない患者等、徐脈事象のリスクが高い患者。この基準は、DISPERSE2 試験で認められた R-R 間隔の延長の安全性シグナルに基づき設定した。数少ない臨床経験から、徐脈のリスクがあり、ペースメーカーを埋め込んでいない患者へのチカグレロル投与を考える場合は、注意が必要であると考えられる。
- 妊婦又は授乳婦。妊婦や授乳中の患者は、通常、試験から除外される。
- 小児患者。急性冠症候群患者を対象とした臨床プログラムにおいて、これまでに小児患者を対象とした試験は実施されていない。
- アジア共同第Ⅲ相試験では、急性冠症候群の治療として PCI を施行する割合が高い国内の臨床診療に倣い、また国内で承認されているクロピドグレルの適応症を考慮し、「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」を対象としたため、内科的治療が計画されていた患者は含まれていない。

2.5.4.1.1.2 チカグレロルの用法・用量の選択

海外第Ⅱ相試験のデータを総合的に検討した結果、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・用量を採用した。アジア共同第Ⅲ相試験においても、PLATO 試験と同じ、チカグレロルの初回負荷用量として 180 mg、維持用量として 90 mg 1 日 2 回投与が選択された。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 1056 例のデータ、及びアジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）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 回を投与する用量設定は適切と判断された。

2.5.4.1.1.3 対照薬の選択及び用法・用量

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、ADP 受容体拮抗による標準的な抗血小板薬であるチエノピリジン誘導体のクロピドグレルとチカグレロルを比較検討した。試験をデザインした時点の様々なガイドラインに示されているようにクロピドグレルの初回負荷量は 300 mg、維持用量は 75 mg 1 日 1 回とした (Anderson et al 2007、Antman et al 2008、Bassand et al 2007、Van de Werf et al 2008、JCS2008)。医療の変化や科学の進歩に基づき、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、PCI が予定された患者には、クロピドグレル 300 mg の初回負荷量を追加し、合計 600 mg とすることを可能とした。PLATO 試験を含む急性冠症候群を対象としたすべての試験において、基礎治療としてアスピリンを併用することとし、初回負荷量投与後の維持用量としては、低用量 (75~100 mg) で投与した。

2.5.4.1.1.4 有効性評価項目

PLATO 試験における有効性の主要評価項目としての複合エンドポイントは、心血管死、心筋梗塞、又は脳卒中であり、いずれも客観的判定による重要臓器の機能喪失を表している。過去の急性冠症候群を検討するアウトカム試験において、この複合エンドポイントは、急性冠症候群発症後の血栓イベントの発生リスク減少の指標として確立されている (Yusuf et al 2001、Wiviott et al 2007)。各エンドポイントについて関連する臨床データは独立中央判定委員会が盲検下で評価した。この中央判定には、無症候性心筋梗塞を含む主要及び副次的エンドポイント、ステント血栓症及びすべての出血エンドポイントの各項目について予め定めた定義を使用した (試験 D5130C05262 治験総括報告書 添付資料 12.1.1 治験実施計画書 4.6.1 項参照)。副次的評価項目については、最初の副次的評価項目として、無作為割付け時に侵襲的治療が予定されていた患者のサブグループにおいて心血管死、心筋梗塞、又は脳卒中の複合エンドポイントの評価した。さらに、有効性の副次的評価項目からは、PLATO 試験の全集団を対象として、以下に示す評価項目を予め規定した順序で検討した結果、主要評価項目における結果を裏付ける重要な結果が得られた。

- (1) 主要評価項目としての複合エンドポイントに心血管死の代わりに死亡 (死因を問わない) を含めた評価
- (2) 主要評価項目としての複合エンドポイントに、より主観的なイベントを加えた評価
- (3) 主要評価項目としての複合エンドポイントを構成する個々の要素で評価

アジア共同第Ⅲ相試験では、PLATO 試験の結果と比較検討できるように、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を有効性の主要評価項目として設定した。アジア共同第Ⅲ相試験の有効性の副次的評価項目も、PLATO 試験と同じである。

2.5.4.1.1.5 統計学的な課題

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、全無作為割付け例から成る最大解析対象集団を対象に、試験期間中、有効性の intention-to-treat (ITT) 解析を実施した。主要解析では、投与群を変数とした、発生までの期間に関する Cox 比例ハザード解析を実施した。

チカグレロルとクロピドグレルの有効性及び安全性を比較検討するため、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団における有効性及び安全性を PLATO 試験の侵襲的治療予定例における有効性及び安全性と視覚的に比較した。

被験者数の設定

PLATO 試験では、クロピドグレル群で 12 カ月間に予想されるイベント発生率が 11% (Mehta 2000、Yusuf et al 2001) であることから、投与中止を考慮すると、主要複合エンドポイントが約 1780 件発生すれば、90%の検出力で相対リスク減少 (RRR) の目標値 15%を得られると考え、被験者数を 18000 例とした。PLATO 試験はイベント観察試験であったため、最終患者の組入れ及び投与期間は治験中の推定イベント発生率に基づいていた。

アジア共同第Ⅲ相試験での被験者数 (1 群あたり日本人 360 例+アジア人 40 例) は実施可能性に基づいて設定した。これは、心血管性イベントを主要評価項目とした検証試験を実施するには PLATO 試験と同規模の試験を再度実施する必要があることは理解しているものの、そのような大規模な試験を国内で実施することは不可能であると考えられたためである。実施可能性調査は、年間 200 件を超える PCI を行っている医療機関 11 施設を対象に行った。本調査では、臨床試験実施体制や本試験の対象患者数などの質問に対し回答が得られた。本調査により、過去 1~2 年に急性冠症候群発症から 24 時間以内に来院し、PCI 施行に至った患者は、平均 100 例/年/施設であった。うち患者あるいは家族から急性期に同意を取得できる割合 (約 30~50%程度) や選択除外基準といった要因を考慮した場合の対象患者数は 1 施設当たり年約 10 例程度と予想された。対象患者である急性冠症候群発症から 24 時間以内に来院し、PCI 施行に至る急性冠症候群患者のうち、選択除外基準を満たし治験に参加できると見込まれる患者数は限定されることが確認できた。また、試験結果の品質確保の観点から 100 施設を超えるような施設数で治験を実施するのは好ましくないと考えた。本試験の実施可能性調査に関する専門医の意見を参考に、本試験で登録期間中に国内からは約 700~800 例の登録が可能と考えられた。以上より、試験の予定症例数は 800 例とし、そのうち、全体の約 10%をアジアの 2 国で確保することとした。なお、アジア各国での医療環境を考慮し、本試験への参加国として韓国と台湾を選定した。

実施可能性に基づいて設定された日本人症例数 (1 群あたり日本人 360 例) では、PLATO 試験の結果からチカグレロル群及びクロピドグレル群における Major bleeding の年間発現率をそれぞれ 11.58%及び 11.20%、年間中止脱落率を 6.24%と仮定して、本試験の組入れ期間を 9 カ月、最小投与期間を 6 カ月、最大投与期間を 12 カ月とすると、本試験におけるチカグレロル群及びクロピドグレル群の Major bleeding 発現率はそれぞれおよそ 9.5%及び 9.2%と推定された。このような結果が得られた場合、Major bleeding 発現率における群間の差の両側 95%信頼区間の幅はおおよそ ±4.3%となる。

有効性に関しては、The Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS、観察的症例対照研究) (O'Gara et al 2013、Ogawa and Kojima 2009) の結果を参考にクロピドグレル群の主要評価項目の年間発現率をおおよそ 6%、PLATO 試験で認められたクロピドグレル群に対するチカグレロル群のハザード比 0.84 が日本人患者においても認められると仮定すると、クロピドグレル群に対するチカグレロル群のハザード比の両側 95%信頼区間の上限はおおよそ 1.67 となる。

実施可能性に加え上記の仮定を考慮し、アジア共同第Ⅲ相試験における症例数として 800 例 (1 群あたり日本人 360 例+アジア人 40 例) を組み入れれば、日本人患者における有効性を支持するデータや十分な安全性のデータを収集できると考えた。

サブグループ解析

PLATO 試験では、有効性及び安全性の主要評価項目の探索的解析では、治療効果の頑健性及び一貫性を評価した (試験 D5130C05262 治験総括報告書 添付資料 12.1.9 統計解析計画参照)。アジア共同第Ⅲ相試験との比較を行うために、さらに、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の 13408 例の患者集団においてサブグループ解析を行った。

アジア共同第Ⅲ相試験では、予め定めたサブグループ別の有効性の主要評価項目としてのエンドポイントのイベント数について記述的に要約した。ハザード比及びその 95%信頼区間については、イベントが 15 件以上あったサブグループにおいて算出した。以下の因子に関する各サブグループについて調査した：年齢（60 歳未満、60 歳以上 75 歳以下、76 歳以上）、性別、体重、肥満度指数（BMI）、地域（日本及び日本以外）、急性冠症候群の種類（非 ST 上昇型 vs ST 上昇型急性冠症候群及びトロポニン I 濃度）、TIMI リスクスコア、抗血小板療法施行歴、既往歴の特徴、血行再建施行歴及び治験薬投与開始までの期間。

2.5.4.1.2 第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）の結果

本項には、2 つの第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）の有効性データから、主に PLATO 試験の侵襲的治療予定例、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者における有効性データを示した。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を検討するにあたって、本臨床に関する概括評価では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言（2.5.1.8項参照）に基づき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データについて、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の主要目的だけでなく副次的目的（薬物動態、薬力学項目を含む）も含めて包括的な評価を行った。

2.5.4.1.2.1 対象集団

PLATO 試験では、医療・保険統計及び他の急性冠症候群患者を対象とした試験の報告書との比較に基づき、人口統計学的特性及び疾患特性について一般的な急性冠症候群患者を各国で組み入れた（Mehta 2000、Wiviott et al 2007、Fox et al 2002、Peterson et al 2006）。他の急性冠症候群患者を対象とした試験と同様に、大多数（91.7%）が白人であった（Peterson et al 2006、Wiviott et al 2007）。侵襲的治療予定例のうち、71.7%が PCI を、5.5%が CABG を施行した。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団と比較する PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループ（13408 例）は、被験者の大多数（74.8%）が男性であった。平均年齢は 61.1 歳で、13.2%が 75 歳以上であった。平均体重は 81.1 kg、13408 例中 879 例（6.6%）が 60 kg 未満であった（臨床的有效性 A3.1.2 項 表 5 参照）。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団（723 例）では、男性が 77.4%、平均年齢が 67 歳で、25.4%が 75 歳以上、平均体重が 63 kg であり、723 例中 284 例（39.3%）が 60 kg 未満であった。日本人患者の 87.4%で PCI を施行し、2.4%で CABG を施行した。PLATO 試験の侵襲的治療予定例の場合と比較して、平均体重が低かったこと及び平均年齢が高かったことを除いては、特に著しい違いはなかった。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例での退院時の急性冠症候群の最終診断は、37.6%が NSTEMI、49%が STEMI 及び 10.3%が UA であり、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団では、13.0%が NSTEMI、56.0%が STEMI、29.0%が UA であった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団における UA、NSTEMI 及び STEMI の診断名の分布は、現在の日本の臨床診療で一般的にみられる分布を反映していることから（PACIFIC registry 2011 [Miyauchi and Daida 2011]）、これらの試験の結果は臨床的に重要であり、対象集団に適用できるものと考ええる。日本と海外との最終診断の分布の違いは、日本人患者では欧米人患者に比べて冠動脈攣縮の発生率が高いこと（Pristipino et al 2000、Miwa et al 2005）、確定診断に至る方法が国内と海外で異なることなど、いくつかの理由が考えられる。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例において、中止例等の内訳、人口統計学的及び基準値の特性、前治療、後治療及び併用治療薬、服薬コンプライアンスは投与群間で類似していた。したがって、

偏りを低減し、評価の客観性を確保するための無作為割付法が適切であり、正しく実施されたと考えられる。アジア共同第Ⅲ相試験では、小さな集団であったため、PLATO 試験に比べ、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団のベースライン特性の一部で偏りがみられた。具体的には、糖尿病、高血圧及び脂質異常症の罹患率について、チカグレロル群の方が高かった（臨床的有効性 A3.1.2 項 表 5 参照）。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例において、治験薬の投与を中止した患者の割合は、クロピドグレル群で 21.5%及びチカグレロル群で 22.8%であった。中止後は、非盲検下でクロピドグレルを投与する患者が多かった。PLATO 試験の侵襲的治療予定例における治験薬の平均曝露期間は 299 日であった。治験終了時に生存状態が確認できなかったのは無作為割付け例 13408 例中 1 例のみであった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団において、治験薬の投与を中止した患者の割合は、チカグレロル群で 35.8%及びクロピドグレル群で 31.7%であった。主な中止理由は冠動脈狭窄が認められず冠動脈攣縮性狭心症と診断された、または CABG の必要があるなどの理由により PCI が施行されなかったことであった。日本では、冠攣縮性狭心症の発症率が海外に比べて高く（Pristipino et al 2000、Miwa et al 2005）、かつ、冠動脈攣縮性狭心症及び CABG 後に 2 剤抗血小板療法は継続して使用されないことが多いため、治験担当医師の判断によりこれらの患者への治験薬の投与が中止された。有害事象による治験薬の投与中止例はチカグレロル群で 9%、クロピドグレル群で 11%であった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団における早期試験中止例の割合（チカグレロル群 16%、クロピドグレル群 15.3%）は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における割合（チカグレロル群 3.3%、クロピドグレル群 2.8%）よりも高かった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団で治験を完了できなかった主な理由は同意撤回であった。治験を完了した患者の割合及び投与を中止した患者の割合は、投与群間で同様であった。したがって、有効性結果の解釈に影響を与えるような明らかな偏りは発生してないとする。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団における治験薬の平均曝露期間は 207 日であった。治験終了時に生存状態が確認できなかったのは 723 例中 0 例であった。

2.5.4.1.2.2 急性冠症候群患者におけるチカグレロルの有効性

PLATO 試験の侵襲的治療が予定されている急性冠症候群患者において、急性冠症候群後の心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる有効性の主要評価項目としての複合エンドポイントの発生率（チカグレロル群 569 例、クロピドグレル群 668 例）を低下させる点で、チカグレロルのクロピドグレルに対する優越性が確認された（RRR 16%、急性冠症候群発症後 12 カ月時点での絶対リスク減少（ARR）1.7%、HR 0.84 [95%CI 0.75～0.94]）（表 5）。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例における結果は、アジアコホートの結果と同様に、PLATO 試験の全集団の結果と一貫していた（全集団：RRR 16%、ARR 1.9%、HR 0.84 [95%CI 0.77～0.92]、アジアコホート：RRR 18%、ARR 3.2%、HR 0.82 [95%CI 0.59～1.14]）（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 26、及び試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.18 参照）。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団において認められたイベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に多かった（チカグレロル群 34 例、クロピドグレル群 24 例）（表 5）ものの、ハザード比（1.44 [95%CI 0.85～2.43]）は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における国別サブグループの範囲の上限に位置していた（臨床的有効性 A3.2.2.1 項 図 5 参照）。

PCI が予定される急性冠症候群患者に対する標準療法は日本と海外でほぼ同じではあるが、日本における急性冠症候群患者に対する治療は、いくつかの点で欧米と異なっており（2.5.1.4.1項参照）、これらの違いが PLATO 試験とアジア共同第Ⅲ相試験における心筋梗塞の結果を比較する場合に、結果に影響を与える可能性がある。また、心筋梗塞のサブタイプに関する国際的な定義が改訂され、PLATO 試験開始時とは異なる定義が提唱されている。そこで、主要評価項目としての複合エンドポイントの構成要素に含まれる心筋梗塞に注目したところ、手技に関連した心筋梗塞は、PLATO 試験の全患者で心筋梗塞全体の 17%のみであったのに対し、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者においては心筋梗塞全体の 83%を占めていた（詳細については臨床の有効性 A3.2.2.1 項、及び試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 20 参照）。このように、アジア共同第Ⅲ相試験における主要評価項目としてのエンドポイントの多くは手技に関連した心筋梗塞であったが、手技に関連した心筋梗塞が発症した患者の死亡リスクが高まることはないと考えられている（Damman et al 2012、Bangalore et al 2013）。PLATO 試験とアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団との間でみられた、手技に関連した心筋梗塞の頻度の違いは、日本における急性冠症候群患者に対する治療が、以下に挙げる、いくつかの点で欧米と異なっていることによるものと考えられる。

海外の多くの国では冠動脈造影が繰り返し行われることはないのに対し、日本の実医療においては、ステント留置後は冠動脈造影を 3～6 カ月後に再施行することが日常的に行われている。その際、ステント内再狭窄及び/又は新病変が認められた場合には、多くの患者で血行再建術が再度行われる。このため、手技に関連した心筋壊死バイオマーカーの上昇が認められることがある。アジア共同第Ⅲ相試験では、PLATO 試験と比較して PCI の再施行率が高く、それがアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者で手技に関連した心筋梗塞が多く見られたことに寄与したと考えられた。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団では、急性冠症候群発症時に PCI が行われた患者の PCI 再施行率（1 回以上）が 39.2%であったのに対し、PLATO 試験の全患者での PCI 再施行率は 17.6%であり、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団の PCI 再施行率は、PLATO 試験の約 2 倍であった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 11.1.15.1 [アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団]、及び添付資料 12.1.17 表 13 [PLATO 試験] 参照）。このような PCI の再施行に伴い、追加の心筋壊死バイオマーカー検査が行われ、手技に関連した心筋梗塞が検出される可能性が増加する。

さらに、日本においては、PCI を実施された患者には 2～3 泊の入院を要することで、入院中の心筋壊死バイオマーカー検査が確実に実施された。一方、欧米においては、待機的 PCI は外来で実施されており、通常、患者は PCI 施行後数時間以内で帰宅することができる。したがって、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者で PCI 再施行率が高かったこと、及び PCI に伴う入院中にクレアチンキナーゼ心筋型（CK-MB）の検査が慣習的に行われたことが、アジア共同第Ⅲ相試験において手技に関連した心筋梗塞が多く見られた原因と考えられる。

公表文献によると、手技に関連した心筋梗塞（バイオマーカーの上昇のみ）が発症した患者の死亡リスクが高まることはないが、心筋梗塞が自然発症した患者の場合は、その予後として死亡率が高くなるとの報告もある（Damman et al 2012、Bangalore et al 2013）。最近までは、当時の欧米の学会が合意した心筋梗塞の定義（Thygesen et al 2007）により、手技に関連した心筋梗塞はバイオマーカーの上昇のみがその定義となっていた。この定義を用いて、PLATO 及びアジア共同第Ⅲ相試験では、手技に関連した心筋梗塞を有効性の主要評価項目に含めた。しかし 2012 年にその定義が改訂され（Thygesen et al 2012）、心筋虚血症状の有無など、バイオマーカー以外の要件が心筋梗塞の定義として追加されるようになった。なお、PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験ともに、心筋梗塞のサブグループ別の分類は、第三者による中央判定（CEC）により行われた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団において、手技に関連した心筋梗塞を除いた複合エンドポイント（心血管死、自然発症した心筋梗塞、又は脳卒中）で事後解析を行ったところ、イベント発生数はチカグレロル群 16 例、クロピドグレル群 12 例であった。12 カ月時点でのイベント発生率の Kaplan-Meier 推定値（KM%）はそれぞれ 4.9%及び 4.8%となり、手技に関連した心筋梗塞を解析から除外した場合、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なかった。事後に設定した複合エンドポイントのハザード比（1.34 [95%CI 0.63～2.83]）は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における国別サブグループの範囲内に位置しており、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（詳細については臨床的有効性 A3.2.2.1 項を参照）。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団では、副次的評価項目の結果は、主要評価項目でみられた結果と一致していた（表 5 参照）。これらの副次的評価項目のうち、心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、再発性心虚血、一過性脳虚血発作、又はその他の動脈血栓性イベントから成る複合エンドポイント（すなわち、より主観的な定義によるイベントを含め範囲を広げた複合エンドポイント）としてのイベントを発現した患者数はチカグレロル群で 36 例、クロピドグレル群で 31 例（12 カ月時点での KM%：チカグレロル群 10.9%、クロピドグレル群 10.9%）であり、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なかった（HR 1.17、95%CI 0.73～1.90）。

PLATO 試験において、主要評価項目の複合エンドポイントで評価したチカグレロルの有効性の頑健性は、侵襲的治療予定例のサブグループ、心血管死の代わりに死亡（死因を問わない）を含めた複合エンドポイント、主要複合エンドポイントに他のイベントを加えた拡大複合エンドポイント、及び複合エンドポイントを構成する個々の要素（脳卒中を除く）のいずれの評価からも支持された（表 5）。注目すべきことに、心筋梗塞の RRR は 16%（ $p=0.0045$ ）、心血管死の RRR は 21%（ $p=0.0013$ ）であり、心血管死の RRR への影響は、その他の理由による死亡を含めても低下しなかった（死亡 [死因を問わない] の RRR は 22%、名目 p 値=0.0003）。心血管死の ARR は 1.1%であり、患者 91 例にクロピドグレルの替りにチカグレロルを 12 カ月使用した場合、1 例の心血管死が予防されることになることから、チカグレロルは急性冠症候群患者に対する説得力のあるデータに基づいた優れた新薬であると考えられる。

2.5 臨床に関する概括評価

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 5 主要及び副次的有効性評価項目（PLATO 試験の侵襲的治療予定例、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団：最大解析対象集団）

	PLATO 試験（侵襲的治療予定例）					アジア共同第Ⅲ相試験（日本人患者集団）				
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 6732 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 6676 例				チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 363 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 360 例			
	イベント発 生例数(%)	KM% 生例数(%)	イベント発 生例数(%)	KM% 生例数(%)	ハザード比 (95%CI)	イベント発 生例数(%)	KM% 生例数(%)	イベント発 生例数(%)	KM% 生例数(%)	ハザード比 (95%CI)
主要有効性評価項目	569 (8.5)	8.9	668(10.0)	10.6	0.84 (0.75, 0.94)	34 (9.4)	10.3	24 (6.7)	8.5	1.44 (0.85, 2.43)
心血管死/心筋梗塞（無症候性心 筋梗塞を除く）/脳卒中からなる 複合エンドポイント										
副次的有効性評価項目										
(i) 死亡（死因を問わない）/心 筋梗塞（無症候性のものを除 く）/脳卒中の複合イベント	595 (8.8)	9.4	701 (10.5)	11.2	0.84 (0.75, 0.94)	34 (9.4)	10.3	24 (6.7)	8.5	1.44 (0.85, 2.43)
(ii) 心血管死/全ての心筋梗塞/脳 卒中/重度の再発性心筋虚血/再 発性心筋虚血/一過性脳虚血発作 /他の動脈性血栓イベント	830 (12.3)	13.1	964 (14.4)	15.3	0.85 (0.77, 0.93)	36(9.9)	10.9	31(8.6)	10.9	1.17 (0.73, 1.90)
(iii)有効性の各主要評価項目										
心筋梗塞（無症候性のものを 除く）	328 (4.9)	5.3	406 (6.1)	6.6	0.80 (0.69, 0.92)	22 (6.1)	6.9	14 (3.9)	4.6	1.60 (0.82, 3.12)
心血管死	221 (3.3)	3.4	269 (4.0)	4.3	0.82 (0.68, 0.97)	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	1.5	1.49 (0.53, 4.20)
脳卒中	75 (1.1)	1.2	69 (1.0)	1.1	1.08 (0.78, 1.50)	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	2.8	1.50 (0.53, 4.22)
(iv) 死亡（死因を問わない）	252 (3.7)	3.9	311 (4.7)	5.0	0.80 (0.68, 0.95)	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	1.5	1.49 (0.53, 4.20)

試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 表 14（PLATO 試験の侵襲的治療予定例）、及び試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 11.2.1.1.2（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団）から引用

KM%は 12 カ月時点の値として算出

KM：Kaplan-Meier

PLATO 試験では、クロピドグレルを上回るチカグレロルの有効性は、使用開始後の早い段階で現れ、12 カ月の治験期間を通じて持続しており、投与開始後 30 日間のチカグレロルの累積効果 (RRR 12%、 $p=0.0446$) は、1~12 カ月にわたり持続するだけでなく、上昇し続けることが示された (投与 31~360 日目における RRR 20%、 $p=0.0008$)。これらのデータから、急性冠症候群患者に対し少なくとも 12 カ月間にわたりチカグレロルを投与することは適切であると考えられる。

効果の早期発現は、OFFSET 試験でみられたようにチカグレロルによる IPA の速やかな発現と表れている：チカグレロル 180 mg 投与 30 分後の IPA の中央値 (45%) は、クロピドグレル 600 mg (4.7%) の 9.6 倍であり、クロピドグレルが最終的に到達する IPA (最大凝集率) とほぼ同じである (試験 D5130C00048 治験総括報告書 表 19、及び臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1.2 項図 12 参照)。チカグレロル 180 mg 投与 2 時間後の IPA は 93%、一方、クロピドグレルでは 31% であった。患者内及び患者間のいずれにおいても一貫して、チカグレロル投与後は、クロピドグレルに比べ速やかに高い IPA が発現する (臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.10 項参照)。

2.5.4.1.2.2.1 ステント血栓症の予防

PLATO 試験の侵襲的治療予定例のうち、試験期間中に 70%を超える患者 (9877 例) にステントを留置した。予め計画された解析において、チカグレロルが「definite」に分類されるステント血栓症のリスクを 36%減少させた (ARR 0.7%、HR 0.64 [95%CI 0.46~0.87]) (試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 表 16 参照)。ステント血栓症のいずれのサブカテゴリーにおいても、すなわち、いずれの種類ステント (ベアメタルステント又は薬剤溶出性ステント) に対しても、また Academic Research Consortium が定める基準 (Cutlip et al 2007) に基づくいずれのカテゴリー (「definite」、「probable」、「possible」) においても、クロピドグレル群に比較し、チカグレロル群では発生率が数値的に低かった。

アジア共同第Ⅲ相試験では、試験期間中に日本人患者 723 例中 614 例 (85%) にステントを留置した。ステント血栓症を認めた患者は少なく、「definite」に分類されるステント血栓症についてはチカグレロル群で 0 例、クロピドグレル群で 4 例、「definite」又は「probable」に分類されるステント血栓症についてはチカグレロル群で 2 例、クロピドグレル群で 4 例であった。

PLATO 試験のステント留置例で認められたこれらの知見は、クロピドグレルと比較し、急性冠症候群発症後にステント留置術を受ける患者に対するチカグレロルの明らかな有用性を示すものである。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団におけるステント血栓症の発現例数は少なかったが、PLATO 試験の侵襲的治療予定例と同様な傾向が認められた。

2.5.4.1.2.2.2 サブグループにおける有効性の一貫性

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験において、有効性の主要評価項目について、予め選択した因子別に探索的解析を実施し、臨床的に重要なサブグループ間でチカグレロルの一貫したベネフィットが認められるか否かを検討した。PLATO 試験の全集団において確認されたクロピドグレルと比較したチカグレロルの有効性は、人口統計学的特性 (年齢、体重、性別、人種、既往歴 [侵襲的治療例等] 及び併用薬)、地域別 (アジア人患者等。北米を除く) のいずれのサブグループにおいても、一貫して認められた。北米のデータを評価する一方、チカグレロルの有効性が認められなかった原因となり得る因子についての広範な検討も行った。その結果、北米において異なる結果が得られたのは偶然であるか又はアスピリンの維持用量が高用量であることが原

因であると考えられたが（Carroll and Fleming 2013、Mahaffey et al 2011）、その他には、予期せぬ結果が得られた原因として考えられる因子は確認されなかった。

PLATO 試験と同様に、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（試験 D5130C00027 治験総括報告書 7.1.4 項）。北米においてはアスピリンの維持用量が高用量であったが、日本におけるアスピリンの用量は低用量であったため、アスピリンの用量が日本人の試験結果に影響を与えたとは考えられない。

さらに、PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、最終診断が STEMI（HR 0.72 [95%CI 0.72～1.01]）、NSTEMI（HR 0.82 [95%CI 0.69～0.97]）、UA（HR 0.95 [95%CI 0.67～1.35]）のいずれのサブグループにおいてもチカグレロルのクロピドグレルに対する優越性が示された。

アジア共同第Ⅲ相試験のサブグループ解析については、日本人患者数は少なく、イベント数も少なかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団では、急性冠症候群の最終診断別にみた主要評価項目としてのイベント発生例数は STEMI で 36 例（チカグレロル群 23 例、クロピドグレル群 13 例）、NSTEMI で 10 例（チカグレロル群 6 例、クロピドグレル群 4 例）、UA で 12 例（チカグレロル群 5 例、クロピドグレル群 7 例）であった。PLATO 試験の侵襲的治療予定例における急性冠症候群タイプの分布が世界的な急性冠症候群の分布を反映しているのと同様に、日本人患者集団における急性冠症候群タイプの分布は、現在の日本の臨床診療で一般的にみられる分布を反映している（Miyachi and Daida 2011）。

2.5.4.1.2.2.3 クロピドグレルの代謝に影響を及ぼす CYP2C19 と ABCB1 一塩基多型によるチカグレロルとクロピドグレルの転帰に関する遺伝子サブスタディ

最近の研究では、CYP2C19 LOF（loss-of-function）対立遺伝子の発現による CYP 酵素の遺伝多型は、クロピドグレルによる治療中の活性代謝物の生成低下（Varenhorst et al 2009、Mega et al 2009a）、血小板活性の亢進（Sofi et al 2010b、Varenhorst et al 2009）及び臨床イベントのリスク上昇（Sofi et al 2010a）に関連することが報告されている。したがって、PLATO 試験における急性冠症候群患者 10285 例を対象とした遺伝子サブスタディの主要目的は、これらの遺伝多型と、チカグレロルとクロピドグレルの有効性及び安全性との交互作用の可能性を検討することであった。

PLATO 試験の遺伝子サブスタディにおいて、チカグレロルは遺伝子型にかかわらずクロピドグレルに比べて一貫して高いベネフィットを示した。このベネフィットは、遺伝子型から予測されるクロピドグレル低反応性の患者ではより大きいと考えられる。したがって、チカグレロルは、クロピドグレルに対する反応性にかかわらずすべての患者で有用であることから、急性冠症候群患者の治療において魅力的な薬剤であると考えられる。

アジア共同第Ⅲ相試験の遺伝子サブスタディには、日本人患者 380 例（チカグレロル群 181 例、クロピドグレル群 199 例）を組み入れた。遺伝学コホートにおける遺伝子型で予測した表現型/対立遺伝子の発現率は、予想どおり、日本人集団の CYP2C19 及び ABCB1 のいずれにおいても公表データと一致しており（Furuta et al 2007）、投与群間で概ね類似していた。アジア共同第Ⅲ相試験の遺伝子サブスタディでは、Major bleeding 及び心血管性イベント発現数は少なかったが、概して、アジア共同第Ⅲ相試験の結果が遺伝子型に依存していることを示唆するような重大な知見はなく、これは PLATO 試験と同様であった。

2.5.4.1.3 制限事項

2.5.4.1.3.1 投与期間に関する制限事項

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、多くの患者の投与期間が 12 カ月未満であった。心血管性イベントのほとんどが急性冠症候群発症後、短期間で発生していることから、このような治験薬の曝露に関する制限が、有効性の結果に与える影響は最小限であると考えられる。

2.5.4.1.3.2 長期クロピドグレル投与患者の組入れに関する制限

長期クロピドグレル投与患者を組み入れる場合、クロピドグレルが奏効しない患者（クロピドグレル投与中に急性冠症候群を発症した患者）、つまり、潜在的なクロピドグレル非反応例を組み入れることになるため、チカグレロルに有利に働く可能性がある。このような患者がチカグレロルに割付けられた場合はチカグレロルにより効果が得られるが、クロピドグレルに割付けられた場合はクロピドグレルからあまり効果が得られない可能性がある。しかし、実際、PLATO 試験でクロピドグレル群に割付けられた患者で、急性冠症候群発症時にクロピドグレルを長期使用していた患者は 7.8%のみであり（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.1.4.15.1 参照）、これらの患者が有効性の結果に影響を与えたとは考えられない。アジア共同第Ⅲ相試験では、日本人患者の 4%が急性冠症候群発症時にクロピドグレルを長期使用していた（試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 11.1.12.1 参照）。

2.5.4.1.3.3 無作為割付け前に非盲検下でクロピドグレルを投与した患者

無作為割付け前に非盲検でクロピドグレルを投与しその後、チカグレロル群に無作為割付けされた患者は 2 種類の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬を使用しているため、チカグレロルを投与していないクロピドグレル群の患者に比べ、利点があった可能性がある。PLATO 試験のデータから、最初の非盲検下におけるクロピドグレルの投与は、あまり臨床的な意味を持たないことが確認されている。PLATO 試験における有効性の主要評価項目としての複合エンドポイントのハザード比は、クロピドグレル 300～375 mg の初回負荷量を投与した 7449 例（0.77）、600～675 mg の初回負荷量を投与した 3104 例（0.79）、その他の初回負荷量を投与した 2036 例（0.84）、及びクロピドグレルの初回負荷量を投与しなかった 5031 例（0.77）で同様であった（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.2.2 参照）。12 カ月にわたるクロピドグレルを上回るチカグレロルの有効性は、無作為割付け日に投与された実際のクロピドグレルの初回負荷量では説明できないと考えられる。

2.5.4.1.3.4 アジア共同第Ⅲ相試験の被験者数

アジア共同第Ⅲ相試験では、主要評価項目としての有効性及び安全性イベント数は少なかったため（2.5.4.1.1.5項参照）、PLATO 試験で認められた有効性及び安全性を検証する検出力は低い。また、本治験のさらに小さいサブグループにおける安全性及び有効性をどのように解釈するかについても、限界がある。

2.5.4.1.4 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の結論

日本人データを含む薬力学試験の結果から、チカグレロルはクロピドグレルと比較しより高い IPA を示すことが明らかになっている。アジア共同第Ⅲ相試験の薬力学サブスタディの結果から

も、これまでの開発プログラムを通して認められたクロピドグレルを上回る高い血小板凝集阻害作用が、日本人患者においても同様に確認された。

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、チカグレロルは 12 カ月の治験期間を通じて、人口統計学的特性、急性冠症候群の病態（STEMI、NSTEMI、又は UA）、及び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（RRR 16%、ARR 1.9%）。PLATO 試験の侵襲的治療予定例における主要評価項目としてのイベントが発生した患者は、チカグレロル群で 569 例、クロピドグレル群で 668 例であった（12 カ月後の KM%はチカグレロル群 8.9%、クロピドグレル群 10.6%、HR 0.84 [95%CI 0.75~0.94]、 $p=0.0025$ ）。すべての病態の急性冠症候群（STEMI、NSTEMI 及び UA）でチカグレロルの有効性が確認された。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者のイベント数は少なく、データは限られているものの、イベント数はチカグレロルでクロピドグレルと比較して数値的に多かった（チカグレロル群 34 例、クロピドグレル群 24 例、HR 1.44 [95%CI 0.85~2.43]）。日本の実医療における急性冠症候群患者に対する治療方針は、いくつかの点で欧米の治療方針と異なっており（ステント留置後の冠動脈造影の実施、及び血行再建術の高い実施率等）、また 2012 年に手技に関連した心筋梗塞の国際的な定義が改訂になった（Thygesen et al 2012）ことを考慮し（2.5.4.1.2.2項）、心血管死、自然発症した心筋梗塞、及び脳卒中から成る、より臨床的意義のある複合エンドポイントについて事後解析を行ったところ、イベントが発生した患者はチカグレロル群 16 例、クロピドグレル群 12 例であった。ハザード比（1.34 [95%CI 0.63~2.83]）は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における国別サブグループの範囲内に位置しており、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（心血管死、自然発症した心筋梗塞、又は脳卒中）による結果と一貫していた。また、12 カ月時点での KM%はそれぞれ 4.9%及び 4.8%となり、手技に関連した心筋梗塞を解析から除外した場合、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なかった。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例のうち冠動脈内ステントを実施した症例では、チカグレロル群における「definite」に分類されるステント血栓症の発生率の、クロピドグレル群に対する RRR は 36%（ARR 0.7%、HR 0.64 [95%CI 0.46~0.87]）であった。PCI 施行例で認められたこの結果から、ステントを留置された急性冠症候群患者における、クロピドグレルと比較したチカグレロルの明らかな治療上の有用性が確認された。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団では、ステント血栓症はほとんど認められず（「definite」に分類されるステント血栓症、チカグレロル群 0 例、クロピドグレル群 4 例）、ステント血栓症の発生に対するチカグレロルの抑制効果は、PLATO 試験の結果と一貫していると考えられる。

アテローム硬化性プラーク破綻後の動脈血栓が原因となり、急性冠症候群が発生するという病態生理学的メカニズム及び血小板凝集抑制のメカニズムは、日本人又は日本人以外にかかわらず同様である（2.5.1.2項）。また、チカグレロル開発プログラムの有効性データより、日本人と日本人以外の患者でチカグレロルの有効性が異なることを示唆する根拠は得られていない。

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臨床開発プログラムから得られた有効性データを総合的に検討した結果は下記のとおりである。

- 日本人におけるチカグレロルの曝露量は PLATO 試験の白人に比べ 40%高かったが、臨床的な意義はないと考えられた。
- アジア共同第Ⅲ相試験において 90 mg 1 日 2 回を投与したときの薬力学的効果は、アジア共同第Ⅱ相試験及びチカグレロルの開発プログラム全体で認められた結果と一貫しており、

チカグレロルのクロピドグレルを上回る血小板凝集阻害作用が示された。日本人と日本人以外の患者でアテローム硬化性心疾患の病態生理学的メカニズムが異なることを示唆する根拠は得られていない。

- 曝露量－作用関係が有効性に与える影響について詳細な検討を行ったところ、アジア共同第Ⅲ相試験で認められた結果は PLATO 試験の結果と一貫していた。
- PLATO 試験の全集団、PLATO 試験の侵襲的治療予定例、及び PLATO 試験のアジアコホートのいずれの集団においても、主要評価項目として心血管性イベント発生の予防効果に関して、チカグレロルはクロピドグレルよりも優れていた。
- アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団において、心血管性イベントの発生数はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に多かったが、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、及び脳卒中）について事後解析を行ったところ、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なかった。
- 全心筋梗塞のうち手技に関連した心筋梗塞の占める割合が、試験間で異なっていたことが、アジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験で認められた有効性の結果に影響を与えた可能性がある。

以上により、アストラゼネカ社は、PCI が予定される日本人急性冠症候群患者においてチカグレロルは有効であることが示されたと考えた。

2.5.4.2 陳旧性心筋梗塞

2.5.4.2.1 第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）のデザイン

チカグレロルの陳旧性心筋梗塞患者における有効性に関する臨床評価は、アスピリン及び他の標準療法との併用下でチカグレロルをプラセボと比較検討した第Ⅲ相 PEGASUS 試験の結果をもとに行なった。

2.5.4.2.1.1 全般的な試験デザイン

PEGASUS 試験（D5132C00001）は、ICH ガイドラインに従った二重盲検、並行群間、比較試験で、被験者をチカグレロル 60 mg 又は 90 mg 1 日 2 回投与群（以下 60 mg 群又は 90 mg 群）、もしくはプラセボ群に 1:1:1 に割付けた。治験薬の服用状況は継続的に確認し、途中中止した症例も含めて評価項目のデータを継続して追跡調査した。また、PEGASUS 試験では独立データモニタリング委員会（IDMC）を設け、定期的に試験データをモニターした。ICH ガイドラインに則した IDMC の作業手順書は治験総括報告書 添付資料 12.1.13 を参照のこと。

2.5.4.2.1.2 対象患者集団

選択除外基準は、アテローム血栓性イベントの再発リスクが高く、新たな抗血小板療法によるベネフィットが大きいと予想される患者集団を正しく選択できるよう設定された。具体的には 50 歳以上、無作為割付けから 1～3 年以内の心筋梗塞の既往歴、及び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。本試験に参加した国・地域及び施設は 31 カ国 1164 施設であった。

PEGASUS 試験から除外した患者集団

PEGASUS 試験から除外した各患者層を以下に示す。

- 出血リスクの増加の恐れがある長期的経口抗凝固療法、及び静脈血栓症における長期的低分子ヘパリン療法（予防的投与量の場合を除く）を併用する患者を除外した。
- 強力な CYP3A 阻害剤、治療域が狭い CYP3A 基質、強力な CYP3A 誘導剤を併用する患者を除外した。チカグレロルは CYP3A4 の基質であるとともに、CYP3A による他の薬剤の代謝を活性化又は阻害する可能性がある。また、CYP3A 阻害剤との併用はチカグレロルの血漿中濃度を増加させ、CYP3A 誘導剤との併用はチカグレロルの曝露を減じる可能性がある。
- 出血傾向のある患者（大きな手術を受けて間もない患者、頭蓋内出血の既往歴を有する患者、消化管出血を最近経験した患者、出血傾向又は凝固障害のある患者）を除外した。ベースライン時に重篤な肝障害が明らかな患者も、血液凝固因子の不足による出血リスクの増加の恐れがあるため、同様に除外した。なお、チカグレロルの重度の肝障害患者を対象とした試験はこれまでに行われていない。
- 既知の洞不全症候群や、第 2 度・第 3 度房室ブロック等の徐脈イベントのリスクが高いと考えられる患者は、すでにペースメーカー留置により治療している場合を除き、除外した。なお、PLATO 試験において 3 秒超の R-R 間隔延長が増加する傾向がホルター心電図上で得られたデータにみられたが、失神や徐脈、AV ブロック、ペースメーカー設置等の臨床的に重要なイベントが増加する傾向は認められなかった。
- 治験期間中に透析が必要な、又は透析が必要になると予想される腎不全患者を除外した。なお、透析が必要な腎不全患者を対象としたチカグレロルの試験はこれまでに行われていない。
- アテローム血栓性イベントの高リスク患者を対象としていることから、50 歳未満の患者を除外した。
- 妊婦又は授乳婦への投与は禁じた。なお、妊婦又は授乳婦を対象としたチカグレロルの試験はこれまでに行われていない。
- 小児患者は本適応症対象外として除外した。
- 他の抗血小板薬の臨床試験データから、虚血性脳卒中の既往を有する患者に対して強力な抗血小板療法を行うことが頭蓋内出血のリスクを高める可能性が示され（Wiviott et al 2007、Morrow et al 2013）、エグゼクティブ委員会は該当する患者を試験から除外することを勧告した。これを受けて治験実施計画書を改訂し、中枢神経腫瘍、頭蓋内血管形成異常（脳動脈瘤、脳動静脈奇形等）の既往がある患者、5 年以内に頭蓋内又は脊髄の手術を受けた患者も頭蓋内及び脊髄内の出血リスクが高い患者として合わせて除外することとした。改訂時に虚血性脳卒中の既往を有する 102 例が無作為割付けされ、うち 90 例が治験薬の投与を受けていた。これらの被験者の治験薬投与は中止し、追跡のみ継続した。また、同様の理由から、治験期間中に脳卒中を発現した被験者についても治験薬の投与を中止し、追跡のみ継続することとした。

2.5.4.2.1.3 治験期間

最初の被験者の無作為割付けは 2010 年 10 月 ■ 日であった。PEGASUS 試験では、有効性解析の打ち切り日を CSED（common study end date）と規定し、主要有効性評価イベントが目標の 1360 に達し、またすべての被験者の治療期間が 12 カ月以上となる日を CSED として宣言するこ

ととしていた。20■■年■■月■■日、CSED を同年 9 月 14 日とすることが決定された。CSED 時点で継続していた患者は CSED 後に最終来院を行った。

並行群間比較の長期投与試験により、長期の有効性及び安全性を評価した。治験実施計画書で規定した最短の投与期間は 12 カ月で、実際に同意撤回や途中中止しなかった被験者のうち最短の投与期間は 16 カ月間であった（最後の被験者の無作為割付け〔20■■年■■月〕から CSED まで）。

2.5.4.2.1.4 チカグレロルの用法・用量の選択

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。

2.5.4.2.1.5 対照薬

PEGASUS 試験の計画時点において 2 剤併用抗血小板療法としてアスピリンと併用することが推奨されていた治療薬はなかったため、プラセボ対照試験とした。

2.5.4.2.1.6 基礎療法

被験者はすべてアスピリンを基礎療法として治験薬と併用した。試験計画当時の最新ガイドラインにおいても、アスピリンは長期投与によりアテローム血栓性イベントの再発予防が期待できる薬剤として推奨されており、新たな治療薬と併用可能な基礎療法となりうる (Montalescot et al 2013、Smith et al 2011)。アスピリンは高用量を投与してもその抗血小板作用は低用量と比較して変わらない一方、高用量のアスピリンは出血イベントの増加と関連していることが知られていることから (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002)、PEGASUS 試験におけるアスピリンの用量は 75~150 mg/日とした。

2.5.4.2.1.7 有効性評価項目

主要有効性複合エンドポイントに含めた心血管死、非致死的な心筋梗塞及び非致死的な脳卒中は、臨床的に重要な結果をもたらす臓器機能の不可逆的な障害である。詳細な定義は PEGASUS 試験 治験実施計画書 6.3 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.8 中央判定

有効性エンドポイントに該当する可能性のあるイベント及び Minimal bleeding を除く出血イベントはすべて独立したクリニカルエンドポイント委員会 (CEC) による盲検下での中央判定の対象とした。事前に規定した中央判定の手順は PEGASUS 試験 治験総括報告書 5.5 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.9 統計学的手法

有効性及び主要な安全性評価項目の解析は治験実施計画書に事前定義した。詳細を記載した解析計画書は 20 年 の治験開始前に固定し、データベース固定前の 20 年 月にサブグループ解析の定義のため改訂した (試験 D5132C00001 治験総括報告書 解析計画書参照)。それ以外に解析計画の重要な変更はない。なお、日本人集団を対象とした探索的なサブグループ解析は、統計解析計画書補遺としてデータベース固定前の 20 年 月に固定した。

有効性解析は ITT の原理に基づき、治験実施計画の遵守状況や治験参加の継続状況によらず、すべてのランダム化した被験者を含めた最大解析対象集団を対象に実施した。イベントの発生が治験薬中止の前後にかかわらず、被験者をランダム化された群に含めて解析した。同意撤回した被験者は、治験中止時点までのデータを含めた。また、許可された国では CSED 後の生存状況を公開記録から追跡し、死亡 (死因によらない) の解析に用いた。

規制当局のガイドラインに従い、主要複合エンドポイントにおける主要解析は中央判定により確定されたイベントのみを対象とする time-to-event の解析とし、主要複合エンドポイントの各要素イベントの解析を補助的に実施した。チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与群とチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群のプラセボとの比較は、それぞれ別々に投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルで解析した。

検証的仮説検定手順は、主要複合エンドポイントと二つの副次評価項目からなるため、試験全体の第一種の過誤率を強意に 5%に制御するように各比較の名目有意水準を設定した。最終的なイベント数の 46%に基づく 1 回の中間解析を考慮し、最終解析におけるチカグレロル各用量とプラセボとの対比較の有意水準は 0.02598 と設定した。階層的仮説検定手順において、一つ目の副次評価項目である心血管死の検定は、当該用量の主要複合エンドポイントが有意であった場合のみ検証的に実施した。同様に、当該用量の一つ目の副次評価項目が有意であった場合、当該用量

についての死亡（死因を問わない）に関する有効性の検証を最後に実施した。事前定義したサブグループにおける一貫性の評価のため、主要評価項目の探索的解析を解析計画書の記載に従い実施した。

主要評価項目及び要素イベントの追跡は症例報告書の心虚血イベント及び脳血管イベント検査の質問が完了したものと定義した。CSED 後に不完全なイベント評価がある被験者は完全なイベント評価が最後にされた時点で打ち切りとした。完全なイベント評価がある患者の割合及び人年を投与群ごとに要約し、不完全なイベント追跡を考慮した感度分析を実施した。

2.5.4.2.2 第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）の結果

2.5.4.2.2.1 対象集団

2.5.1.2.2項で述べたように、心筋梗塞の既往歴を有する患者は心血管死や虚血性イベントの再発リスクが高く、再発予防を目的とした治療が必要な患者群と考えられる。PEGASUS 試験に登録された被験者は、心筋梗塞の既往歴を有し、アテローム血栓性イベントの発現リスクの高い、本申請で対象とする患者集団を代表していると考えられた。

PEGASUS 試験で無作為割付けされた 21162 例のうち白人が最も多く（86.6%）、年齢の中央値は 65 歳で、男性が 76.1%を占めた。患者背景は、過去に心血管性イベントの発生を調査した試験と概して同様の傾向であり（Bhatt et al 2007、Mauri et al 2014、Scirica et al 2012、Wiviott et al 2007）、各参加地域の患者集団を代表していると考えられた。

心筋梗塞のタイプは、STEMI が 53.5%、NSTEMI が 40.6%で、残る 5.8%は不明であった。心筋梗塞から無作為割付けまでの期間の平均値は 21.8 カ月で、60.7%の患者が 1 年以上 2 年未満であった。各リスク因子に該当する患者の割合は「65 歳以上」54.4%、「薬物療法を必要とする糖尿病」28.5%、「2 度目の自然発症と思われる心筋梗塞の既往歴（1 年以上前）」16.5%、「血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患の既往」59.3%、「末期ではない慢性の腎機能不全」5.9%であった。47.8%の患者が複数のリスク因子に該当し、3 つ以上のリスク因子を有する患者の割合は 14.6%であった。大部分（89.1%）が ADP 受容体拮抗薬の前治療を経験していた。

日本人集団（日本の実施施設で登録された被験者と定義）では、無作為割付け 903 例における年齢の中央値は 67 歳で、男性が 85.2%を占めた。心筋梗塞のタイプは STEMI 81.5%、NSTEMI 15.0%、不明 3.5%であった。心筋梗塞から無作為割付けまでの期間の平均値は 21.8 カ月で、61.2%の患者が 1 年以上 2 年未満であった。各リスク因子に該当する患者の割合は「65 歳以上」59.4%、「薬物療法を必要とする糖尿病」30.5%、「2 度目の自然発症と思われる心筋梗塞の既往歴（1 年以上前）」6.3%、「血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患の既往」74.8%、「末期ではない慢性の腎機能不全」10.6%であった。60.1%の患者が複数のリスク因子に該当し、3 つ以上のリスク因子を有する患者の割合は 18.5%であった。大部分（92.8%）が ADP 受容体拮抗薬の前治療を経験していた。いずれの項目においても全集団と日本人集団に大きな差はみられなかった。PEGASUS 試験に登録された日本人患者は日本における陳旧性心筋梗塞患者集団を代表していると考えられた（Miyauchi and Daida 2011）。

2.5.4.2.2.2 試験の実施

PEGASUS 試験は規制当局のガイドライン及び最新の治療指針に従い、また治療群間で生じる偏りができる限り小さくなるようにデザイン及び実施がなされた。無作為割付けされた 3 投与群の患者背景及びベースライン時の特性に大きな偏りはみられなかった。医療上の緊急措置を行う

ために治験薬の開鍵が必要となった割合は 0.2%と低く、結果の評価に影響しないと判断された。CSED 通過例の割合は 3 投与群とも 99.3%で、主要評価エンドポイントの追跡が完了（死亡又は CSED まで）できた症例の割合は 98%以上であった。一方、追跡不能となり生存確認ができなかった患者の割合はわずかであり（0.1%）、試験が厳密に実施されたことが示された。同意撤回はわずか 154 例（0.7%）であり、そのなかで試験終了までに生存確認ができなかった例数は 13 例であった。この他に同意撤回の意思を確認できないまま試験終了まで生存確認ができなかった患者は 10 例で、これら患者は追跡不能例として取り扱った。

治験実施計画書からの逸脱の種類及び割合に投与群間で偏りはみられなかった。試験の実施及び患者の安全性に関して懸念される逸脱はなく、結果に影響すると考えられる逸脱もなかった。治験薬の服薬状況は、多くの患者（84.2%）が 80%超の順守率を示した（服用錠数により算出）。

アスピリンに関しては、患者の 99.8%が無作為割付け時に服用しており、96.3%が治験実施計画書で既定された 75～150 mg/日の範囲内の用量であった。治験期間中大部分の患者がアスピリンを継続した。

治験薬を中止した割合はプラセボ群（21.4%）と比較してチカグレロル群で高かった（90 mg 群 32.0%、60 mg 群 28.7%）。その主な理由は有害事象であった（2.5.5.3.3項）。プラセボ群とチカグレロル群の中止例の割合の差は投与初期からみられ、投与期間が長くなるに従いその差は一定となった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 10）。同様の傾向は他の試験でもみられ、TRA2°P-TIMI 50 試験の 36 カ月時点の中止割合は vorapaxar 群 24%、プラセボ群 22%、DAPT 試験の 18 カ月の時点の中止割合は 2 剤併用抗血小板療法群 21.4%、アスピリン単独群 10.3%であった。

治験薬の最長曝露期間は 48 カ月（CSED までは 47 カ月）で、長期の有効性及び安全性評価が可能と考えられた。

2.5.4.2.2.3 心筋梗塞の既往歴を有する患者におけるチカグレロルの有効性

心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 1～3 年前）を有しアテローム血栓性イベントの再発リスク因子を有する患者に対してチカグレロル 90 mg 又は 60 mg 1 日 2 回をアスピリンと併用投与したときの臨床的有効性を以下に要約する。

2.5.4.2.2.3.1 主要評価項目

チカグレロル 90 mg 又は 60 mg を 1 日 2 回長期投与したときの主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の発生率はプラセボと比較して有意に減少した（図 1及び表 6）。各投与群のイベントはチカグレロル 90 mg 群 493 例、60 mg 群 487 例、プラセボ群 578 例であった。36 カ月時点の KM%はチカグレロル 90 mg 群 7.8%、60 mg 群 7.8%、プラセボ群 9.0%であった。プラセボ群と比較したときの RRR 及びハザード比（95%CI、p 値）は、チカグレロル 90 mg 群 15%及び 0.85（0.75～0.96、p=0.0080）、60 mg 群 16%及び 0.84（0.74～0.95、p=0.0043）であった。主要複合エンドポイントを構成する 3 つのイベントそれぞれの結果も複合エンドポイントの結果と一貫していた（図 2）。

再発抑制効果は最長 47 カ月、中央値 33 カ月間の治験期間を通じて維持された。投与期間を 360 日目までと 361 日目以降とに分けてみた場合も RRR の違いはみられず（チカグレロル 90 mg 群 13%及び 16%、60 mg 群 17%及び 16%）（臨床的有効性 2.7.3 5.1 項参照）、治療期間が長期間となるアテローム血栓性イベントの再発リスクの高い患者へのチカグレロル投与を支持する結果であった。

2.5 臨床に関する概括評価

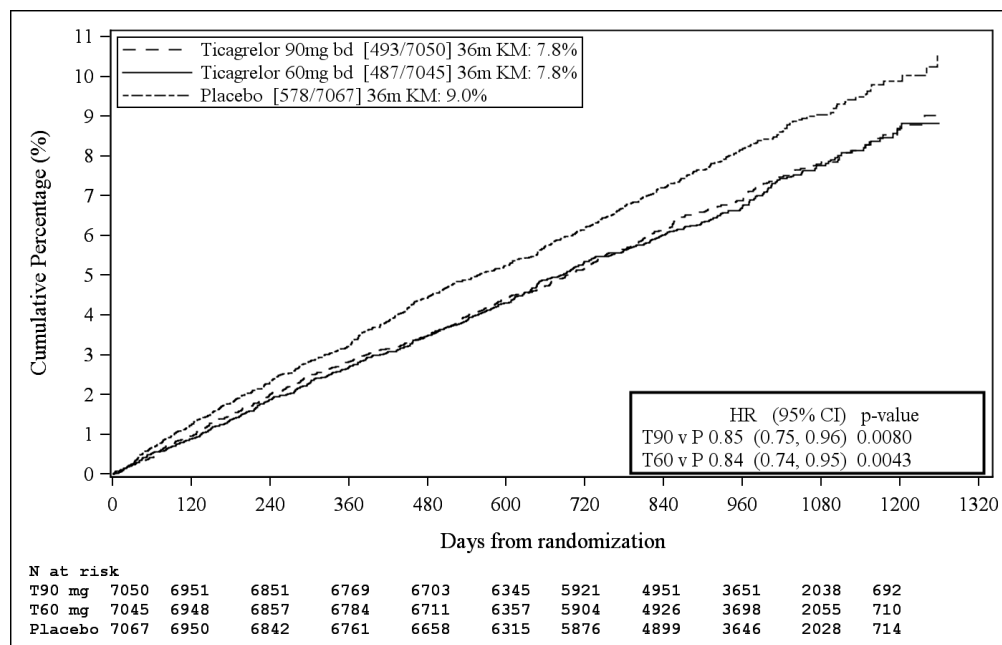
一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

日本人集団から報告された主要複合エンドポイントは、チカグレロル 90 mg 群 6 例、60 mg 群 8 例、プラセボ群 11 例であった。日本人集団における 36 カ月時点の KM%は、チカグレロル 90 mg 群 2.5%、60 mg 群 3.3%、プラセボ群 4.4%と、全集団と比較して数値的に低い傾向を示した。チカグレロル各群のハザード比 (95%CI) は、90 mg 群 0.54 (0.20~1.46)、60 mg 群 0.72 (0.29~1.79) と、全集団の結果と一貫していた。

2.5 臨床に関する概括評価

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

全集団



日本人集団

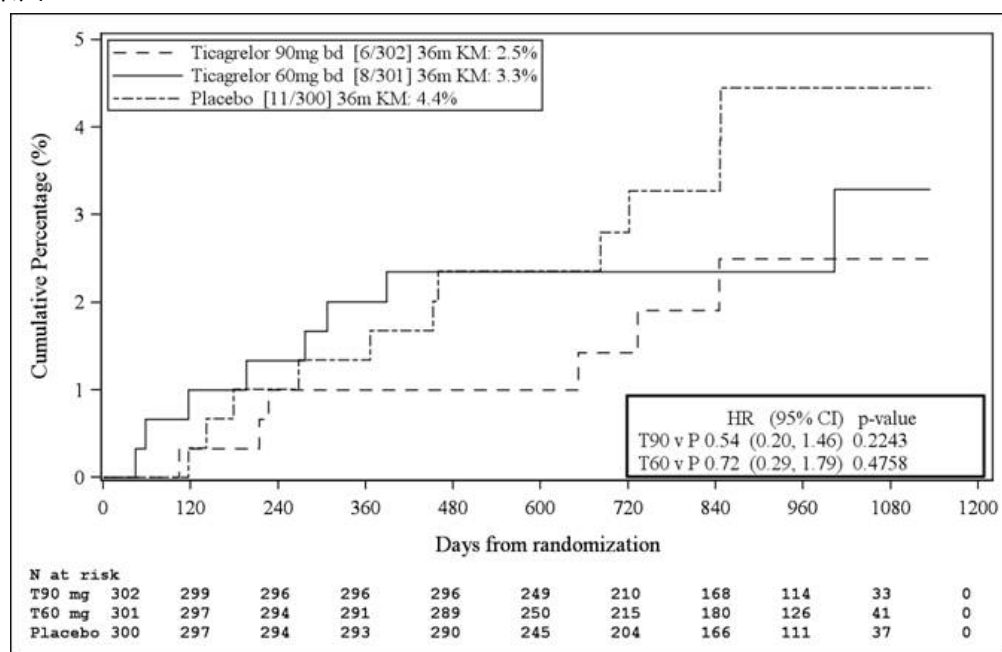


図 1 Kaplan-Meier 法による主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発生率の推移（PEGASUS 試験）（最大解析対象集団）

試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.1 及び日本人集団解析報告書 図 11.2.1 から引用

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier、P：プラセボ、T60：チカグレロル 60 mg、T90：チカグレロル 90 mg

2.5 臨床に関する概括評価

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 6 主要評価項目：無作為割付けから心血管死、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（PEGASUS 試験）（最大解析対象集団）

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回				プラセボ	
	イベント 発生例数	KM% 発生例数	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント 発生例数	KM% 発生例数	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント 発生例数	KM% 発生例数
全集団	7050 例				7045 例				7067 例	
複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）	493 (7.0%)	7.8%	0.85 (0.75, 0.96)	0.0080 ^(s)	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	0.0043 ^(s)	578 (8.2%)	9.0%
心血管死	182 (2.6%)	2.9%	0.87 (0.71, 1.06)	0.1547	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	0.0676	210 (3.0%)	3.4%
心筋梗塞	275 (3.9%)	4.4%	0.81 (0.69, 0.95)	0.0100	285 (4.0%)	4.5%	0.84 (0.72, 0.98)	0.0314	338 (4.8%)	5.2%
脳卒中	100 (1.4%)	1.6%	0.82 (0.63, 1.07)	0.1403	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	0.0337	122 (1.7%)	1.9%
日本人集団	302 例				301 例				300 例	
複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）	6 (2.0%)	2.5%	0.54 (0.20, 1.46)	0.2243	8 (2.7%)	3.3%	0.72 (0.29, 1.79)	0.4758	11 (3.7%)	4.4%
心血管死	1 (0.3%)	0.3%			3 (1.0%)	1.6%			1 (0.3%)	0.3%
心筋梗塞	1 (0.3%)	0.4%			4 (1.3%)	1.3%			6 (2.0%)	2.5%
脳卒中	4 (1.3%)	1.7%			2 (0.7%)	0.7%			5 (1.7%)	1.9%

試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.2.1 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.1 から引用

KM%は 36 カ月時点の値として算出

ハザード比及び p 値は Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較に基づく。なお、事前に規定した基準に従い、イベント数が比較する 2 群あわせて 15 例未満の場合は算出していない

事前に規定した基準に従い、イベント数が両群あわせて 20 例未満の場合は算出していない

心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の各イベントの結果は、それぞれのイベントが最初に発生した期間をもとに算出。これら 3 イベントのいずれかが最初に発生したときまでの期間をもとに算出した複合エンドポイントとは異なる

(s) 統計的有意差あり

CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

2.5 臨床に関する概括評価

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

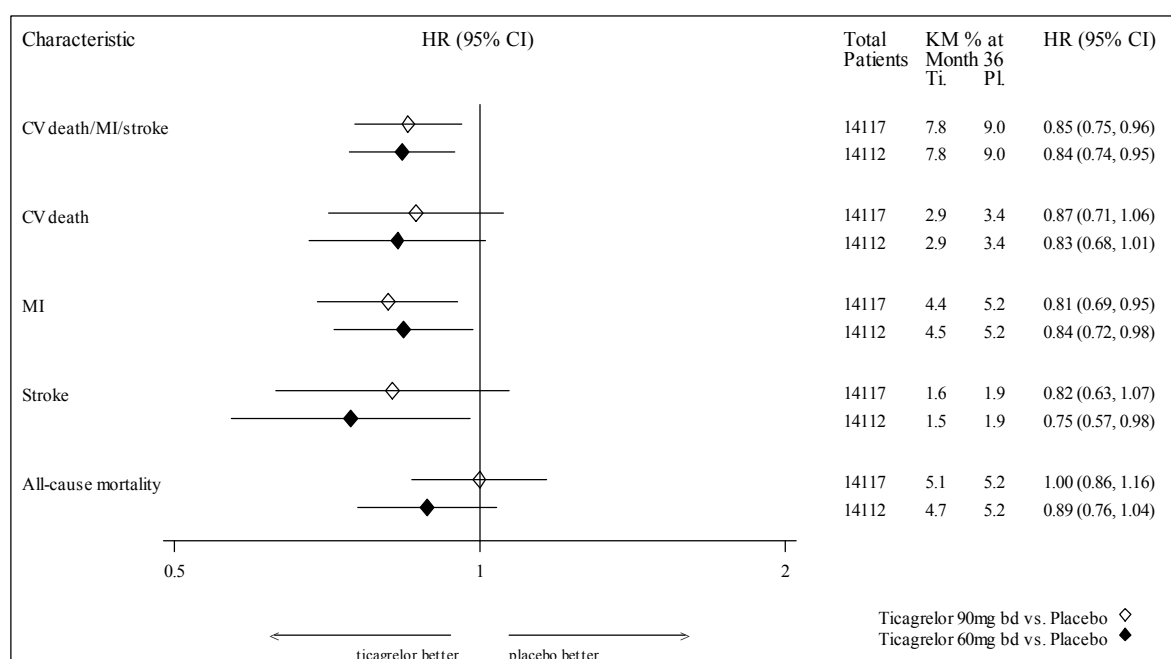


図 2 有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験）（最大解析対象集団）

試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.6 から引用

CI：信頼区間、CV：心血管、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier、MI：心筋梗塞、Pl：プラセボ、Ti：チカグレロル

2.5.4.2.2.3.2 副次的評価項目

PEGASUS 試験では、検証的仮説検定手順を用い、主要複合エンドポイントにおいて統計学的に有意な有効性が示された場合に、1) 心血管死、2) 死亡（死因を問わない）の順序で副次的評価項目として検証的な検討を行うこととしていた。

副次的評価項目の結果は主要評価項目の結果と一貫していた。

全般に心血管死の発生件数は少なく、統計学的な有意差は示せなかったものの、チカグレロルの両群ともプラセボ群と比較して、数値的に少ない発生件数を示した（90 mg 群：RRR 13%、HR 0.87 [95%CI 0.71～1.06]、60 mg 群：RRR 17%、HR 0.83 [95%CI 0.68～1.01]）。

心血管死の発生率においてチカグレロル群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が示されなかったことから、この段階で第一種の過誤を制御した階層的仮説検定手順を中止した。これ以降に示す点推定値、信頼区間、及び名目的な p 値は参考的なものである。

死亡（死因を問わない）に関しては、チカグレロル 60 mg 群ではプラセボ群と比較して数値的に少ない発生率を示したが（RRR 11%、HR 0.89 [95%CI 0.76～1.04]）、90 mg 群はプラセボ群と比較して差はみられなかった（RRR 0%、HR 1.00 [95%CI 0.86～1.16]）。

詳細は PEGASUS 試験 治験総括報告書 7.1.2 項を参照のこと。

2.5.4.2.2.3.3 部分集団における有効性評価

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た（試験 D5132C00001 治験総括報告書 7.1.3 項）。

60 mg 群の非白人の部分集団でハザード比の点推定値が 1 を超え、全集団の結果と整合しなかった。しかしながら一方の 90 mg 群では大きく 1 を下回ったこと、また信頼区間の幅が広がったことから、チカグレロル投与と非白人の部分集団との間に何らかの相互作用が存在する可能性は低く、多くの部分集団を解析する中で生じた偶発的な結果と考えられた。

ADP 受容体拮抗薬の中止から無作為割付けまで、及び心筋梗塞から無作為割付けまでの期間において、期間が長くなるとチカグレロルの効果がやや弱まる傾向がみられた。しかし、ハザード比が 1 を超えたのは 60 mg 群の ADP 受容体拮抗薬の中止から無作為割付けまでの期間が 12 カ月超の部分集団のみであり、また信頼区間の幅も広がったことから、部分集団によらず一貫した有効性が得られるという結論は妥当であると考えられた。

日本人患者集団における主要複合エンドポイントのハザード比は、全集団の結果と同様に、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群とも 1.0 を下回る結果であった（臨床的有效性 2.7.3.3.3 項参照）。

事後的に実施したベースライン時の併用薬別の解析においてもチカグレロルの一貫した有効性が示された（2.5.8.2項 図 18）。

2.5.4.2.2.3.4 その他の有効性評価

主要評価項目及び副次的評価項目の解析で示されたチカグレロルの有効性は事前に規定したその他の探索的有效性評価においても一貫していた（図 3）。

2.5 臨床に関する概括評価

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

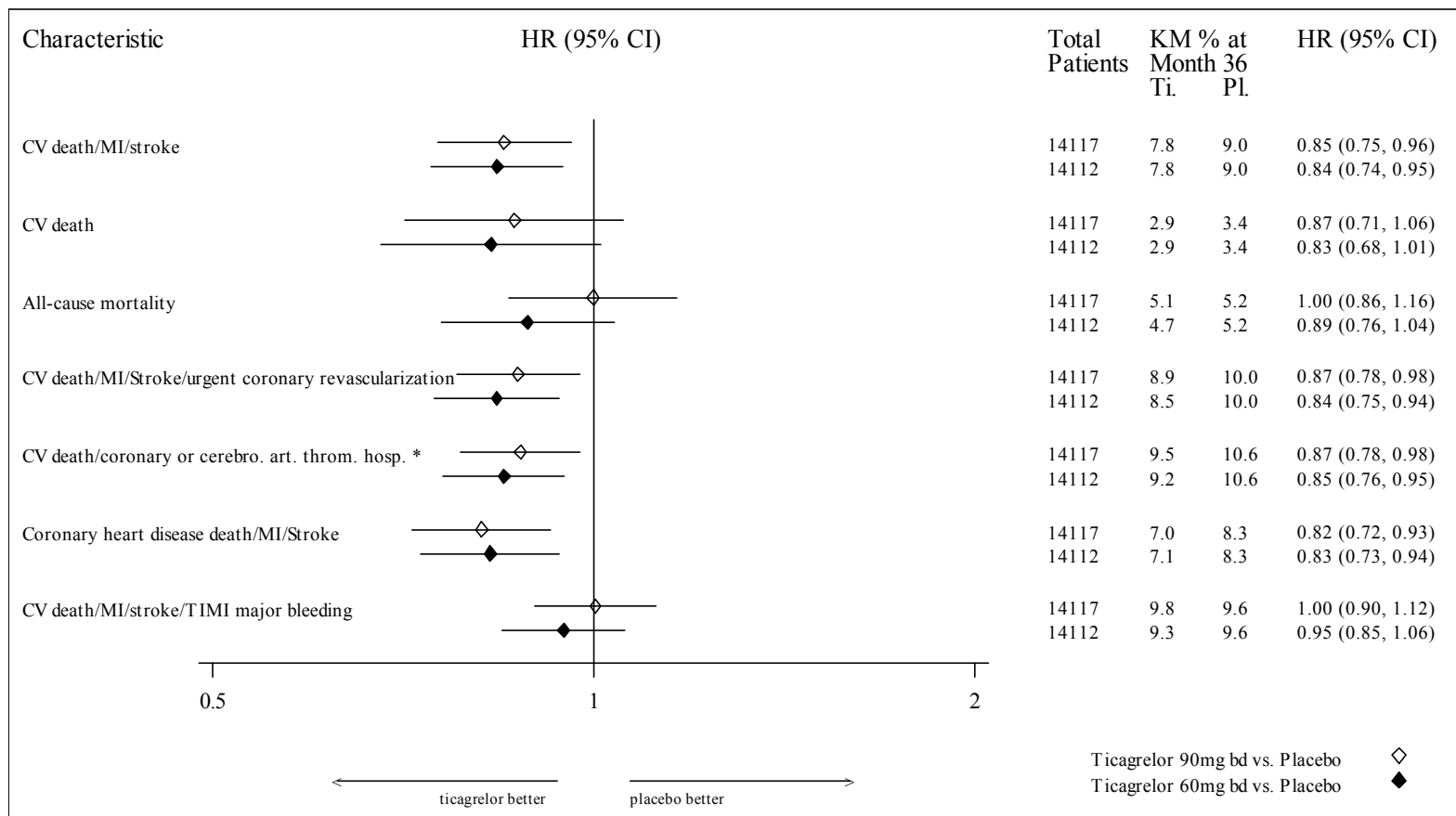


図 3 主要、副次的及びその他の有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験）（最大解析対象集団）

試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.15 から引用

* CV death/coronary or cerebrovascular arterial thrombosis hospitalisation（心血管死、心/脳血管動脈血栓症による入院）

CI：信頼区間、CV：心血管、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier、MI：心筋梗塞、Pl：プラセボ、Ti：チカグレロル

2.5.4.2.2.3.5 有効性の結論

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（無作為割付けの 1～3 年前）を有しアテローム血栓症の発現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。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）の発現率において、試験期間を通じて一貫した有効性を示した。副次的及び探索的評価項目、並びに各サブグループ解析においても、アスピリンと併用したチカグレロル 90 mg 及び 60 mg の 1 日 2 回投与の臨床的な有効性を支持する結果であった。

- チカグレロルはプラセボと比較して有意に主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発生を抑制した（90 mg 群：RRR 15%、HR 0.85 [95%CI 0.75～0.96]、 $p=0.0080$ 、60 mg 群：RRR 16%、HR 0.84 [95%CI 0.74～0.95]、 $p=0.0043$ ）。
- 日本人集団におけるチカグレロルの主要複合エンドポイントの発生率はプラセボと比較して数値的に低く、全集団の結果と整合した（90 mg 群：KM% 2.5%、HR 0.54 [95%CI 0.20～1.46]、60 mg 群：KM% 3.3%、HR 0.72 [95%CI 0.29～1.79]）。
- Kaplan-Meier プロットではプラセボとの差が投与開始後の早い段階から示され、チカグレロルの長期にわたる一貫した有効性が示された。これは患者がアテローム血栓症の発生リスクの高い状況が続く限りチカグレロルを継続して投与することを支持するものであった。
- 主要複合エンドポイントを構成する 3 つのイベントはいずれもチカグレロルでプラセボよりも数値的に少ない発生率であった。
- 事前に規定した部分集団の解析においても一貫したチカグレロルの有効性が示された。ごく一部の部分集団においてハザード比の点推定値が 1 を上回る結果であったが、多くの部分集団を解析する中で生じた偶発的な結果と考えられた。ベースラインでの併用薬別の事後的な解析でも一貫した有効性が示された。
- 副次的評価項目とした心血管死の発生率は、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群ともプラセボ群と比較して数値的に低かったが、統計学的な有意差は示されなかった（90 mg 群：RRR 13%、HR 0.87 [95%CI 0.71～1.06]、60 mg 群：RRR 17%、HR 0.83 [95%CI 0.68～1.01]）。
- 死亡（死因は問わない）はチカグレロル 60 mg 群ではプラセボ群と比較して数値的に少ない発生率を示したが（RRR 11%、HR 0.89 [95%CI 0.76～1.04]）、90 mg 群はプラセボ群と比較して差はみられなかった（RRR 0%、HR 1.00 [95%CI 0.86～1.16]）。

2.5.5 安全性の概括評価

チカグレロルの安全性プロファイルは主に、合計の患者数が 39000 例を超える PLATO 試験及び PEGASUS 試験の 2 つの大規模第Ⅲ相試験から得られた情報をもとに評価された。先に実施した急性冠症候群患者を対象とした PLATO 試験からは、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回を平均 246 日間投与したときの、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与との比較が可能な安全性情報が得られた。続いて実施した陳旧性心筋梗塞患者を対象とした PEGASUS 試験からは、チカグレロル 90 mg 又は 60 mg 1 日 2 回をそれぞれ平均 23.9 カ月及び 25.3 カ月間、最長各 48 カ月間投与したときの、プラセボと比較可能な、PLATO 試験よりも長期間にわたる安全性情報が得られた。

日本人の急性冠症候群患者の安全性情報は、PLATO 試験とほぼ同じ試験デザインを採用したアジア共同第Ⅲ相試験から得られた。また、日本人の陳旧性心筋梗塞患者の安全性情報は、PEGASUS 試験に参加した日本人集団から得られた。

2.5.5.1 安全性評価方法

2.5.5.1.1 臨床試験における特別な安全性評価方法

チカグレロルの海外第Ⅱ相試験の安全性データベースで検出された安全性シグナルに基づいて、第Ⅲ相試験では、特定の安全性の問題についてより高度な方法で検証した。例えば、第Ⅱ相試験でチカグレロル投与における呼吸困難が問題として確認されたため、第Ⅲ相試験では関連する詳細情報を収集し、呼吸困難の発現、消失、持続期間、発現件数及び他の病状との関連性の特性を明らかにした。また、PLATO 試験では、呼吸機能サブスタディとホルター心電図サブスタディを実施し、アジア共同第Ⅲ相試験ではホルター心電図により R-R 間隔の延長を測定した。

2.5.5.1.2 安全性評価戦略

日本人の急性冠症候群患者におけるチカグレロルの安全性は、主としてアジア共同第Ⅲ相試験の日本人の安全性データ、及びその PLATO 試験の安全性データとの比較に基づいて評価した。比較に際しては、両試験のチカグレロル投与例数の差が 20 倍を超えることから、両試験の安全性データを統合せず、数値及び傾向を視覚的に比較した。

日本人の陳旧性心筋梗塞患者におけるチカグレロルの安全性は、主として PEGASUS 試験全体の安全性データ、及び全集団と日本人集団との安全性データの比較に基づいて評価した。

2.5.5.1.3 出血の定義

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及び PEGASUS 試験において、安全性の主要評価項目は、Major bleeding が最初に発現するまでの期間とした（臨床的安全性 2.7.4.1.1.4.2 項を参照）。

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及び PEGASUS 試験の中央判定プロセスでは、試験に参加する複数の実施医療機関及び実施国で報告される出血の評価に一貫性を保つために、単一の定義として主に PLATO 試験の定義及び TIMI の定義を使用して出血の重症度を判定した。事前に規定した定義による出血の判定結果は、以下の理由から、治験中に発現した出血を明確に表していると考えられる：（1）PLATO 試験の定義は急性期及び慢性期の両方の急性冠症候群患者におけるイベントの検出に対し感度が高いこと、（2）TIMI の定義は数多くの急性冠症候群における試験で共通参照できる定義として使用されていること、（3）中央判定されたこと、（4）予め定義されていたこと、（5）出血の特定におけるバイアスを最小限に抑えるため、治験責任医師が最初に出血としていない場合でも、すべての CABG 患者（PEGASUS 試験の患者を除く）について出血の中央判定を行ったこと。

2.5.5.1.4 安全性解析対象集団

アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験において、安全性解析対象集団は「治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者」と定義した。PLATO 試験においては、臨床検査値、ホルター心電図及び呼吸機能のデータについて特有の解析対象集団が設定されていたが、さらに日本での申

請用として、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団と安全性データを比較するために、侵襲的治療予定例での安全性解析対象集団が設定された。

なお、侵襲的治療を施行した急性冠症候群患者は処置に関連した出血リスクが高くなる可能性があるため、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団の出血に関する安全性データは、PLATO 試験の侵襲的治療予定例と比較して示した。一般的な安全性データの比較については、可能な限り多くの対象例で評価するために、PLATO 試験の全安全性解析対象集団を用いた。

PEGASUS 試験において、安全性解析対象集団は「治験薬の投与を 1 回以上受け、かつ投与後データがある被験者」と定義した。

安全性の解析において、被験者は実際に投与を受けた治験薬に従って解析し、いずれかの治験薬の初回投与日時からの事象及び処置が含まれている。

2.5.5.1.5 評価対象から除外した集団

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及び PEGASUS 試験では、試験計画時に一般的に抗血小板薬が禁忌とされる患者（活動性又は病的出血、頭蓋内出血の既往歴、最近の消化管出血、又は 30 日以内の大手術等）は組入れなかった（2.5.4.1.1.1 項及び 2.5.4.2.1.2 項参照）。加えて PEGASUS 試験では虚血性脳卒中の既往を有する患者を除外した。線維素溶解薬を使用中又は長期間の経口抗凝固療法を行っている患者も組入れなかった。したがって、このような患者にチカグレロルを処方する場合は慎重に行う必要がある。

急性冠症候群及び陳旧性心筋梗塞患者を対象とした開発プログラムにおいて、重度の肝障害者、ペースメーカーを留置していない徐脈の発現リスクが高い患者、透析が必要な患者、臨床的に重要な血小板減少症又は貧血を有する患者、妊婦又は授乳婦、18 歳未満の患者を対象としたチカグレロルの試験は実施していない。

2.5.5.2 曝露期間及び曝露集団

2.5.5.2.1 チカグレロル臨床開発プログラムにおける曝露状況

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

PLATO 試験の安全性解析対象集団としては、9235 例にチカグレロルが少なくとも 1 回投与され、投与期間は 180 日超が 6762 例、360 日超が 3138 例であり、チカグレロルの平均投与期間は約 246 日であった。侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団としては、6651 例にチカグレロルが少なくとも 1 回投与され、投与期間は 180 日超が 6125 例、360 日超が 3024 例であり、チカグレロルの平均投与期間は約 299 日であった。PLATO 試験の全安全性解析対象集団及び侵襲的治療予定例のいずれにおいても、侵襲的治療予定例で無作為割付け例中 1 例を除く全例で生存状況が確認されているなど、ほぼ完全なエンドポイント情報及び安全性データが収集され解析に使用された。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団としては、349 例にチカグレロルが少なくとも 1 回投与され、投与期間は 180 日超が 231 例、360 日超が 45 例であり、チカグレロルの平均投与期間は約 201 日であった。

PEGASUS 試験

PEGASUS 試験全体では、計 20942 例（無作為割付け例の 99.0%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた（チカグレロル 90 mg 群 6988 例、60 mg 群 6958 例、及びプラセボ群 6996 例）。チカグレロル投与群では投与中止率がプラセボ群に比べて高く、総投与期間（初回投与から最終投与まで）は平均値及び中央値ともにプラセボ群に比べて短かった（チカグレロル 90 mg 群 23.9 及び 28.3 カ月、60 mg 群 25.3 及び 29.4 カ月、プラセボ群 27.3 及び 30.4 カ月）。総投与期間（初回投与から最終投与まで）の範囲は 0～48 カ月であった。日本人部分集団では、計 895 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた（チカグレロル 90 mg 群 299 例、60 mg 群 299 例、及びプラセボ群 297 例）。治験薬への曝露状況は 3 投与群でほぼ同じであり、平均投与期間及び中央値はチカグレロル 90 mg 群 23.7 及び 26.6 カ月、60 mg 群 25.4 及び 28.7 カ月、プラセボ群 25.4 及び 26.4 カ月であった。総投与期間（初回投与から最終投与まで）の範囲は 0～38 カ月であり、日本人の登録が試験開始の 10 カ月後から開始されたため、最大値は全安全性解析対象集団の 48 カ月と比較して短かった。なお、投与中断期間を除いた実際の投与期間は、いずれの投与群でも、総投与期間に比べてわずかに短かった（臨床的安全性 2.7.4.1.2.2 項参照）。

2.5.5.2.2 安全性評価に関連する人口統計学的特性及び要因

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

PLATO 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的及び基準値の特性（既往歴、併用薬、リスク因子を含む）は、海外における一般的な急性冠症候群集団のものと一致しており（Fox et al 2002、Peterson et al 2006）、両投与群に均等に割付けられていた。アジア共同第Ⅲ相試験における日本人安全性解析対象集団についても、人口統計学的及び基準値の特性は国内における一般的な急性冠症候群集団のものと一致していた（Yui et al 2007、Kawaguchi et al 2010）。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団 13236 例の人口統計学的及び他の基準値の特性は、両投与群で同様であったが、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、723 例と例数が少なかったことを反映し、投与群による差が若干みられた。

PLATO 試験の安全性解析対象集団における STEMI（38%）、NSTEMI（43%）及び UA（17%）の診断名の分布は、海外における臨床診療で一般的にみられるものを反映していた（Fox et al 2002、Peterson et al 2006）。PLATO 試験では、急性冠症候群患者に対する治療は、手順及び併用薬ともに、試験を実施した時点での最新の診療ガイドライン（Anderson et al 2007、Antman et al 2008、Bassand et al 2007、Van de Werf et al 2008）に従って行われた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、急性冠症候群の最終診断名として最も多かったのは STEMI（57%）であり、次いで UA（29%）、NSTEMI（13%）で、この最終診断の分布は国内における現在の臨床診療で一般的にみられるものを反映していた（Yui et al 2007、Kawaguchi et al 2010）。

PEGASUS 試験

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団における人口統計学的及び基準値の特性は、ともに 2.5.4.2.2.1 項に示した最大解析対象集団と比較して大きな差はみられず、投与群間で同様であった。

2.5.5.2.3 投与中止及び治験中止

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

一般的に、複合的な長期アウトカム試験では投与中止及び治験の中止が多くなる。PLATO 試験において、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で投与中止が多くなった原因は、主に呼吸困難及び鼻出血である（2.5.5.3.3項を参照）。治験を継続した患者のデータを用いて解析が可能であった（PLATO 試験の 3%を除くすべての患者が所定の期間を完了した）が、チカグレロル群の方が治験薬の投与中止やクロピドグレルへの切り替えが多かったことにより、有効性におけるチカグレロルのクロピドグレルに対する優位性が過小評価された可能性がある。ハードエンドポイントにおいて有効性に顕著な差があるにもかかわらず、この懸念は争点となっている。安全性の評価では、治験薬投与中止 7 日後までの有害事象を収集しているため、薬剤に関連した重要な安全性データは得られていると考える。チカグレロル投与による長期的な影響が、中止のため一部収集できないままとなった可能性はあるが、3138 例が 1 年以上投与を受けていることから、PLATO 試験では長期的な安全性データを収集できる条件が揃っていたと考える。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では治験薬の投与中止例が多かった（チカグレロル群 35.8%、クロピドグレル群 31.7%）。重要な中止理由は、冠動脈狭窄が認められず冠動脈攣縮性狭心症と診断された、または CABG の必要があるなどの理由により PCI が施行されなかったためである。日本では、冠攣縮性狭心症の発症率が海外に比べて高く（Pristipino et al 2000、Miwa et al 2005）、また、冠動脈攣縮性狭心症及び CABG 後に 2 剤抗血小板療法は継続して使用されないことが多いため、中止の背景として、日本の実臨床における急性冠症候群の治療を反映するものであった。また、試験を完了できなかった日本人患者の割合も高く（チカグレロル群 16.0%、クロピドグレル群 15.3%）、その主な原因は患者による同意撤回や有害事象によるものであった。したがって、治験薬の曝露期間は、PLATO 試験の全安全性解析対象集団に比べてアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では短かったが、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であり、両投与群の安全性を比較するためのデータは得られたと考える。アジア共同第Ⅲ相試験では、治験薬の投与中止例が多いことが結果に影響した可能性を否定できないが、中止例数は両投与群で同程度であり、薬物動態データから治験薬投与を継続した患者ではチカグレロルの曝露量は予想されたとおりであることが示されている。

PEGASUS 試験

2.5.4.2.2.2項で述べたように、PEGASUS 試験において治験薬を中止した割合はプラセボ群（21.4%）と比較してチカグレロル群で高かった（90 mg 群 32.0%、60 mg 群 28.7%）。その主な理由は有害事象であった（2.5.5.3.3項）。中止例は投与初期に集中しており、投与期間が長くなるに従い中止例の発生割合は一定となった。同様の傾向は他の試験でもみられ、TRA2°P-TIMI 50 試験の 36 カ月時点の中止割合は vorapaxar 群 24%、プラセボ群 22%、DAPT 試験の 18 カ月時点の中止割合は 2 剤併用抗血小板療法群 21.4%、アスピリン単独群 10.3%であった。PEGASUS 試験の治験薬の最長曝露期間は 48 カ月で、長期の安全性評価が可能と考えられた。

2.5.5.3 有害事象プロファイル

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験、及び PEGASUS 試験では、治療期間（投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義。7 日間以下の投与中断は「治療期間中」とみなす。）中に発現した有害事象を主な評価対象とした。無作為割付けされた投与の最終投与後 7 日を経過した後に

発現した有害事象は、治療期間後の有害事象とし、治療期間中の有害事象（無作為割付けされた投与の初回投与から最終投与の7日後までの間に発現した事象）とは別に扱った。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の結果から、Major bleeding 全体の発現率は、チカグレロル群とクロピドグレル群で大きな違いはなかった。PEGASUS 試験において、チカグレロル群の方がプラセボ群に比べ出血リスクが高かったものの、致死的な出血はほとんどなく、その発現率は投与群間で同程度であり、また、頭蓋内出血もほとんどなく、プラセボ群との発現件数の差はわずかであった。3 試験においてチカグレロル群で認められた出血以外の注目すべき有害事象は、呼吸困難、血清クレアチニン値のわずかな増加、血清尿酸値増加、痛風であった。また、浮動性めまい、低血圧及び失神に関連する事象の発現率はプラセボと比較して高かった。なお、浮動性めまい、低血圧及び失神に関連する事象に、徐脈性不整脈は確認されなかった。

2.5.5.3.1 有害事象

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

PLATO 試験の安全性解析対象集団では、治療期間中の有害事象の発現率は、出血を除いた場合（チカグレロル群：約 69%、クロピドグレル群：約 67%）及び出血を含めた場合（チカグレロル群：約 73%、クロピドグレル群：約 70%）ともに、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べてやや高かった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、治療期間中の有害事象の発現率は、出血を含めた場合、クロピドグレル群（約 92%）の方がチカグレロル群（約 89%）に比べてやや高かった。

PLATO 試験の全安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団でみられた有害事象の多く（頭痛、浮動性めまい、胃腸障害、鼻出血及び皮下出血）は、急性冠症候群とその併存疾患、及び抗血小板薬の併用でみられる事象を反映したものであった。浮動性めまい、鼻出血及び皮下出血はチカグレロル投与例で多く発現しており、チカグレロルの投与により発現する可能性がある有害事象である。なお、尿酸及び腎臓関連の有害事象の発現がチカグレロル投与で増加したことについては、2.5.5.4.4項及び2.5.5.4.5項を参照のこと。有害事象の評価から、チカグレロル投与において臨床的に重要な安全性の問題は、出血と呼吸困難であると考えられた。

PEGASUS 試験

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団における治療期間中の出血を含めた有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 76.2%、60 mg 群 75.7%及びプラセボ群 69.1%と、チカグレロル群で数値的に高かった。出血を除いた場合の発現率はチカグレロル 90 mg 群 69.7%、60 mg 群 70.4%及びプラセボ群 67.3%と群間で大きな差はなかった。全安全性解析対象集団では、チカグレロル投与群とプラセボ群との総投与期間の違いを考慮した 100 患者年当たりの event rate も算出した。その結果として出血を含めた event rate はチカグレロル 90 mg 群 38.2、60 mg 群 36.0、プラセボ群 30.4、出血を除く event rate はチカグレロル 90 mg 群 35.0、60 mg 群 33.4、プラセボ群 30.0 で、いずれの event rate もチカグレロル投与群がプラセボ群と比較して数値的に高かった。日本人安全性解析対象集団における治療期間中の出血を含めた有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 87.6%、60 mg 群 91.6%、プラセボ群 86.2%であった。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団において、多く認められた有害事象（出血を含む）は、基本語で呼吸困難、鼻出血、及び内出血発生の増加傾向であり、これらの発現率及び 100 患者年当たりの event rate はチカグレロル群においてプラセボ群に比べて高かった。また、斑状出血等の出血に関連する他の事象についても、同様の傾向であった。出血を除いた場合、多く認められ

た有害事象は基本語で呼吸困難、鼻咽頭炎、及び非心臓性胸痛であり、呼吸困難及び鼻咽頭炎の100患者年当たりの event rate はチカグレロル群の方がプラセボ群に比べて高かった。

2.5.5.3.2 重篤な有害事象

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

PLATO 試験の全安全性解析対象集団における重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の発現率は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度（約 20%）であったが、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団ではチカグレロル群（約 27%）に比べてクロピドグレル群（約 33%）の方が高かった。重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の発現率は、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団の方が PLATO 試験の全安全性解析対象集団に比べて高かったが、これは有害事象及び重篤な有害事象の収集方法が両試験で異なっていたためと考えられた。

PEGASUS 試験

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団における重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の発現率は投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 21.7%、60 mg 群 21.5%、プラセボ群 21.6%）。日本人安全性解析対象集団ではチカグレロル 90 mg 群の 17.1%、プラセボ群の 18.2%と比較してチカグレロル 60 mg 群で 23.7%と数値的に高かった。多く認められた事象（基本語）は、全安全性解析対象集団では非心臓性胸痛（チカグレロル 90 mg 群 1.3%、60 mg 群 1.3%、プラセボ群 1.3%）、心房細動（同 0.8%、1.1%、0.7%）、及び肺炎（同 0.7%、0.6%、0.8%）、日本人安全性解析対象集団では白内障（同 4 例、3 例、2 例）、胃癌（同 3 例、1 例、1 例）、及び大腸ポリープ（同 3 例、2 例、1 例）であった。

2.5.5.3.3 投与中止に至った有害事象

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

PLATO 試験の安全性解析対象集団において、治療期間中の有害事象（出血を含む）による中止率はチカグレロル群（7.4%）の方がクロピドグレル群（5.4%）に比べて高かった。この群間差は主に有害事象の器官別大分類で呼吸障害（チカグレロル群 0.9%、クロピドグレル群 0.2%）に起因しており、基本語別では呼吸困難（チカグレロル群 0.8%、クロピドグレル群 0.1%）が主な原因であった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、治療期間中の有害事象（出血を含む）による中止率はクロピドグレル群（11.5%）に比べてチカグレロル群（9.7%）の方が低かった。群間差の大半は、有害事象の器官別大分類で心臓障害（チカグレロル群 1.1%、クロピドグレル群 2.4%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（チカグレロル群 0.3%、クロピドグレル群 1.5%）によるものであり、その他の有害事象（出血を含む）による中止率は、両投与群で同程度であった。

PEGASUS 試験

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団における中止に至った有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 18.7%、60 mg 群 16.1%と、プラセボ群の 8.5%と比較して高かった。多く認められた中止に至った有害事象（出血を含む）は、器官別大分類で呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害、及び血液およびリンパ系障害であった。基本語では、呼吸困難、内出血発生の増加傾向、及び鼻出血が多く報告され、いずれもチカグレロル群においてプラセボ群に比べて

高い発現率であった（呼吸困難：チカグレロル 90 mg 群 6.0%、60 mg 群 4.0%、プラセボ群 0.7%、内出血発生の増加傾向：同 1.3%、0.9%、0.1%、鼻出血：同 1.0%、0.7%、0.2%）。日本人安全性解析対象集団における中止に至った有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 7.4%、60 mg 群 8.7%、プラセボ群 7.1%であった。多く認められた中止に至った有害事象（出血を含む）は、器官別大分類で胃腸障害、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）、血液およびリンパ系障害、心臓障害、胃腸障害、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。基本語では心房細動（チカグレロル 90 mg 群 3 例、60 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）及び内出血発生の増加傾向（同 2 例、4 例、0 例）であった。

2.5.5.3.4 死亡

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

PLATO 試験では、死亡を様々な側面（報告されたすべての死亡、中央判定による死亡、安全性解析に含まれた中央判定による死亡）で集計した結果、いずれにおいてもクロピドグレル群（540 例）に比べてチカグレロル群（443 例）の方が死亡例数は少なかった（臨床的安全性 2.7.4.2.3.1 項を参照）。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人全解析対象集団における死亡例数は 15 例であり、PLATO 試験の 983 例に比べて少なかったが、その発現傾向はチカグレロル群とクロピドグレル群で大きく異ならなかった。

PEGASUS 試験

PEGASUS 試験では、すべての死亡は重篤な有害事象とともに有効性の評価項目としても報告され、中央判定された（臨床的安全性 2.7.4.2.3.2 項を参照）。有効性評価項目としての心血管死及び死亡（死因を問わない）の解析結果については、臨床的有效性 B3.2.3 項を参照のこと。

治療期間中に報告された死亡に至った有害事象（出血を含む）の発現率はチカグレロル 90 mg 群 2.3%（161 例）、60 mg 群 2.1%（149 例）と、プラセボ群 2.9%（203 例）に比べて低かった。器官別大分類では一般・全身障害および投与部位の状態、心臓障害、及び良性、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）が多く、いずれも 3 投与群で同程度の発現率であった。基本語では心突然死、死亡、及び急性心筋梗塞が多く、いずれもチカグレロル群の方がプラセボ群に比べて低い発現率であった。日本人安全性解析対象集団で治療期間中に報告された死亡に至った有害事象（出血を含む）は稀であり、チカグレロル 90 mg 群 4 例（1.3%）、60 mg 群 2 例（0.7%）、プラセボ群 3 例（1.0%）であった。器官別大分類では良性、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）が多く、発現例はチカグレロル 90 mg 群 3 例、60 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例であった。

治療期間後も含めた期間（「治療期間中及び治療期間後」）に報告された死亡に至った有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 4.8%（333 例）、60 mg 群 4.2%（290 例）、プラセボ群 4.7%（329 例）であった。器官別大分類では心臓障害、一般・全身障害および投与部位の状態、及び良性、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）が多く報告された。発現例数は、心臓障害ではチカグレロル 90 mg 群 73 例（1.0%）、60 mg 群 75 例（1.1%）、プラセボ群 93 例（1.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態では同 78 例（1.1%）、74 例（1.1%）、88 例（1.3%）、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）では同 69 例（1.0%）、61 例（0.9%）、50 例（0.7%）であった。感染症および寄生虫症では各投与群の発現例数に数値的な違いがみられた（チカグレロル 90 mg 群 37 例、60 mg 群 28 例、プラセボ群 21 例）。

中央判定により非心血管性と判断された治療期間中の死亡の36カ月時点のKM%は、チカグレロル90mg群0.6%、60mg群0.5%、プラセボ群0.7%と各投与群で同程度であった。「治療期間中及び治療期間後」の死亡については、それぞれ2.3、1.8及び1.8%とチカグレロル90mg群で数値的に高かった。これは、器官別大分類の「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）」及び「感染症および寄生虫症」における発現によるものであった。他の器官別大分類では、中央判定により非心血管性の死亡と判断されたものに群間差はみられなかった。

治験責任医師による報告では、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」の有害事象による死亡例数に群間差がみられた。中央判定による「感染症および寄生虫症」の有害事象による死亡例では、治療期間中、並びに「治療期間中及び治療期間後」のいずれにおいても、この群間差が減少した（臨床的安全性表43）。中央判定された感染症による死亡についてチカグレロルの用量間で一貫性がみられなかったPEGASUS試験の結果、また、PLATO試験の結果及び非臨床データのいずれにおいても、チカグレロルと感染症による死亡の間の因果関係は示されていない。

2.5.5.4 主な安全性の課題

2.5.5.4.1 出血

出血は、効果的に抗血小板療法を行う場合、よくみられる臨床的に重要な安全性の問題である。

抗血小板薬は、その薬理学的作用（血小板凝集阻害作用）から、投与により出血の発現リスクが増大することが予測される。したがって、新規の抗血小板薬を使用する場合は、適切な血小板凝集阻害効果と投与時に発現するかもしれない特有の出血の発現リスクとのバランスを考慮することが重要となる。

2.5.5.4.1.1 PLATO試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における出血プロファイル

侵襲的治療を施行した急性冠症候群患者は処置に関連した出血リスクが高くなる可能性があるため、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団の出血に関する安全性データは、PLATO試験の侵襲的治療予定例の安全性データと比較して示した。

チカグレロルは、クロピドグレルに比べて血小板凝集阻害作用が強いことを考えると、チカグレロル投与時の方が出血の発現が多くなることが考えられるが、PLATO試験の侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、Major bleeding、致命的／生命を脅かすMajor bleedingの発現例数は両投与群で差はなかった（表7）。なお、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団におけるMajor bleeding発現のハザード比（対数変換値）及び95%信頼区間は、PLATO試験の侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団における国別のハザード比（対数変換値）の範囲内に含まれることから（図4）、両集団のMajor bleeding発現の相対ハザード比は大きく異なるものではないことが示された。

表 7 出血の要約（PLATO 試験：侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

	PLATO 試験 侵襲的治療予定例の安全性解析対 象集団		アジア共同第Ⅲ相試験 日本人安全性解析対象集団	
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 (6651 例)	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 (6585 例)	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 (349 例)	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 (340 例)
安全性の主要評価項目				
Major bleeding (KM%)	11.5	11.6	10.5	8.5
安全性の副次的評価項目				
致死性又は生命を脅かす Major bleeding (KM%)	6.0	5.9	7.8	6.5
Major bleeding+Minor bleeding の合計(KM%)	16.0	14.7	27.0	17.2
CABG に関連しない Major bleeding (%)	4.1	3.6	7.4	5.9
冠動脈処置以外の処置に関 連する Major bleeding (%)	0.4	0.5	0.6	0.9
冠動脈処置以外の処置に関 連する Major bleeding+Minor bleeding の 合計 (%)	0.6	0.8	3.4	2.1

臨床的安全性 2.7.4 表 12、表 13、表 14 及び表 15 から引用

KM%は 12 カ月時点の値として算出

同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。

CABG：冠動脈バイパス術、KM：Kaplan-Meier

2.5 臨床に関する概括評価

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

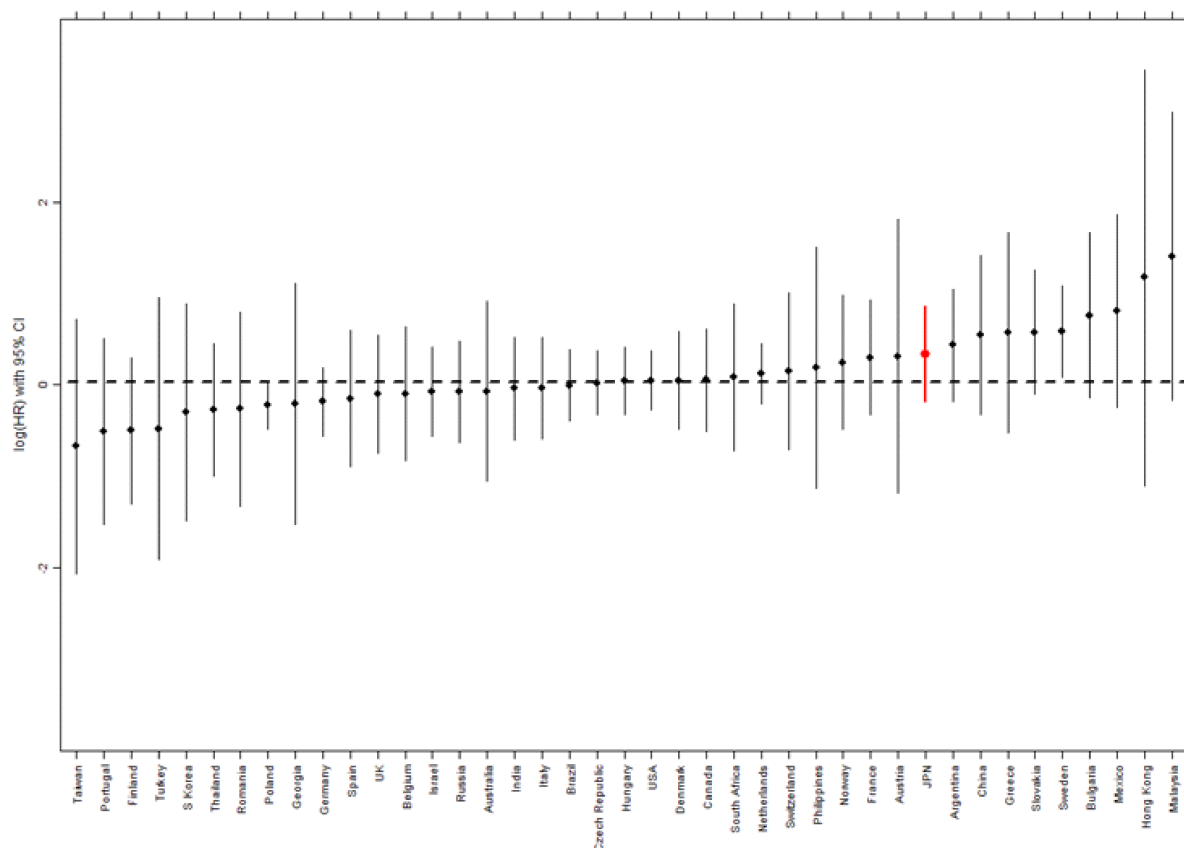


図 4 PLATO 試験の国別及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における、PLATO 試験の定義による Major bleeding のハザード比対数変換値及び 95%信頼区間（PLATO 試験：侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 図 8 から引用

PLATO 試験の侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、「Major bleeding + Minor bleeding の合計」の発現率はチカグレロル群の方が数値的に高く、これはチカグレロル群で Minor bleeding の発現がクロピドグレル群に比べて多かったことによる。治療を必要としない Minimal bleeding については、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、チカグレロル群の方が発現率は高く、これはチカグレロルの抗血栓作用がクロピドグレルより強いことを反映していると考えられた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、CABG に関連する Major bleeding の発現例はチカグレロル群の方が数値的に多く（チカグレロル群 8 例、クロピドグレル群 5 例）、これは CABG の施行例数（チカグレロル群 10 例、クロピドグレル群 5 例）と類似していた。CABG 施行例数の群間差は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて糖尿病、高血圧及び脂質異常症を有する患者の割合が高いという基準値の特性における差を反映している

可能性があるが、アジア共同第Ⅲ相試験の被験者数が少ないことを考慮すれば、この差は投与群による正常なばらつきの範囲内であると考えられる。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団において、CABG に関連する出血の発現に投与群間で差はなかった（臨床的安全性 2.7.4 表 14 及び表 15 参照）。CABG の 5 日以上前にチカグレロルを中止した患者では、それ以降に中止した患者と比べて、CABG に関連する致命的／生命を脅かす Major bleeding の発現率が数値的に低かった（臨床的安全性 2.7.4 図 3 参照）。周術期の CABG に関連する出血の発現率、並びにチカグレロルでは血小板凝集阻害作用の消失が速い（2.5.3.2.3 項）ことから、待機的手術が予定されている患者で抗血小板作用が望ましくない場合、手術の 5 日前にチカグレロルの投与を中止する必要性が示唆された（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1 項参照）。手術が必要な患者でチカグレロルの投与中止を判断する場合、それぞれの患者の臨床状況並びに抗血小板治療の継続のリスク・ベネフィットを考慮する必要がある。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例においては、チカグレロル投与により出血の発現リスクが増大したサブグループは確認されなかった。アジア第Ⅲ相臨床試験の日本人安全性解析集団では、75 歳以上の年齢層でチカグレロル群の Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられた。PLATO 試験では、75 歳以上の年齢層における CABG に関連しない Major bleeding の 12 カ月時点の KM%はチカグレロル群で 8.3%、クロピドグレル群で 6.9%であり、年齢が高くなるに従って出血の発現リスクが著しく増大するという結論は得られていない。同様の傾向が PLATO 試験のアジアコホートでも確認されている。母集団薬物動態解析を含むアジア第Ⅲ相臨床試験の結果からも、高齢者でチカグレロルの曝露量が高くなることにより、出血の発現リスクが増大するという結論は確立されなかった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.14 を参照）。

出血及びその後の輸血は、CABG、PCI 又は他の処置の有無にかかわらず、患者の健康的な生活に影響を及ぼす。したがって、抗血小板治療に伴う出血の影響については、臨床的な背景にかかわらず、あらゆる重症度の出血を考慮する必要がある。安全性の主要評価項目である Major bleeding の発現については、チカグレロル群とクロピドグレル群との間に差がないことが確認されている（表 7）。

2.5.5.4.1.2 PEGASUS 試験における出血プロファイル

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団における TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の解析結果を表 8 に、臨床状況別（自然発症、処置によるもの、外傷性）の解析結果を表 9 に示した。日本人安全性解析対象集団における TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の解析結果を表 10 に、臨床状況別（自然発症、処置によるもの、外傷性）の解析結果を表 11 に示した。

TIMI の定義による Major bleeding における主な所見

TIMI の定義による Major bleeding の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 127 例、60 mg 群 115 例、プラセボ群 54 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 2.6%、2.3%及び 1.1%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 2.69 [95%CI 1.96～3.70] $p<0.0001$ 、60 mg 群：HR 2.32 [95%CI 1.68～3.21] $p<0.0001$ ）。致命的出血の発現はほとんどなく、3 投与群で同程度であった。頭蓋内出血の発現もほとんどなかったが、チカグレロル群とプラセボ群でわずかな違いがみられた（表 8）。

致命的出血及び頭蓋内出血に加え、TIMI の定義による Major bleeding にはその他の Major bleeding が含まれる。チカグレロル群では、TIMI の定義による Major bleeding の発現リスクが増加したが、主にその他の Major bleeding に分類されるものの発現例でその傾向が顕著であった（チカグレロル 90 mg 群 95 例、60 mg 群 83 例、プラセボ群 25 例）。36 カ月時点の KM%はそれ

ぞれ 2.0%、1.6%及び 0.5%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 4.34 [95%CI 2.79～6.74] $p<0.0001$ 、60 mg 群：HR 3.61 [95%CI 2.31～5.65] $p<0.0001$ ）（表 8）。その他の Major bleeding に分類されるもののうち、特に器官別大分類の胃腸障害の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 56 例（0.8%）、60 mg 群 51 例（0.7%）、プラセボ群 12 例（0.2%）であり、この傾向が顕著であった。その他の Major bleeding に分類される出血の発現例の多くは治験薬の投与を継続し、投与中止率はチカグレロル 90 mg 群 37.9%（36/95 例）、60 mg 群 33.7%（28/83 例）、プラセボ群 40.0%（10/25 例）と 3 投与群で同程度であった。その他の Major bleeding に分類される出血の発現例では入院例が多く、その割合はチカグレロル 90 mg 群 81.1%（77/95 例）、60 mg 群 75.9%（63/83 例）、プラセボ群 68.0%（17/25 例）と、チカグレロル群の方がプラセボ群に比べて高かった。その他の Major bleeding に分類される出血の発現例では輸血を行った患者が多く、その割合はチカグレロル 90 mg 群 81.1%（77/95 例）、60 mg 群 77.1%（64/83 例）、プラセボ群 80.0%（20/25 例）と 3 投与群で同程度であった。

TIMI の定義による Major bleeding のほとんどは自然発症のもので、その発現例はチカグレロル 90 mg 群 88 例、60 mg 群 83 例、プラセボ群 34 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 1.8%、1.7%及び 0.7%であった。TIMI の定義による Major bleeding のうち、自然発症及び外傷性のものは、処置に関連するものに比べて、チカグレロル群における発現リスク増加が大きかった（表 9）。

日本人安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding の発現は稀であり（チカグレロル 90 mg 群 4 例、60 mg 群 11 例、プラセボ群 3 例）、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 1.7%、4.5%及び 1.2%であった。TIMI の定義による Major bleeding の発現リスクは、重症度にかかわらず、チカグレロル群でプラセボ群に比べて高かったが、チカグレロル 90 mg 群で 60 mg 群に比べて発現状況が悪くなることを示すエビデンスはなかった（表 10）。致死性出血の発現はなく、頭蓋内出血の発現もほとんどなかった（チカグレロル 90 mg 群 1 例、60 mg 群 2 例、プラセボ群 3 例）。Major bleeding のほとんどは自然発症のもので（チカグレロル 90 mg 群 4 例、60 mg 群 9 例、プラセボ群 1 例）、処置に関連するものはなかった（表 11）。PEGASUS 試験の日本人安全性解析対象集団における TIMI の定義による Major bleeding の発現の HR（対数変換値）及び 95%CI は、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群のいずれにおいても、全安全性解析対象集団における国別の HR（対数変換値）の範囲内に含まれることから（図 5）、両集団における TIMI の定義による Major bleeding 発現の相対 HR は大きく異なるものではないことが示された。

TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding における主な所見

TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 192 例、60 mg 群 168 例、プラセボ群 72 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 3.9%、3.4%及び 1.4%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 3.05 [95%CI 2.32～4.00] $p<0.0001$ 、60 mg 群：HR 2.54 [95%CI 1.93～3.35] $p<0.0001$ ）（表 8）。

TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の臨床状況別発現状況は、TIMI の定義による Major bleeding の場合と同様であった（表 9）。

日本人安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 9 例、60 mg 群 16 例、プラセボ群 3 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 3.8%、7.2%及び 1.2%であった（表 10）。臨床状況別発現状況は、TIMI の定義による Major bleeding の場合と同様に、ほとんどは自然発症のものであった（チカグレロル 90 mg 群 8 例、60 mg 群 13 例、プラセボ群 1 例）（表 11）。

PLATO 試験の定義による Major bleeding における主な所見

PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 199 例、60 mg 群 172 例、プラセボ群 73 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 4.0%、3.5%及び 1.4%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 3.12 [95%CI 2.38～4.07] $p<0.0001$ 、60 mg 群：HR 2.57 [95%CI 1.95～3.37] $p<0.0001$ ）。致死性出血の発現はほとんどなく、3 投与群で同程度であった。頭蓋内出血の発現もほとんどなかったが、チカグレロル群とプラセボ群でわずかな違いがみられた（表 8）。

TIMI の定義による Major bleeding、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の場合と一貫して、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例のほとんどは自然発症のもので、その発現例はチカグレロル 90 mg 群 143 例、60 mg 群 124 例、プラセボ群 47 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 2.9%、2.5%及び 0.9%であった。PLATO 試験の定義による Major bleeding のうち、自然発症及び外傷性のは、処置に関連するものに比べて、チカグレロル群における発現リスク増加が大きかった（表 9）。

日本人安全性解析対象集団において、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 9 例、60 mg 群 17 例、プラセボ群 3 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 3.8%、7.6%及び 1.2%であった（表 10）。致死性出血の発現はなかった。TIMI の定義による Major bleeding、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の場合と一貫して、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例のほとんどは自然発症のものであった（チカグレロル 90 mg 群 8 例、60 mg 群 14 例、プラセボ群 1 例）（表 11）。

2.5 臨床に関する概括評価

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 8 治療期間中の TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の解析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

特性 ^a	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（6988 例）				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（6958 例）				プラセボ（6996 例）	
	発現例数(%)	KM%	HR ^b (95%CI)	p 値 ^b	発現例数(%)	KM%	HR ^b (95%CI)	p 値 ^b	発現例数(%)	KM%
TIMI の定義による										
Major bleeding	127 (1.8%)	2.6%	2.69 (1.96, 3.70)	<.0001	115 (1.7%)	2.3%	2.32 (1.68, 3.21)	<.0001	54 (0.8%)	1.1%
致死的	6 (0.1%)	0.1%	0.58 (0.22, 1.54)	0.2719	11 (0.2%)	0.3%	1.00 (0.44, 2.27)	1.0000	12 (0.2%)	0.3%
頭蓋内出血	29 (0.4%)	0.6%	1.44 (0.83, 2.49)	0.1898	28 (0.4%)	0.6%	1.33 (0.77, 2.31)	0.3130	23 (0.3%)	0.5%
その他	95 (1.4%)	2.0%	4.34 (2.79, 6.74)	<.0001	83 (1.2%)	1.6%	3.61 (2.31, 5.65)	<.0001	25 (0.4%)	0.5%
TIMI の定義による										
Major+Minor bleeding	192 (2.7%)	3.9%	3.05 (2.32, 4.00)	<.0001	168 (2.4%)	3.4%	2.54 (1.93, 3.35)	<.0001	72 (1.0%)	1.4%
PLATO 試験の定義による Major bleeding										
致死的又は生命を脅かすもの	133 (1.9%)	2.7%	2.72 (1.99, 3.71)	<.0001	122 (1.8%)	2.4%	2.38 (1.73, 3.26)	<.0001	56 (0.8%)	1.1%
致死的	6 (0.1%)	0.1%	0.58 (0.22, 1.54)	0.2719	11 (0.2%)	0.3%	1.00 (0.44, 2.27)	1.0000	12 (0.2%)	0.3%
その他	67 (1.0%)	1.3%	4.46 (2.62, 7.59)	<.0001	53 (0.8%)	1.1%	3.37 (1.95, 5.83)	<.0001	17 (0.2%)	0.3%

試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.2.2 から引用

KM%は 36 カ月時点の値として算出

「治療期間中」は投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

a 同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。

b ハザード比（HR）及び p 値は、投与群を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルを用いて各用量 vs プラセボにて別々に算出した。出血は検証的仮説検定手順に含まれていないことから、p 値は名目上の数値と考える。

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

2.5 臨床に関する概括評価

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 9 治療期間中の TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の臨床状況別の解析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

特性 ^a	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（6988 例）				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（6958 例）				プラセボ（6996 例）	
	発現例数(%)	KM%	HR ^b (95%CI)	p 値 ^b	発現例数(%)	KM%	HR ^b (95%CI)	p 値 ^b	発現例数(%)	KM%
TIMI の定義による										
Major bleeding	127 (1.8%)	2.6%	2.69 (1.96, 3.70)	<.0001	115 (1.7%)	2.3%	2.32 (1.68, 3.21)	<.0001	54 (0.8%)	1.1%
自然発症	88 (1.3%)	1.8%	2.96 (1.99, 4.40)	<.0001	83 (1.2%)	1.7%	2.66 (1.79, 3.97)	<.0001	34 (0.5%)	0.7%
処置によるもの	16 (0.2%)	0.3%	1.66 (0.77, 3.58)	0.1948	14 (0.2%)	0.3%	1.39 (0.63, 3.05)	0.4187	11 (0.2%)	0.2%
外傷性	23 (0.3%)	0.5%	2.91 (1.35, 6.29)	0.0066	17 (0.2%)	0.4%	2.06 (0.92, 4.62)	0.0800	9 (0.1%)	0.2%
TIMI の定義による										
Major+Minor bleeding	192 (2.7%)	3.9%	3.05 (2.32, 4.00)	<.0001	168 (2.4%)	3.4%	2.54 (1.93, 3.35)	<.0001	72 (1.0%)	1.4%
自然発症	140 (2.0%)	2.8%	3.40 (2.44, 4.73)	<.0001	121 (1.7%)	2.4%	2.80 (2.00, 3.92)	<.0001	47 (0.7%)	0.9%
処置によるもの	26 (0.4%)	0.5%	1.97 (1.04, 3.72)	0.0362	22 (0.3%)	0.5%	1.60 (0.83, 3.08)	0.1616	15 (0.2%)	0.3%
外傷性	27 (0.4%)	0.5%	3.08 (1.49, 6.36)	0.0024	24 (0.3%)	0.5%	2.61 (1.25, 5.46)	0.0108	10 (0.1%)	0.2%
PLATO 試験の定義による										
Major bleeding	199 (2.8%)	4.0%	3.12 (2.38, 4.07)	<.0001	172 (2.5%)	3.5%	2.57 (1.95, 3.37)	<.0001	73 (1.0%)	1.4%
自然発症	143 (2.0%)	2.9%	3.47 (2.50, 4.82)	<.0001	124 (1.8%)	2.5%	2.87 (2.05, 4.02)	<.0001	47 (0.7%)	0.9%
処置によるもの	29 (0.4%)	0.6%	2.07 (1.12, 3.80)	0.0199	23 (0.3%)	0.5%	1.57 (0.83, 2.97)	0.1676	16 (0.2%)	0.3%
外傷性	28 (0.4%)	0.5%	3.20 (1.55, 6.58)	0.0016	24 (0.3%)	0.5%	2.61 (1.25, 5.46)	0.0108	10 (0.1%)	0.2%

試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.2.2 から引用

臨床状況（自然発症、処置によるもの、外傷性）は中央判定にて確認された。

「治療期間中」は投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

KM%は 36 カ月時点の値として算出

a 同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。

b ハザード比（HR）及び p 値は、投与群を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルを用いて各用量 vs プラセボにて別々に算出した。出血は検証的仮説検定手順に含まれていないことから、p 値は名目上の数値と考える。

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

2.5 臨床に関する概括評価

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 10 治療期間中の TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の解析結果（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

特性 ^a	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（299 例）				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）				プラセボ（297 例）	
	発現例数(%)	KM%	HR ^b (95%CI)	p 値 ^b	発現例数(%)	KM%	HR ^b (95%CI)	p 値 ^b	発現例数(%)	KM%
TIMI の定義による										
Major bleeding	4 (1.3%)	1.7%			11 (3.7%)	4.5%			3 (1.0%)	1.2%
致死性	0				0				0	
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0.4%			2 (0.7%)	1.0%			3 (1.0%)	1.2%
その他	3 (1.0%)	1.3%			9 (3.0%)	3.5%			1 (0.3%)	0.4%
TIMI の定義による										
Major+Minor bleeding	9 (3.0%)	3.8%			16 (5.4%)	7.2%	5.37 (1.57, 18.43)	0.0075	3 (1.0%)	1.2%
PLATO 試験の定義による Major bleeding										
致死性又は生命を脅かすもの	5 (1.7%)	2.2%			11 (3.7%)	4.5%			3 (1.0%)	1.2%
致死性	0				0				0	
その他	4 (1.3%)	1.7%			6 (2.0%)	3.2%			0	0.0%

試験 D5132C00001 日本人集団解析報告書 表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.2.2 から引用

KM%は 36 カ月時点の値として算出

「治療期間中」は投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

a 同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。

b ハザード比（HR）及び p 値は、投与群を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルを用いて各用量 vs プラセボにて別々に算出した。出血は検証的仮説検定手順に含まれていないことから、p 値は名目上の数値と考える。なお、イベント数が比較する 2 群あわせて 15 例未満の場合は算出していない。

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

2.5 臨床に関する概括評価

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 11 治療期間中の TIMI の定義及び PLATO 試験の定義を用いた出血の臨床状況別の解析結果（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

特性 ^a	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（299 例）				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）				プラセボ（297 例）	
	発現例数(%)	KM%	HR ^b (95%CI)	p 値 ^b	発現例数(%)	KM%	HR ^b (95%CI)	p 値 ^b	発現例数(%)	KM%
TIMI の定義による										
Major bleeding	4 (1.3%)	1.7%			11 (3.7%)	4.5%			3 (1.0%)	1.2%
自然発症	4 (1.3%)	1.7%			9 (3.0%)	3.5%			1 (0.3%)	0.4%
処置によるもの	0				0				0	
外傷性	0	0.0%			2 (0.7%)	1.0%			2 (0.7%)	0.8%
TIMI の定義による										
Major+Minor bleeding	9 (3.0%)	3.8%			16 (5.4%)	7.2%	5.37 (1.57, 18.43)	0.0075	3 (1.0%)	1.2%
自然発症	8 (2.7%)	3.3%			13 (4.3%)	5.8%			1 (0.3%)	0.4%
処置によるもの	1 (0.3%)	0.5%			1 (0.3%)	0.5%			0	0.0%
外傷性	0	0.0%			2 (0.7%)	1.0%			2 (0.7%)	0.8%
PLATO 試験の定義による										
Major bleeding	9 (3.0%)	3.8%			17 (5.7%)	7.6%	5.72 (1.68, 19.52)	0.0053	3 (1.0%)	1.2%
自然発症	8 (2.7%)	3.3%			14 (4.7%)	6.2%	14.2 (1.87, 108.1)	0.0103	1 (0.3%)	0.4%
処置によるもの	1 (0.3%)	0.5%			1 (0.3%)	0.5%			0	0.0%
外傷性	0	0.0%			2 (0.7%)	1.0%			0.9903	0.8%

試験 D5132C00001 日本人集団解析報告書 表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.2.2 から引用

臨床状況（自然発症、処置によるもの、外傷性）は中央判定にて確認された。

「治療期間中」は投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

KM%は 36 カ月時点の値として算出

a 同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。

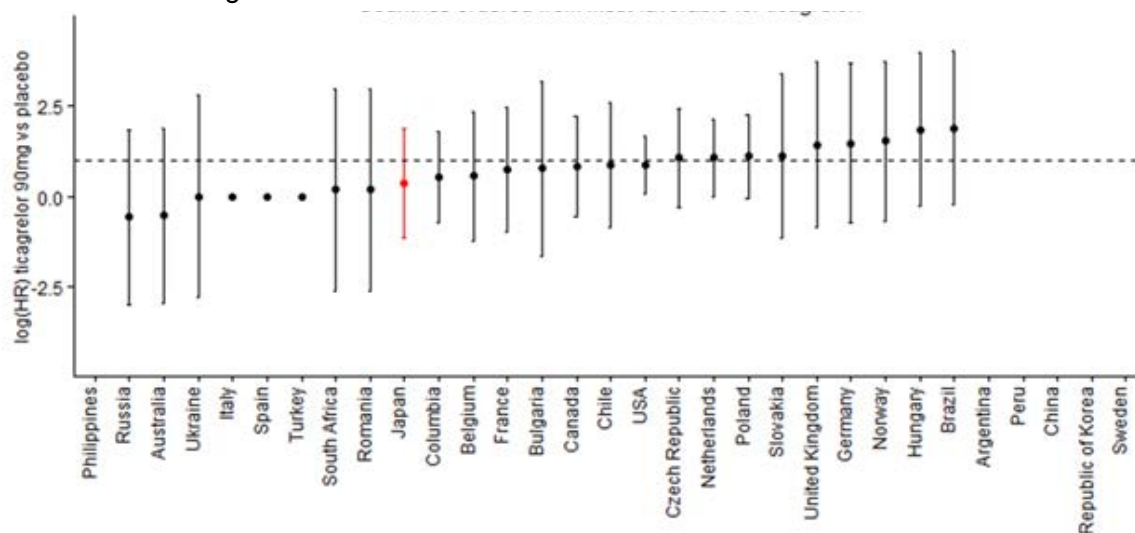
b ハザード比（HR）及び p 値は、投与群を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルを用いて各用量 vs プラセボにて別々に算出した。出血は検証的仮説検定手順に含まれていないことから、p 値は名目上の数値と考える。なお、イベント数が比較する 2 群あわせて 15 例未満の場合は算出していない。

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

2.5 臨床に関する概括評価

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

チカグレロル 90 mg 群 vs プラセボ群



チカグレロル 60 mg 群 vs プラセボ群

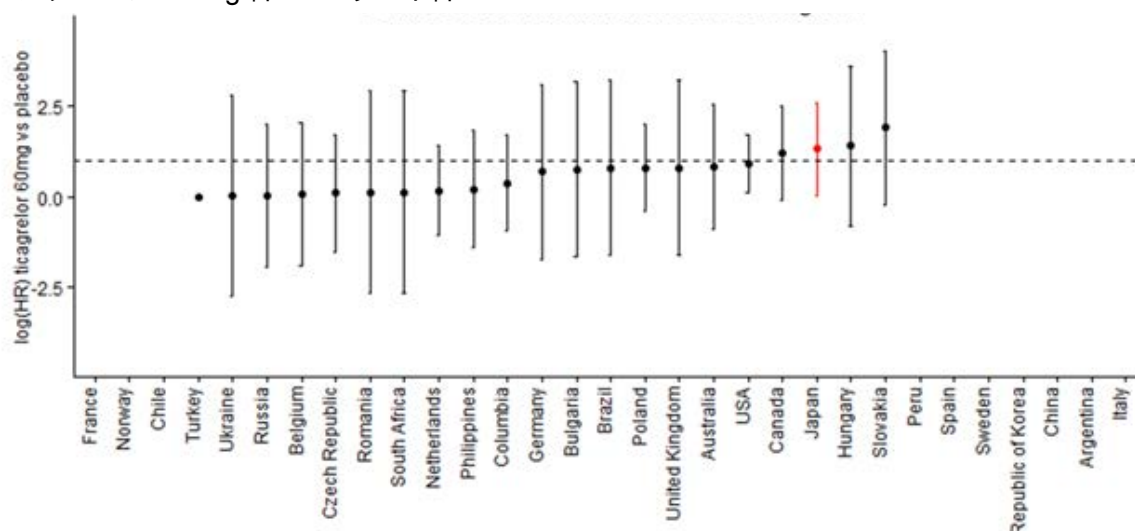


図 5 TIMI の定義による Major bleeding の国別ハザード比対数変換値及び 95%信頼区間 (PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団)

試験 D5132C00001 日本人集団解析報告書 図 5 及び図 7 から引用

HR：ハザード比

致死的な出血、及び出血による死亡

致死的な出血は、中央判定された出血が直接の原因で 7 日以内に死亡した事象と定義した。

全安全性解析対象集団において、致死的な出血はほとんどみられず、発現率は 3 投与群で同程度であった。全安全性解析対象集団における致死的な出血の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 6 例、60 mg 群 11 例、プラセボ群 12 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 0.1%、0.3%及び

0.3%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 0.58 [95%CI 0.22～1.54]、60 mg 群：HR 1.00 [95%CI 0.44～2.27]）（表 8）。

全安全性解析対象集団において、致死的な出血の大部分は自然発症のものであり、最も発現率が高かった出血部位は頭蓋内であった（臨床的安全性 2.7.4 表 22 参照）。日本人安全性解析対象集団では、致死的な出血の発現はなかった（表 10）。

頭蓋内出血

頭蓋内出血は、TIMI の定義による Major bleeding 及び PLATO 試験の定義による Major bleeding のいずれにも含まれる。

全安全性解析対象集団において、頭蓋内出血の発現はほとんどなく、チカグレロル群とプラセボ群の違いはわずかであった。全安全性解析対象集団における頭蓋内出血の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 29 例、60 mg 群 28 例、プラセボ群 23 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 0.6%、0.6%及び 0.5%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.44 [95%CI 0.83～2.49]、60 mg 群：HR 1.33 [95%CI 0.77～2.31]）（表 8）。頭蓋内出血の発現数の数値的な違いは、主に外傷性又は処置に関連するものでみられた。外傷性又は処置に関連する頭蓋内出血の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 18 例（0.3%）、60 mg 群 15 例（0.2%）、プラセボ群 10 例（0.1%）であった。頭蓋内出血のうち、自然発症のものの発現例は、チカグレロル 90 mg 群 11 例（0.2%）、60 mg 群 13 例（0.2%）、プラセボ群 13 例（0.2%）であった（臨床的安全性 2.7.4 表 23 参照）。

日本人安全性解析対象集団では頭蓋内出血の発現はほとんどなかった（チカグレロル 90 mg 群 1 例、60 mg 群 2 例、プラセボ群 3 例）。チカグレロル 90 mg 群の 1 例は自然発症、60 mg 群の 2 例は外傷性又は処置に関連するもの、プラセボ群の 3 例のうち 2 例は外傷性又は処置に関連するもの、1 例は自然発症のものであった（臨床的安全性 2.7.4 表 23 参照）。

有害事象として報告された出血

治験責任医師が出血用の eCRF に記録した出血の有害事象を集計した。この集計には、中央判定の対象外である Minimal bleeding が含まれるが、中央判定で「出血ではない」と判断されたものは含まれない。

出血の有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 32.3%、60 mg 群 29.1%、プラセボ群 11.5%であった。重篤な出血の有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 320 例（4.6%）、60 mg 群 271 例（3.9%）、プラセボ群 157 例（2.2%）であった。出血の有害事象により治験薬投与中止に至った患者は、チカグレロル 90 mg 群 454 例（6.5%）、チカグレロル 60 mg 群 355 例（5.1%）、プラセボ群 88 例（1.3%）であった（臨床的安全性 2.7.4 表 24）。

多く認められた出血の有害事象は、器官別大分類で血液およびリンパ系障害、傷害、中毒及び処置合併症、呼吸器、胸郭および縦隔障害、及び胃腸障害であり、これらの発現率はチカグレロル 90 mg 群で 4.9～11.0%、60 mg 群で 4.4～9.6%であり、プラセボ群（1.5～3.6%）に比べて高かった（臨床的安全性 2.7.4 表 25）。基本語では鼻出血、内出血発生の増加傾向、挫傷、特発性血腫、及び外傷性血腫であり、これらの発現率はチカグレロル 90 mg 群で 2.7～7.3%、60 mg 群で 2.2～6.0%であり、プラセボ群（0.6～2.2%）に比べて高かった（臨床的安全性 2.7.4 表 25）。

日本人安全性解析対象集団において、出血の有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 51.2%、60 mg 群 55.5%、プラセボ群 17.2%であり、いずれの投与群においても、全安全性解析対象集団に比べて発現率は高かった。重篤な出血の有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 14 例（4.7%）、60 mg 群 18 例（6.0%）、プラセボ群 5 例（1.7%）であり、全安全性解析対象集団に比べて発現率は同程度であった。出血の有害事象により治験薬投与中止に至った患者は、チカ

グレロル 90 mg 群 10 例 (3.3%)、60 mg 群 16 例 (5.4%)、プラセボ群 4 例 (1.3%) であり、全安全性解析対象集団に比べて発現率は同程度であった (臨床的安全性 2.7.4 表 24)。多く認められた出血の有害事象は、器官別大分類で傷害、中毒及び処置合併症、血液およびリンパ系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、及び胃腸障害であり、これらの発現率はチカグレロル 90 mg 群で 9.0~22.7%、60 mg 群で 8.4~28.8%であり、プラセボ群 (2.7~8.4%) に比べて高かった (臨床的安全性 2.7.4 表 25)。基本語では挫傷、内出血発生の増加傾向、鼻出血であり、これらの発現率はチカグレロル 90 mg 群で 12.4~15.4%、60 mg 群で 10.4~13.7%であり、プラセボ群 (1.7~3.7%) に比べて高かった (臨床的安全性 2.7.4 表 25)。

治験薬の投与中止に至った出血

全安全性解析対象集団において、出血の有害事象による投与中止例は、チカグレロル 90 mg 群 454 例、60 mg 群 355 例、プラセボ群 88 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 7.8%、6.2% 及び 1.5%であった (チカグレロル 90 mg 群：HR 5.67 [95%CI 4.51~7.12] $p<0.0001$ 、60 mg 群：HR 4.31 [95%CI 3.41~5.45] $p<0.0001$)。

多く認められた投与中止に至った出血の有害事象は、器官別大分類で血液及びリンパ系障害、胃腸障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、及び傷害、中毒及び処置合併症であり、これらの発現率はチカグレロル 90 mg 群で 1.0~2.2%、チカグレロル 60 mg 群で 0.7~1.5%であり、プラセボ群 (0.1~0.4%) に比べて高かった。基本語では内出血発生の増加傾向、鼻出血、及び特発性血腫であり、これらの発現率はチカグレロル 90 mg 群で 0.8~1.2%、60 mg 群で 0.6~0.8%であり、プラセボ群 (0.2%以下) に比べて高かった (臨床的安全性 2.7.4 表 26)。多く認められた投与中止に至った出血の有害事象 (基本語) の大部分は TIMI の定義による 医学的処置を要する bleeding であり、それ以外はほとんどが TIMI の定義による Minimal bleeding であった。

日本人安全性解析対象集団において、出血の有害事象による投与中止例は、チカグレロル 90 mg 群 10 例 (3.3%)、60 mg 群 16 例 (5.4%)、プラセボ群 4 例 (1.3%) であった。多く認められた投与中止に至った出血の有害事象は、器官別大分類で胃腸障害、血液及びリンパ系障害、及び傷害、中毒及び処置合併症であり、これらの発現率はチカグレロル 90 mg 群で 0.3~1.3%、60 mg 群で 0.7~1.7%であり、プラセボ群 (0~0.7%) に比べて高かった (臨床的安全性 2.7.4 表 26 参照)。基本語では、内出血発生の増加傾向、出血性腸憩室、鼻出血、及び外傷性頭蓋内出血であり、これらの発現率はチカグレロル 90 mg 群で 0~0.7%、60 mg 群で 0.7~1.3%であり、プラセボ群 (0~0.7%) に比べて高かった (臨床的安全性 2.7.4 表 26 参照)。

2.5.5.4.1.3 結論

チカグレロルの臨床開発プログラムにおける安全性データから、出血に関連して用量を調節する必要はないと考えるが、出血している患者及び頭蓋内出血の既往歴のある患者に対するチカグレロルの投与は禁忌である。出血が発現した場合は、程度に応じて、可能であればチカグレロルの投与を中断して、支持療法を行うことで十分に対応できる。

2.5.5.4.2 呼吸困難

チカグレロルの投与により、息切れ (ICH 国際医薬用語集 [MedDRA] の基本語の呼吸困難に該当) が発現することがある。チカグレロルを投与した健康被験者及び患者では、アデノシンを静脈内投与したときと類似した空気飢餓感を訴えることがある。チカグレロルは、アデノシンアナログではないため、アデノシン受容体を刺激することはないが、アデノシンの細胞内への取り

込みを抑制するため、内因性アデノシンの作用を延長させる可能性がある。これにより、呼吸中枢にシグナルを送る気管支の受容体が刺激される可能性が考えられる。

2.5.5.4.2.1 PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、PLATO 試験の安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が高かった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、呼吸困難に関連する有害事象の発現率は低く（チカグレロル群 5.2%、クロピドグレル群 1.5%）、呼吸困難（基本語）の発現率はチカグレロル群 4.3%、クロピドグレル群 1.2%であった。呼吸困難に関連する有害事象の発現率には試験間差が認められ、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団に比べて、PLATO 試験の全安全性解析対象集団の方が数値的に高かった。試験間でこの差が生じた理由は不明であるが、両試験に組入れられた患者の基準値の特性において、慢性閉塞性肺疾患を有していた患者の割合が PLATO 試験（チカグレロル群 5.9%、クロピドグレル群 5.7%）の方がアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団（チカグレロル群 1.1%、クロピドグレル群 1.7%）に比べて高かったことが一因として考えられるかもしれない。なお、呼吸困難の発現リスクである他の基準値の特性（喫煙、喘息、うっ血性心不全等）については、両試験で違いはなかった。

PLATO 試験では、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患又は喘息の患者が多く組み入れられたため、チカグレロル群の治療期間中の呼吸困難の発現率（13.8%）はクロピドグレル群（7.8%）よりも高かった。

PLATO 試験では、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で呼吸困難が多くみられたが、この傾向と心不全や呼吸器疾患との関連性はなかった。クロピドグレル群及びチカグレロル群における心不全（MedDRA の高位グループ用語）の合併率はそれぞれ 4.4%及び 4.6%、慢性閉塞性肺疾患の合併率は 0.6%及び 0.4%、また、喘息の合併率は 0.2%及び 0.3%であり、いずれもチカグレロル投与例で多いわけではなかった。チカグレロルの臨床開発プログラムにおける数試験で、チカグレロル及びクロピドグレル投与中の呼吸機能を測定した。その結果、喘息又は慢性閉塞性肺疾患患者、安定期の冠動脈疾患患者及び急性冠症候群患者において、スパイロメトリー測定値、肺気量、肺拡散能、流量及び血中酸素飽和度に群間差はなく、ベースラインからの変化量にも測定可能な変化はみられなかった。これらの知見は、検査期間中又はその前後に呼吸困難を発現した患者にも該当した。

2.5.5.4.2.2 PEGASUS 試験

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団における呼吸困難に関連する有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 1204 例、60 mg 群 986 例、プラセボ群 382 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 19%、15.9%及び 6.4%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 3.55 [95%CI 3.17～3.99]、チカグレロル 60 mg 群：HR 2.82 [95%CI 2.50～3.17]）。100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 8.64（発現率 17.2%）、60 mg 群 6.72（発現率 14.2%）であり、プラセボ群 2.40（発現率 5.5%）に比べて高かった。

呼吸困難に関連する重篤な有害事象の発現は稀であった。呼吸困難に関連する重篤な有害事象の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.16（22 例）、60 mg 群 0.15（22 例）であり、プラセボ群 0.05（8 例）に比べて高かった。呼吸困難に関連する有害事象による死

亡例は、チカグレロル群ではなく、プラセボ群で 1 例であった。呼吸困難に関連する有害事象による投与中止例は、チカグレロル 90 mg 群 430 例、60 mg 群 296 例、プラセボ群 51 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 6.5%、4.5%及び 0.8%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 8.89 [95%CI 6.65～11.88]、60 mg 群：HR 6.04 [95%CI 4.48～8.12]）。呼吸困難に関連する有害事象の重症度は、ほとんどが治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。

日本人安全性解析対象集団において、呼吸困難に関連する有害事象の発現率は全解析対象集団に比べて低く、発現は稀であった（チカグレロル 90 mg 群 8 例、チカグレロル 60 mg 群 13 例、プラセボ群 3 例）。100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 1.36（発現率 2.7%）、60 mg 群 2.06（発現率 4.3%）であり、プラセボ群 0.48（発現率 1.0%）に比べて高かった。呼吸困難に関連する有害事象による死亡例の発現はなかった。呼吸困難に関連する重篤な有害事象の発現例は、チカグレロル 60 mg 群の 1 例（0.3%）のみであった。呼吸困難に関連する有害事象による投与中止例は、チカグレロル 90 mg 群の 1 例（0.3%）のみであった。呼吸困難に関連する有害事象の重症度は、治験責任医師によりすべて軽度と判断された。

全安全性解析対象集団において、呼吸困難に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間は、チカグレロル群の方がプラセボ群に比べて短く、その中央値はチカグレロル 90 mg 群 11 日、60 mg 群 29 日、プラセボ群 240 日であった。投与開始後 3 日以内の発現例の割合はそれぞれ 35.0%、28.0%及び 8.1%であった。チカグレロル群とプラセボ群の呼吸困難に関連する有害事象の発現時期の違いは、投与開始後 1 カ月以内で顕著であり、投与開始後 120 日以降の発現率は 3 投与群で同程度であった。

日本人安全性解析対象集団において、呼吸困難に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間は、チカグレロル群の方がプラセボ群に比べて短く、その中央値はチカグレロル 90 mg 群 20 日、チカグレロル 60 mg 群 51 日、プラセボ群 191 日であった。投与開始後 3 日以内の発現例の割合はそれぞれ 12.5%、15.4%及び 0%であった。

消失が確認された呼吸困難に関連する有害事象の持続期間の中央値は、全安全性解析対象集団ではチカグレロル 90 mg 群 22 日、60 mg 群 31 日、プラセボ群 49 日、日本人安全性解析対象集団ではそれぞれ 8.5 日、35.0 日、82.0 日であった。

全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団ともに、プラセボ群と比べた場合のチカグレロル群における呼吸困難に関連する有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象の発現状況は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無にかかわらず同様であった。またいずれの投与群においても、呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有するサブグループの方が既往歴のないサブグループに比べて高かった。

2.5.5.4.2.3 結論

チカグレロル投与中に新たな呼吸困難が発現又は既存の呼吸困難が悪化した場合、医療従事者は、うっ血性心不全、喘息又は慢性閉塞性肺疾患等、他の呼吸困難の原因の可能性を排除したうえで、チカグレロル投与との関連性を判断すること。基礎疾患がないことが確認され、呼吸困難が改善した場合、この症状がチカグレロルによるものであると考えられた場合でも、チカグレロルに関する特別な処置又は用量調整は必要ない。しかし、症状の改善が認められない場合には、チカグレロルの投与を中止すること。

2.5.5.4.3 R-R 間隔の延長及び徐脈性不整脈

2.5.5.4.3.1 PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

PLATO 試験では、DISPERSE2 試験で得られた知見を安全性の観点から探索する目的で、ホルター心電図測定サブスタディを実施した。また、アジア共同第Ⅱ相試験の全例、アジア共同第Ⅲ相試験では既定した施設で同意を得た日本人患者 101 例を対象にホルター心電図測定を行った。

アジア共同第Ⅲ相試験では、PLATO 試験に比べてホルター心電図測定の実施例数は少なく、実施期間も短かった。PLATO 試験のホルター心電図解析対象集団ではチカグレロルの方がクロピドグレルに比べて 3 秒以上の R-R 間隔延長発現例が数値的に多かったが、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者のホルター心電図解析対象集団では、チカグレロル群に 3 秒以上の R-R 間隔延長の発現例はなかった。PLATO 試験のホルター心電図測定サブスタディ（急性冠症候群患者 2908 例が対象）により、5 秒以上の R-R 間隔の延長の発現率は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群よりも高く、急性冠症候群発症 1 カ月後（チカグレロル群 0.8% vs クロピドグレル群 0.5%）よりも 1 週間以内（チカグレロル群 2.1% vs クロピドグレル群 1.0%）にその傾向が強いことが示された。稀に、R-R 間隔の延長の発現と同日に、関連性がありうる有害事象（チカグレロル群 9 例、クロピドグレル群 12 例）が認められることがあった（臨床的安全性 2.7.4 表 65 参照）。チカグレロル群の約 59%及びクロピドグレル群の約 54%で、ホルター心電図測定中 1 週目に徐脈性不整脈が 1 回以上認められた（臨床的安全性 2.7.4 表 63 参照）。中央判定による心突然死がチカグレロル群 10 例及びクロピドグレル群 21 例で報告された。ペースメーカー植込み例数はチカグレロル群で 82 例（0.9%）、クロピドグレル群で 79 例（0.9%）であり、群間差はなかった（臨床的安全性 2.7.4 表 64 参照）。徐脈の発現リスクがあってペースメーカーを装着していない患者は PLATO 試験に組入れていないため、評価していない。

2.5.5.4.3.2 PEGASUS 試験

PEGASUS 試験では、徐脈イベントのリスクが高い（既知の洞不全症候群、又は第二度・第三度房室ブロック等）と考えられる患者は除外した（ただし、すでにペースメーカー留置により治療している場合は組入れ可とした）。徐脈性不整脈として、徐脈性不整脈として報告された有害事象及び徐脈性不整脈と関連する可能性がある有害事象を検討した。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団において、徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現例はチカグレロル 90 mg 群 105 例、60 mg 群 121 例、プラセボ群 105 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 2.0%、2.3%及び 2.0%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.14 [95%CI 0.87～1.49]、60 mg 群：HR 1.25 [95%CI 0.96～1.63]）。100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.75（発現例 105 例）、60 mg 群 0.83（発現例 121 例）、プラセボ群 0.66（発現例 105 例）であった。徐脈性不整脈に関連する重篤な有害事象の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.22（発現例 31 例）、60 mg 群 0.23（発現例 33 例）、プラセボ群 0.18（発現例 29 例）であった。徐脈性不整脈に関連する有害事象による死亡例はなかった。徐脈性不整脈に関する有害事象の重症度は、ほとんどが治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。

PEGASUS 試験の日本人安全性解析対象集団において、徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率は全解析対象集団に比べて低かった。徐脈性不整脈に関連する有害事象の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.34（発現例 2 例）、チカグレロル 60 mg 群 0.63（発現例 4 例）、プラセボ群 0.48（発現例 3 例）であった。徐脈性不整脈に関連する重篤な有害事象の

発現はなかった。徐脈性不整脈に関連する有害事象による投与中止例は、チカグレロル 60 mg 群の 1 例 (0.3%) のみであった。徐脈性不整脈に関連する有害事象の重症度は、プラセボ群で発現した 1 例を除いて治験責任医師によりすべて軽度と判断された。

徐脈性不整脈に関連する有害事象に加え、PEGASUS 試験では徐脈性不整脈に関連する可能性のある有害事象を評価した。ただし、これらの事象は徐脈性不整脈とは診断されておらず、他の医学的状況によるものである可能性がある。

浮動性めまい、低血圧及び失神はプラセボ群と比較してチカグレロル群で多く報告された。重篤な有害事象と判断された浮動性めまいの各報告において、徐脈性不整脈に関連することを示す情報はなかった。

低血圧が報告された患者はチカグレロル 90 mg 群 112 例、60 mg 群 115 例、プラセボ群 89 例であった。36 カ月時点の KM%はプラセボ群の 1.5%に対してチカグレロル 90 mg 群 2.2% (HR 1.43 [95%CI 1.08~1.88])、60 mg 群 2.1% (HR 1.40 [95%CI 1.06~1.84]) であった。低血圧を発現した患者におけるうっ血性心不全の既往を有する割合は、全安全性解析対象集団と比較して高かった。重篤な有害事象と判断された低血圧の各報告において、徐脈性不整脈に関連することを示す情報はなかった。

失神が報告された患者はプラセボ群と比較してチカグレロル群において数値的に多かった (チカグレロル 90 mg 群 79 例、60 mg 群 83 例、プラセボ群 61 例)。36 カ月時点の KM%はプラセボ群の 1.1%に対してチカグレロル 90 mg 群 1.6% (HR 1.47 [95%CI 1.05~2.06])、60 mg 群 1.6% (HR 1.48 [95%CI 1.06~2.06]) であった。この差の原因は不明である。重篤な有害事象と判断された浮動性めまいの各報告や、報告事象名から推測される原因は様々であった。心臓性失神が疑われる報告事象名はいずれの投与群でもごく少数であった。重篤な有害事象と判断された失神の各報告において、発現後の入院期間中に徐脈性不整脈と診断された患者はわずかであった。

2.5.5.4.3.3 結論

第Ⅲ相試験から得られた心不整脈に関連する有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及びホルター心電図データを総合的に評価した結果、チカグレロル投与において、徐脈性不整脈に関する臨床的に重要な安全性の懸念はないことが確認された (臨床的安全性 2.7.4.2.6.2 項を参照)。

浮動性めまい、低血圧及び失神に関してはこれまでに蓄積された安全性情報から添付文書において副作用として取り扱う。

徐脈性不整脈に関連する有害事象の頻度は投与群間で同程度であった。しかし、徐脈イベントのリスクが高い (既知の洞不全症候群、又は第 2 度・第 3 度房室ブロック等) と考えられる患者は第Ⅲ相試験から除外 (すでにペースメーカー留置により治療している場合を除く) していたため、これらの患者に対しては慎重投与することとする。

2.5.5.4.4 高尿酸血症及び痛風

チカグレロルの臨床開発プログラムでは、すべての開発相においてチカグレロルによる血清尿酸値の増加が認められた。

臨床検査所見としての血清尿酸値増加は、痛風又はその関連事象を臨床診断する上で信頼できるサロゲートマーカーではなく、また予測因子でもない (Logan et al 1997)。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験においてチカグレロル群で血清尿酸値増加がみられたが、尿酸に関連する有害事象の発現率はチカグレロル群で比較的低く（PLATO 試験 2.1%、アジア共同第Ⅲ相試験 7.4%）、痛風、痛風性関節炎、ボダグラの発現は少なかった（臨床的安全性 2.7.4 表 83 参照）。さらに、血清尿酸値を増加させることが知られている利尿薬の使用により、尿酸に関連する有害事象の発現の可能性は高くならなかった。アジア共同第Ⅲ相試験において、尿酸に関連する有害事象で発現率が高かったのは高尿酸血症及び血中尿酸増加の臨床検査値異常であった。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団での治療期間中の最終来院時における血清尿酸値のベースラインからの変化率は、チカグレロル 90 mg 群 6.3%、60 mg 群 5.6%と増加がみられたが、プラセボ群では 1.5%の低下率であった。血清尿酸値は長期投与後であっても投与を中止することによって可逆的に減少した。日本人安全性解析対象集団では、治療期間中の最終来院時における血清尿酸値のベースラインからの変化率は、チカグレロル 90 mg 群 6.2%、60 mg 群 5.8%、プラセボ群 3.1%であった。痛風又は痛風性関節炎を発現した患者は、チカグレロル 90 mg 群 115 例、60 mg 群 101 例、プラセボ群 74 例で、36 カ月時点の KM%は、各 2.3%、2.0%、1.5%であった。プラセボ群と比較したハザード比はチカグレロル 90 mg 群 1.77 (95%CI 1.32~2.37)、60 mg 群 1.48 (95%CI 1.10~2.00) であった。痛風又は痛風性関節炎の有害事象の発現率は、全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団ともにプラセボ群に比べてチカグレロル群で高かったが、重篤なもの又は投与中止に至ったものは稀で、3 投与群で同程度であった。尿酸腎症の報告例はなかった。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験の結果から、血清尿酸値を測定しても有害事象を確実に予測することにはつながらないことが確認されている。したがって、チカグレロル投与において定期的に血清尿酸値を測定する必要はない。尿酸値の増加がみられた場合、チカグレロルの投与を中止することは推奨されない。痛風に関しては、PEGASUS 試験の結果からチカグレロル投与が痛風の発現と関連している可能性が示されたことから、添付文書に副作用として記載する。

2.5.5.4.5 血清クレアチニン値上昇及び腎臓関連の有害事象

心血管系疾患患者は腎障害を有することが多く、急性冠症候群患者では腎障害が頻繁にみられる（Parikh et al 2008、Walsh et al 2002、Bellomo et al 2004、Zoffoli et al 2005）。

PLATO 試験の臨床検査値の安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析集団において、チカグレロル群及びクロピドグレル群のいずれの投与群でも平均血清クレアチニン値がベースライン値から上昇したが（10%未満）、チカグレロル群の方がその程度はわずかに（平均で 0.01~0.02 mg/dL）大きく、腎臓関連の有害事象も多かった。クレアチニン値が 2 倍を超えて上昇した患者数は両投与群で類似していた（PLATO 試験：チカグレロル群 35 例及びクロピドグレル群 34 例、アジア共同第Ⅲ相試験：両投与群ともに 3 例）。ただし、クレアチニン値がベースライン値に比べて 30~100%上昇した患者はチカグレロル群の方がクロピドグレル群より多かった（PLATO 試験：チカグレロル群 992 例及びクロピドグレル群 825 例、アジア共同第Ⅲ相試験：チカグレロル群 60 例及びクロピドグレル群 52 例）（臨床的安全性 2.7.4 表 72 参照）。全体として、血清クレアチニンの所見及び腎臓関連の有害事象の発現状況は PLATO 試験とアジア共同第Ⅲ相試験とで同様であった。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団における血清クレアチニン値は、チカグレロル群のベースラインからの平均変化量が治療期間を通してわずかに増加した。ただし、各測定時期における例数は経時的に減少し、42 カ月後では少数であった。日本人安全性解析対象集団では、プラセ

ボ群を含むすべての投与群において投与終了時における血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量にわずかな増加がみられ、その増加量は投与群間で同程度であった。PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、腎臓関連の有害事象の発現率は 3 投与群で同程度であった。日本人安全性解析対象集団において、腎臓関連の有害事象の発現率は全解析対象集団に比べて低く、臨床的懸念はほとんど生じなかった。PEGASUS 試験のプラセボを対照とした長期投与データは、PLATO 試験から得られたチカグレロルは腎機能障害を引き起こさない、またチカグレロル投与例の血清クレアチニン値の上昇は腎機能障害と関連しないという結論を支持するものであった。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験の結果から、ベースライン時に腎障害を有する患者でも、チカグレロル投与により、腎機能が正常な場合と少なくとも同程度の効果が得られることが示されている（2.5.4.2.2.3.3項）。したがって、腎障害を有する患者に対して腎臓関連の有害事象を懸念してチカグレロルの使用を控えることは、患者がチカグレロル投与によるベネフィットを得る機会を失うことになる。

以上から、急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者において標準的な診療に加えてクレアチニン値をモニタリングする必要はないと考える。

2.5.5.4.6 肝機能

チカグレロルの臨床開発プログラムにおいて、チカグレロル投与例で肝機能検査異常が認められたが、その発現率は低かった。

PLATO 試験の臨床検査値の安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析集団において、肝機能検査値異常の肝障害の発現率はチカグレロル群とクロピドグレル群でほぼ同じであった（PLATO 試験：チカグレロル群 1.4%及びクロピドグレル群 1.5%、アジア共同第Ⅲ相試験：チカグレロル群 1.7%及びクロピドグレル群 0.6%）。急性冠症候群発症直後に認められたトランスアミナーゼ上昇は、急性冠症候群で生じる急性の心筋損傷に対する酵素反応である可能性が高い。チカグレロル投与でみられた肝臓関連の有害事象の発現傾向から、投与期間中に薬剤誘発性肝障害が発現することを裏付けるデータは得られていない（臨床的安全性 2.7.4 表 89 参照）。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団において、事前に規定した肝臓関連の有害事象の発現率は 3 投与群で同程度であった。いずれの投与群も、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現例は少なく、肝臓関連の有害事象による死亡例はプラセボ群の 1 例であった。チカグレロル投与に関連した薬剤誘発性肝障害の発現を示すエビデンスはなかった。

軽度肝障害者を対象とした第Ⅰ相試験 D5130C00016 の結果から、当該患者においてチカグレロルの用量調整は必要ないことが確認されている。

PEGASUS 試験では中等度の肝障害患者を登録可としていたが、限られたデータである。また、重度の肝障害患者におけるチカグレロルの安全性は検討していない。中等度又は重度の肝障害患者に対するチカグレロルの投与は禁忌である。

以上から、チカグレロルの使用において肝機能を定期的にモニタリングする必要はないと考える。

2.5.5.4.7 新生物

PEGASUS 試験において、チカグレロル 90 mg 群の「治療期間中及び治療期間後」における中央判定された悪性腫瘍を原因とする死亡の割合がチカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群と比較して数値的に高い結果であった。チカグレロル 60 mg 群とプラセボ群との比較では「治療期間中」及び「治療期間中及び治療期間後」ともに差はみられなかった。チカグレロル 90 mg 群とプラセボ群との数値的な差も、「治療期間中」ではみられず、「治療期間中及び治療期間後」のみでみられた。

報告された新生物、及び中央判定された悪性腫瘍による死亡のいずれも、チカグレロルの用量や新生物の部位との関連性はみられなかった。ベースライン時に新生物の既往歴がなかった患者の治療期間中の新生物の発現リスクを比較したところ、チカグレロル 60 mg 群はプラセボ群と同程度であった。新生物は出血の有害事象の発現後に実施した検査で検出される場合があり、出血がみられた患者の偏りが新生物の発現及びそれによる死亡の偏りに影響した可能性が考えられる。他の抗血小板薬による過去の試験データでは、出血の発現率増加は新生物の報告の増加と関連しており、新生物の発現率に検出バイアスが影響した可能性が示唆されている。

PLATO 試験において、チカグレロル群とクロピドグレル群とに新生物の発現率の差はみられておらず、チカグレロルを投与することによって新生物又は悪性腫瘍に関連する死亡リスクが上昇することは示されていない。アジア共同第Ⅲ相試験からも同様にリスクの上昇は示されていない。チカグレロルの市販後安全性調査においてもこれまでに新生物の懸念は示されておらず、非臨床データからも遺伝毒性リスクやヒトにおけるがん原性リスクは示されていない。癌モデルマウスではチカグレロルが腫瘍転移予防効果及び生存期間延長を示すとの報告がなされている。

以上、これまでに報告されている関連情報を踏まえ、PEGASUS 試験から得られた結果は、チカグレロルと新生物又は悪性腫瘍との関連性を示すものではないと考えられた。新生物に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.6.6 に示した。

2.5.5.5 特別な集団

2.5.5.5.1 出血に関する探索的サブグループ解析

第Ⅲ相試験（PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験、PEGASUS 試験）において、出血の発現に影響を及ぼす因子を特定するために探索的な解析を行った。複数の解析を行うこと、及び比較するサブグループの症例数が異なることから、交互作用の影響の解釈には注意が必要である。

PLATO 試験の全安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析集団において、安全性の主要評価項目である PLATO 試験の定義による Major bleeding についてサブグループ解析を行った結果、治療効果との交互作用は確認されなかった。また、クロピドグレルに比べてチカグレロルで出血の発現リスクが高くなる集団は、高齢者（65 歳以上又は 75 歳以上）、女性、体重別（性別ごとに中央値で又は 60 kg で分割）の患者、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴がある患者を含めて、特定されなかった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 32 及び試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.3.2.2.4.5 参照）。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、Major bleeding の発現例が少なくサブグループ別の評価は難しかったが、75 歳以上の年齢層でチカグレロル群の Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられた。2.5.5.4.1.1項に記載したように、PLATO 試験では、年齢が高くなるに従って出血の発現リスクが

著しく増大するという結論は得られておらず、また、同様の傾向が PLATO 試験のアジアコホートでも確認されている。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding の発現率についてサブグループ解析した結果、チカグレロル 90 mg 及び 60 mg のいずれにおいても、プラセボ群と比較した場合の発現パターンは一貫していた。サブグループによりハザード比に違いがみられたが、多くの患者特性について解析したことを考慮すれば、想定内の結果であった（臨床的安全性 2.7.4 図 8 及び試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.3.2.3.1 参照）。高齢の患者層で出血リスクが特に高くなることはなかった。日本人安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding の発現率についてサブグループ解析した結果、全安全性解析対象集団の場合と比べて大きく異なる内因性要因はなかった（試験 D5132C00001 日本人集団解析結果報告書 表 11.3.2.3.1）。

2.5.5.5.2 非出血性有害事象に関する探索的サブグループ解析

PLATO 試験の安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析集団では、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、有害事象の発現率に年齢層による違いはなかったが、チカグレロル群では 75 歳以上で他の年齢層に比べて重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率が数値的に高かった。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団において、出血を含む有害事象の評価を年齢グループ別（65 歳未満、65～75 歳、又は 75 歳超）に行った結果、有害事象プロファイルは、評価したすべての年齢グループで一貫していると考えられたが、いずれの投与群においても高齢者層では event rate が高くなった。

2.5.5.5.3 探索的サブグループ解析の結論

出血及び非出血性有害事象ともに、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る。

2.5.5.5.4 妊娠中又は授乳中の使用

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。妊娠中のチカグレロル曝露に関する臨床データは PLATO 試験における 1 例のみである。

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（ヒトにチカグレロル 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）は、ラット胎児で約 4.4 倍、ウサギ胎児で約 0.9 倍であった。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）。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が推奨される。

チカグレロルがヒトの乳汁中に分泌されるかは不明である。ラットにおける試験で、チカグレロル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示された。授乳中のチカグレロルの使用は推奨されない。

2.5.5.5.5 内因性要因

人口統計学的要因

PLATO 試験の全安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、有害事象の発現率は年齢とともに増加し、これは患者が有する併存疾患を反映しているものと考えられる。有害事象の発現は男性より女性で多く、臨床試験でよくみられる傾向である。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団では、有害事象プロファイルは評価したすべての年齢グループで一貫していると考えられたが、いずれの投与群においても高齢者層では 100 患者年当たりの event rate が高くなった。

糖尿病

PLATO 試験の全安全性解析対象集団におけるサブグループ解析から、糖尿病患者（HR 0.95）及び非糖尿病患者（HR 1.08）のいずれでも、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率はクロピドグレル群とチカグレロル群で差はないことが確認された（試験 D5130C05262 治験総括報告書 図 29 参照）。PLATO 試験では、全体的に糖尿病患者と非糖尿病患者で有害事象の発現に差はなかったが、糖尿病患者の方が重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象が多く、致死率も高かった。糖尿病患者及び非糖尿病患者のいずれにおいても、死亡はチカグレロル群（糖尿病患者 3.6%及び非糖尿病患者 1.9%）の方がクロピドグレル群（糖尿病患者 4.4%及び非糖尿病患者 2.6%）に比べて少なかった（臨床的安全性 2.7.4.5.1.2.6 項を参照）。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においては、いずれの投与群でも、有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は、糖尿病患者と非糖尿病患者で同程度であったが、重篤な有害事象の発現率は、糖尿病患者の方が高かった。

PEGASUS 試験では、チカグレロルの非出血性の安全性プロファイルに対する糖尿病の影響は特に検討していない。

腎障害及び肝障害

チカグレロルの臨床開発プログラムでは、透析が必要な患者を除いて、あらゆる重症度の腎障害を有する患者を評価した。腎機能及び腎臓関連の有害事象を包括的に評価した結果（臨床的安全性 2.7.4.2.6.3 項を参照）、腎障害患者におけるチカグレロル投与に安全性の懸念はないと考える。肝障害について同様の評価を行った結果（臨床的安全性 2.7.4.2.6.5 項を参照）、軽度の肝障害患者にチカグレロルを投与しても安全性の懸念はないことが示された。PEGASUS 試験では中等度の肝障害患者を登録可としていたが、限られたデータである。重度の肝障害患者におけるチカグレロルの安全性は検討していない。

以上、腎障害又は軽度の肝障害を有する患者に対して、チカグレロルの用量を調節する必要はないと考える。

2.5.5.5.6 外因性要因

喫煙による有害作用が知られているが、PLATO 試験の安全性解析対象集団では、喫煙者における有害事象の発現率は非喫煙者と同様であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は少なかった。咳嗽は喫煙者の方が少なかったが、労作性呼吸困難は喫煙者の方が多かった。これらの傾向はチカグレロル群及びクロピドグレル群のいずれの投与群でもみられ、喫煙者及び非喫煙者ともにチカグレロル群の死亡はクロピドグレル群よりも少なかった（臨床的安全性

2.7.4.5.2.1.1 項を参照)。食事によるチカグレロルの体内動態への影響は小さいため、チカグレロルは食前・食後を問わず投与できる。飲酒の影響は検討していない。PEGASUS 試験ではチカグレロルの非出血性の安全性プロファイルに対する喫煙習慣の影響は特に検討しなかった。

PLATO 試験において、チカグレロル投与期間の 20%を超えて併用薬を使用した患者と併用期間が 20%以下であった患者で有害事象の発現率を基本語ごとに比較したところ、シンバスタチン、アトルバスタチン、ジルチアゼム、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、及びアンジオテンシン受容体遮断薬では、外因性要因としての影響は特定されなかった。ジゴキシン及びスタチンでも同様の結果であったが、ジゴキシンを使用した患者は 141 例のみであり、逆にスタチンを使用した患者は 90%を超えていたため、投与群間の比較で適切な評価をすることは難しかった（臨床的安全性 2.7.4.5.2.3.1 項を参照）。

PEGASUS 試験では外因性要因として強力な及び中程度の CYP3A4 阻害剤を併用した患者を評価した。強力な CYP3A4 阻害剤使用例は少なかったが、TIMI の定義による Major bleeding は 1 件認められ（チカグレロル 90 mg 群）、TIMI の定義による Minor bleeding は認められなかった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.3.8.14.1 参照）。中程度の CYP3A4 阻害剤を併用した患者では、TIMI の定義による Major bleeding、TIMI の定義による Minor bleeding 及び PLATO 試験の定義による Major bleeding の全体の発現率は（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.3.8.14.1 及び表 11.3.8.14.2 参照）、全集団でみられたものと同程度であったが、中程度の CYP3A4 阻害剤を併用した患者における出血の発現数が少ないことから、これらのデータの解釈には注意が必要である。PEGASUS 試験の結果は、CYP3A4 阻害剤の併用による影響を検討した薬物相互作用試験の結果（強力な CYP3A4 阻害剤とチカグレロルとの併用投与は避けるべきであること、及び中程度の CYP3A4 阻害剤はチカグレロルと併用投与可能であること〔2.5.3.1.2.1項参照〕）と矛盾するものではなかった。

2.5.5.6 過量投与及び乱用の可能性

PLATO 試験では、27 例が処方量を超える用量を服用したが（チカグレロル群 16 例、クロピドグレル群 11 例）、意図的な過量投与は 1 例のみであった。過量投与に伴う有害事象はなかった。アジア共同第Ⅲ相試験では、試験期間中において、治験薬の過量投与の報告はなかった。

PEGASUS 試験では、治験期間中に過量投与の基準に合致した患者は 2 例であった（チカグレロル 90 mg 群 1 例、60 mg 群 1 例）。チカグレロル 60 mg 群の 1 例は、他の薬剤（クロピドグレル 4875 mg、メトホルミン 85000 mg 及びアルプラゾラム 40 mg）と共にチカグレロル 11700 mg を服用し、自殺を企図した。当該患者はイベント発現の 1 週間前からうつ病を患っていた。薬剤服用から処置（胃洗浄）までの期間は 3 時間であった。症状は浮動性めまい、悪心及び傾眠であった。出血の徴候はなかった。当該患者は胃洗浄以外の処置は受けることなく回復した。

チカグレロルの作用に対する現在利用可能な解毒剤はなく、透析が有効か否かを示すデータはない。過量投与時の処置については、標準的な医療処置に従うこと。チカグレロルの過量投与時には血小板凝集阻害により出血リスクが延長することが予想される。出血が発現した場合は適切な対症療法を行うこと。

チカグレロルは、900 mg までの用量を単回投与したとき、忍容性は良好であった。用量漸増単回投与試験では、胃腸障害が用量制限毒性であった。また、過量投与で生じる臨床的に重要な有害作用として、呼吸困難及び R-R 間隔延長がある。過量投与の場合には、これらの有害作用を観察し、心電図測定を考慮すること。

2.5.5.7 離脱症状及び反跳現象

PLATO 試験において、投与期間終了後 30 日間（観察期間）の追跡調査を行ったところ、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、0.9%の患者が有効性の主要複合エンドポイントである心血管性イベントを発症した（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.2.11.1 を参照）。30 日間の観察期間での心血管性イベント発症例数が少ないことから、薬理的リバウンドはないことが示された。心血管性イベントは、チカグレロル中止後の方がクロピドグレルに比べてやや早く発現したが、KM%に差はなかった。したがって、チカグレロルの抗血小板作用はクロピドグレルに比べて高いが、投与中止後の反応に差はないと考えられる。

PEGASUS 試験では、CSED 時に治験薬を服用していた患者については、最終投与後の追跡調査期間を通じて心血管性イベントを記録した。追跡調査期間は投与終了時の来院から治験終了時の来院までで 14～28 日間であった。CSED 時に治験薬を服用していた患者（チカグレロル 90 mg 群 4755 例、60 mg 群 4959 例、プラセボ群 5500 例）のうち、心血管性イベントを発現した患者は、チカグレロル 90 mg 群 14 例、60 mg 群 17 例及びプラセボ群 10 例であった。

チカグレロルを投与中止する場合、特別な注意は必要ない。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。

2.5.5.8 運転又は機械操作能への影響

自動車の運転及び機械の操作能力に対するチカグレロルの影響を評価した試験はない。

チカグレロル投与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が、自動車運転及び機械操作能力に対するチカグレロルの影響は全くないか、ほとんどないと考えられる。

2.5.5.9 市販後安全性報告

海外の急性冠症候群患者における市販後使用経験として、Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports（PBRERs）による定期的な報告が行われている。直近のデータ固定は 2014 年 12 月 日に行われ、推定累計患者曝露は 797200 患者年であった。臨床試験を含めた総合的な評価の結果、チカグレロルの急性冠症候群患者におけるリスクベネフィット評価の変更が必要となるデータは得られていない。

2.5.5.10 安全性の結論

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験において、チカグレロルの安全性について、重大な疾患、処置及び併用薬の使用がある患者を対象に評価を実施した。安全性上の懸念の多くは、原疾患に関連したもの、又はチカグレロルの薬理作用に関連したものであった。

チカグレロルを使用する場合、出血と呼吸困難が重要な特定されたリスクになることが確認され、医薬品リスク管理計画書にその旨を記載し、添付文書に副作用として記載することとした。Major bleeding については、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析の結果からは明確な曝露量－作用関係は認められなかったが、PEGASUS 試験の母集団薬物動態解析の

結果からは低い曝露量を持つ患者層では高い曝露量を持つ患者層よりも僅かに低いリスクを有する傾向が認められた。(2.5.3.3.5項)。

尿酸値増加、血清クレアチニン値上昇、痛風、低血圧及び失神がみられており、これらの事象についても添付文書に副作用として記載することとした。アジア共同第Ⅲ相試験ではみられなかったものの、PLATO 試験において、R-R 間隔の延長がみられており、PEGASUS 試験での所見も考慮し、医薬品リスク管理計画書で徐脈性不整脈を重要な潜在的リスクに設定した。肝機能について精査した結果、チカグレロル投与による特定の安全性の懸念はないと結論された。多様な出血がチカグレロル投与例で報告されており、チカグレロルを投与したときはこれらが副作用として発現する可能性が考えられるため、添付文書にてその旨を記載することとした。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験を含むチカグレロルの臨床開発プログラムにおける安全性評価の結果、以下が確認された。

- 急性冠症候群患者を対象とした PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、チカグレロルによる Major bleeding の発現はクロピドグレルと大きく異なることはないが、「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現については、クロピドグレルに比べてチカグレロルの方が数値的に多かった。アジア共同第Ⅲ相試験における全般的な出血の発現状況は、PLATO 試験の全集団及びアジアコホートでみられたものと同様であった。
- 陳旧性心筋梗塞患者を対象とした PEGASUS 試験では、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。頭蓋内出血も発現件数は少なかったが、プラセボ群と比較してチカグレロルで数値的にやや高かった。出血に関して全般的に日本人集団は全集団と同様の結果であった。
- 日本人患者におけるチカグレロルの全般的な安全性プロファイル（呼吸困難を含む）は、今までに得られているプロファイルと大きく異なることはなく、出血プロファイルについても、日本人患者で出血リスクが高くなる懸念は生じなかった。
- 日本人の急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者におけるチカグレロルの安全性及び忍容性は概して良好であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 急性冠症候群

急性冠症候群は生命を脅かす重篤な病態であり、その死亡率及び罹患率は、いずれの国においても高い。PLATO 試験において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与は臨床的に意義のある安全性上の懸念を増大させることなく、クロピドグレルと比べて、急性冠症候群発症後の血栓性イベントの発生を抑制し、さらに血栓性イベントによる死亡率も低下させることが立証された。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験を含むチカグレロル開発プログラムにおいてこれまでに得られた結果を総合的に検討し、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与のベネフィット・リスクバランスは日本人急性冠症候群患者にとっても十分に許容可能であると結論づけた。以下にその詳細を述べる。

2.5.6.1.1 チカグレロルのベネフィット

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 P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であり、新規化合物でシクロペンチルトリアゾロピリミジン群（CPTPs）に分類される最初の薬剤である。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く、高い IPA が得られ、また患者間及び治療期間中における効果のばらつきも少ない。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。これらの製品特性は、特に PCI が予定された急性冠症候群患者にとって有用であると考えられる。

PCI によるステント留置後の急性冠動脈疾患患者においては、欧米及び日本の診療ガイドライン共に、2 剤併用抗血小板療法を標準治療と位置付けている。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与は近年、欧米の診療ガイドラインが更新された際に追記された。チカグレロルは、2015 年 7 月現在、世界 100 を超える国で承認されており、チカグレロル投与患者からの豊富な実臨床経験が蓄積されている。

PLATO 試験において、チカグレロル群（90 mg 1 日 2 回投与）は、臨床的に意義のある安全性上の懸念を増大させることなく、当時の標準治療薬であるクロピドグレル群（75 mg 1 日 1 回投与）に比べて急性冠症候群発症後の心血管性イベントの発生を抑制した（ARR 1.9%、RRR 16%）。これらの結果は、予め計画された PLATO 試験の侵襲的治療予定例における解析（ARR 1.7%、RRR 16%）及び PLATO 試験のアジアコホートにおける解析の結果（ARR 3.2%、RRR 18%）においても同様に確認された。

PLATO 試験では、人口統計学的特性（年齢、性別、体重）及び急性冠症候群の病態（STEMI、NSTEMI、又は UA）のいずれのサブグループにおいても、主要評価項目としての複合エンドポイントの発生率においてチカグレロル群はクロピドグレル群を上回る有効性を示した。チカグレロル群のベネフィットは、使用開始後の早い段階で現れ、Kaplan-Meier 曲線の差は 12 カ月の投与期間を通じて開き続けていた。このことから、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与を少なくとも 12 カ月間にわたり継続することは適切であると考ええる。PLATO 試験の侵襲的治療予定例で冠動脈内ステントを留置した患者では、治療中の「definite」に分類されるステント血栓症の RRR は 36%（ARR 0.7%、HR 0.64 [95%CI 0.46~0.87]）であった。急性冠症候群発症後にステント留置を行った患者で認められたこの結果から、クロピドグレル群と比較したチカグレロル群の明らかな治療上の有用性が確認された。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団では、有効性の主要評価項目としての心血管性イベント（心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中の複合エンドポイント）はチカグレロル群（90 mg 1 日 2 回投与）でクロピドグレル群（75 mg 1 日 1 回投与）と比較して数値的に多かったが（チカグレロル群 34 例、クロピドグレル群 24 例）、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（1.44）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。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者において、手技に関連した心筋梗塞が、心筋梗塞全体の 83%を占めており、これは PLATO 試験における割合（17%）より大幅に高かった。心筋梗塞のうち手技に関連した心筋梗塞が発症した患者の死亡リスクが高まることはないが、心筋梗塞が自然発症した患者の場合は、その予後として死亡率が高くなるとの報告がある。そこで、より臨床的意義のある心血管死、自然発症した心筋梗塞、又は脳卒中からなる複合エンドポイントについて事後解析を行った。事後に設定した複合エンドポイントのハザード比（1.34）は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における国別サブグループの範囲内に位置していた。イベントが発生した患者はチカグレロル群 16 例、クロピドグレル群 12 例、12 カ月時点での KM%はそれぞれ 4.9%

及び4.8%となり、手技に関連した心筋梗塞を解析から除外した場合、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なかった（HR 1.34、95%CI 0.63～2.83、ARR -0.1%）。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団において、ステント血栓症はほとんど認められず（「definite」に分類されるステント血栓症はチカグレロル群で0例、クロピドグレル群で4例）、ステント血栓症の発生に対するチカグレロル 90 mg 1日2回投与の抑制効果は、PLATO試験の結果と一貫していると考えられる。これまでに、病態の生理学的メカニズム、血小板凝集阻害のメカニズム、本剤の開発プログラムから得られた有効性の結果より、日本人と日本人以外の患者でチカグレロルの有効性が異なることを示唆する根拠は得られていない。

PLATO試験の有効性結果とアジア共同第Ⅲ相試験の有効性結果を総合的に検討した結果、チカグレロル 90 mg 1日2回投与はPCIが適応される日本人急性冠症候群患者において有効であると考えた。

2.5.6.1.2 チカグレロルのリスク

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で確認された臨床重要な特定されたリスクは出血及び呼吸困難である。

出血は、抗血小板薬の使用において最も重要な安全性の問題である。チカグレロル 90 mg 1日2回投与の血小板凝集阻害作用はクロピドグレル 75 mg 1日1回投与より強いが、PLATO試験の定義による Major bleeding の発現にクロピドグレル群との差はなかった（PLATO試験：HR 1.04 [95%CI 0.95～1.13]、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団：HR 1.41 [95%CI 0.83～2.38]）。Major bleeding 全体で評価した場合、また、CABGに関連する出血や処置に関連しない出血に限定して評価した場合のいずれにおいても、チカグレロル群とクロピドグレル群で致命的 Major bleeding 及び致命的／生命を脅かす Major bleeding の発現に差はなかった。チカグレロル群では、致命的頭蓋内出血の発現がクロピドグレル群より多かったが、致命的出血はクロピドグレル群と比べて数値的に少なかった。チカグレロル投与により出血全体又は頭蓋内出血の発現リスクが増大する患者集団は特定されていない。したがって、チカグレロルの使用にあたり出血リスクの高い患者を特定してそのリスク低減を図ることは難しい。チカグレロルの使用において、出血リスクはチカグレロルによる生存率の改善に照らして捉えるべきであり、出血の回復後もチカグレロルの継続使用を推奨することを考慮する必要がある。チカグレロルの用量を調整する必要はない。

呼吸困難（主に息切れ）は急性冠症候群患者でよくみられるが、PLATO試験ではチカグレロル群（13.8%）の方がクロピドグレル群（7.8%）より発現率が高かった。ほとんどの呼吸困難は軽度から中等度であり、心不全や呼吸器疾患を伴わなかった。チカグレロル投与例の0.9%が呼吸困難により投与を中止した。急性冠症候群の発生後早期にチカグレロルの投与を中止すると、チカグレロル投与による血栓性イベントのリスク軽減というベネフィットを失うことになる。したがって、呼吸困難が発現した場合は、うっ血性心不全、喘息又は慢性閉塞性肺疾患等の他の呼吸困難の原因を排除したうえで、チカグレロル投与との関連性を判断する必要がある。チカグレロルに関連する呼吸困難と判断された場合、特別な治療及び用量の調節は必要ない。

チカグレロル投与で認められる他の臨床所見には、R-R 間隔の延長（多くは無症候性）、血清尿酸増加及び血清クレアチニン値の軽度上昇がある。いずれも急性冠症候群治療において、臨床的影響は小さく、容易に管理できるものである。

アジア共同第Ⅲ相試験におけるチカグレロル群の安全性プロファイルは、既知の安全性プロファイルと同様であり、臨床試験において新たな安全性の懸念は確認されなかった。

通常のリスク管理では、添付文書の表示及び医薬品安全性監視に重点を置き、チカグレロルの使用中に出血又は呼吸困難が発現した場合は、医学的に重要な呼吸困難の原因を排除する必要性、また、チカグレロルの投与継続による相対的リスク及びベネフィットの考慮を喚起する。

臨床的に重要な疾患、処置及び併用薬の使用がある患者を対象に、チカグレロル投与の安全性を評価した。チカグレロル投与における重要な特定されたリスクとして呼吸困難と出血が確認された。なお、チカグレロルの安全性及び忍容性プロファイルから、チカグレロルは急性冠症候群患者の死亡率を大きく高めることはなく、安全性についても現在の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ような懸念をもたらすことはないことが確認された。

2.5.6.1.3 特別な集団

PLATO 試験では、高齢者、女性及び低体重の患者におけるチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与の有効性は、他の患者と同様であり、Major bleeding やその他の確認できるような臨床的に重要な安全性イベントは増加しない。有効性及び安全性の主要評価項目の結果は 65 歳以上及び 75 歳以上の高齢者でも同様である。また、これらの結果は 60 kg 又は 80 kg をカットオフ値とした体重別に評価しても変わらない。脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴がある患者、及び腎機能障害者におけるチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与のベネフィットは、いずれも臓器機能正常者と同等以上であり、臨床的に重要な安全性リスクが増加することもない。

アジア第Ⅲ相臨床試験の日本人安全性解析集団では、75 歳以上の年齢層でチカグレロル群の Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられた。PLATO 試験の検討結果、PLATO 試験のアジアコホートの検討結果、及び母集団薬物動態解析を含むアジア第Ⅲ相臨床試験の結果から、日本人急性冠症候群の高齢者で出血の発現リスクが増大することはないと考えられた（2.5.5.4.1 項）。

2.5.6.1.4 急性冠症候群における全般的結論

過去 50 年間で、急性冠症候群の治療に劇的な進歩が認められており、死亡率の低下に繋がっている。

- 心突然死を検出し治療するための連続心電図モニタリングを行う心疾患集中治療室の確立
- 血栓溶解療法の導入
- 冠動脈内ステント留置による冠動脈の早期血行再建
- β遮断薬、ACE 阻害薬、スタチン等の製剤の導入
- 急性心筋梗塞における血小板凝集の中心的役割について広く知られるようになり、そのため急性心筋梗塞の治療に対するアスピリンの使用が普及し、その後 2 剤併用抗血小板療法が標準療法となった。
- 欧米のガイドラインにより急性冠症候群患者における心筋梗塞及び心血管死予防のための一次療法としてチカグレロルとアスピリンの 2 剤併用抗血小板療法が推奨されている。海外での豊富な経験により 12 カ月以上にわたる急性冠症候群治療におけるチカグレロルの有用性が裏付けられている。

致死的な病態である急性冠症候群は日本における主な死亡原因の一つであり、チカグレロルは、これらの生存率改善を目的とした新薬である。チカグレロルは、クロピドグレルやチクロピジン、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と考えられる。

PLATO 試験を含む、日本人以外の患者で実施された試験において、これまでに、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 回投与に比べ良好なリスク・ベネフィットバランスを示してきた。さらに、PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループにおけるデータ及びアジアコホートにおけるデータは PLATO 試験の全集団におけるデータと一貫していた。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 90 mg 1 日 2 回投与は PCI を適応予定の日本人急性冠症候群患者にとって十分に許容できるリスク・ベネフィットバランスを示すと考え、日本人急性冠症候群患者の血栓性イベントの発生率抑制において、適切な治療選択肢の一つとしてクロピドグレルの代替となり得る薬剤である。

本申請で予定される効能・効果及び用法・用量（第 1 部 8 項参照）は、有効性及び安全性の観点から妥当であると考えられた。ただし、日本人において、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、評価可能な症例数が十分でなく評価できなかった。よって、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意として「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」と記載することとする。

以上、これまでの広範囲の開発プログラムから得られた結果に基づき、PCI が適用される日本人の急性冠症候群患者にとって、アスピリンに加えてチカグレロルの 180 mg 初回負荷投与を含む 90 mg 1 日 2 回投与は有益であると判断し、本申請を行うことが妥当と考えた。

2.5.6.2 陳旧性心筋梗塞

陳旧性心筋梗塞患者を対象としたチカグレロルの治療薬としての有用性は、チカグレロルのベネフィット及びリスク、すなわち有効性と安全性のバランスを総合的に評価することによって得られる。有効性と安全性のバランスを評価する上で重要な点は、有効性及び安全性それぞれに含まれる個々の評価項目の臨床的な影響の大きさを適切に評価することである。

評価項目の選択

ベネフィット及びリスク評価に用いた項目は、死亡や不可逆的な障害に至る事象とした。これは他の試験においてこれまでも用いられた考え方であり（Unger 2009）、具体的には死亡（死因によらない）、心筋梗塞及び脳卒中をベネフィット評価項目とし、致死性的出血及び頭蓋内出血をリスク評価項目とした。

心筋梗塞とされる病態の重症度には幅があるが、PEGASUS 試験で心筋梗塞と判断された事象のうち、最も多かったタイプは自然発症（Type 1）の 76%であった。その他には虚血/非血栓性（Type 2、13%）、ごく少数の手技に関連した事象を含む Type 3～5 の事象（11%）であった（PEGASUS 試験 治験総括報告書 表 11.2.3.4 参照）。また、TIA は脳卒中に含めなかった。一方の出血は、主要安全性評価項目である TIMI の定義による Major bleeding には致死性的出血及び頭蓋内出血に加えて「TIMI の定義によるその他の Major bleeding」が含まれていた。これは不可逆的な障害は伴わないが、臨床的には重要と考えられる出血である。

評価方法

ベネフィット及びリスクの評価項目はともに ITT の原理に基づいて CSED までに確認された全イベントを対象とし、最大解析対象集団を用いて評価した。加えて、安全性解析対象集団を用いて治療期間中（投与開始日から最終投与日の 7 日後まで）に報告されたイベント評価も行った。

2.5 臨床に関する概括評価

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

チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群とプラセボ群との違いは、KM%の差を用いて 1000 例を 36 カ月間投与した時のイベント数の差として 95%信頼区間とともに算出した。差がマイナスの場合はチカグレロルによりイベントが抑制されたとみなし、プラスの場合はチカグレロルによりイベントが引き起こされたとみなした。また、KM%を用いてリスク差を経時的に算出し、その経時的推移をプロットした。

2.5.6.2.1 リスク・ベネフィットの定量的評価

2.5.6.2.1.1 最大解析対象集団におけるリスク差

CSED までに確認された全イベントを対象とし、ITT の考えに基づいて最大解析対象集団を用いて評価したチカグレロル投与 36 カ月時点における 1000 例あたりのイベント数のプラセボ群との差を図 6 (90 mg 群) 及び図 7 (60 mg 群) に示した。また、各エンドポイントのプラセボとのリスク差及び 95%信頼区間を (90 mg 群) 及び (60 mg 群) にプロットした。

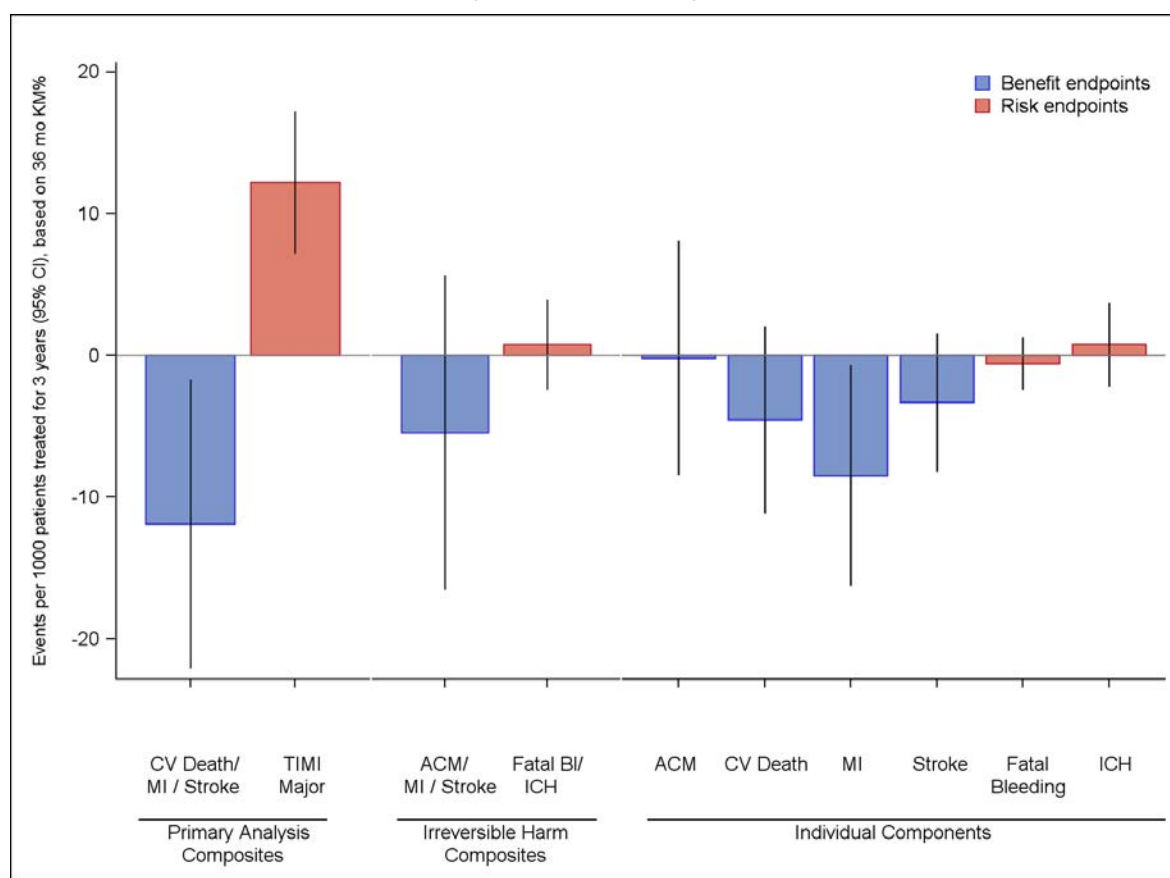


図 6 チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の 1000 例あたりのイベント数のプラセボとの差 (PEGASUS 試験、最大解析対象集団)

ACM：死亡（死因を問わない）、BI：出血、CI：信頼区間、CV：心血管、ICH：頭蓋内出血、KM：Kaplan-Meier、MI：心筋梗塞

2.5 臨床に関する概括評価

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

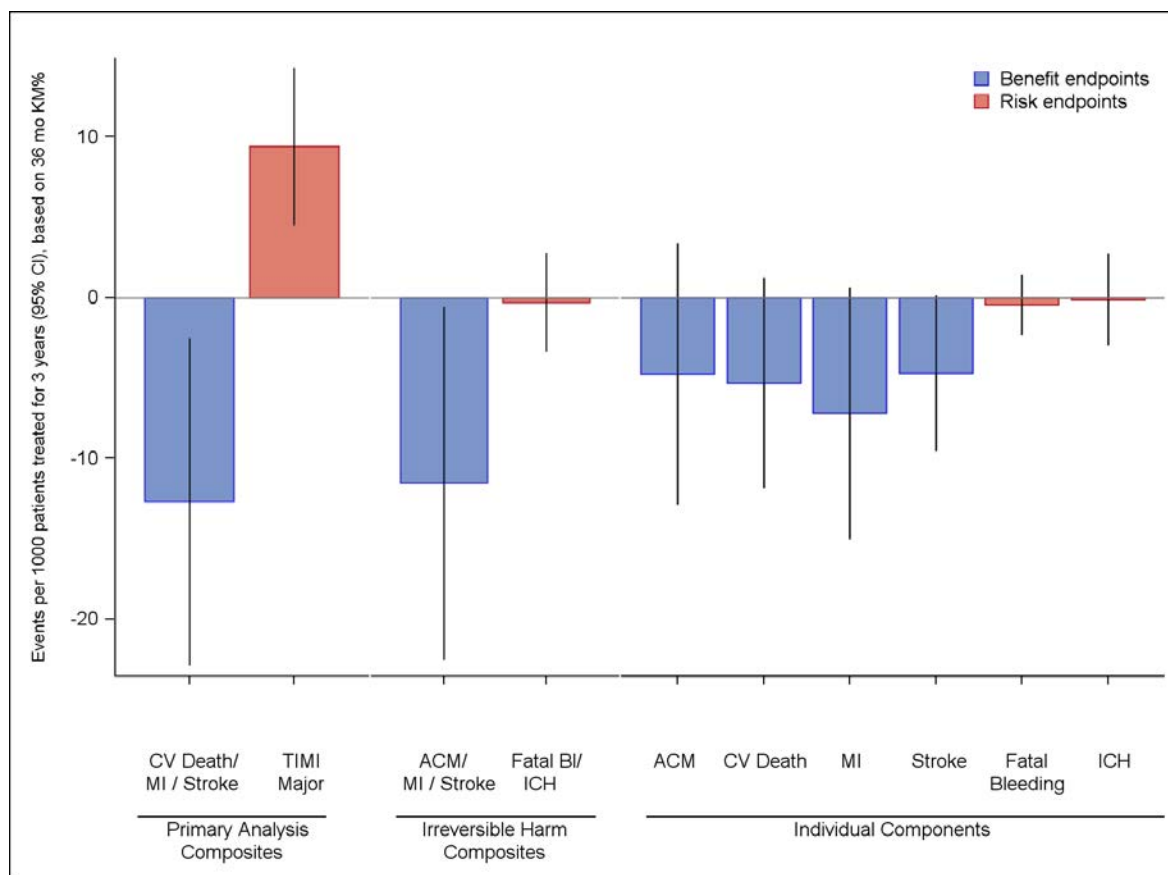


図 7 チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の 1000 例あたりのイベント数のプラセボとの差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）

ACM：死亡（死因を問わない）、BI：出血、CI：信頼区間、CV：心血管、ICH：頭蓋内出血、KM：Kaplan-Meier、MI：心筋梗塞

致死的又は不可逆的障害となるイベントによる評価

チカグレロル 90 mg 群ではプラセボ群と比較して、ベネフィット評価項目（全死亡〔死因によらない〕、心筋梗塞及び脳卒中）が 5 件抑制されたのに対して、リスク評価項目（致死的出血及び頭蓋内出血）が 1 件増加した（図 6）。チカグレロル 60 mg 群ではプラセボ群と比較して、ベネフィット評価項目が 12 件抑制され、リスク評価項目の増加はみられなかった（図 7）。

チカグレロル両群において最も抑制イベント数が大きかったベネフィット評価項目は心筋梗塞であった。90 mg 群では心血管死及び脳卒中も抑制されていたが、死亡（死因によらない）にプラセボ群と比較して違いはみられなかった。一方、60 mg 群では死亡（死因によらない）を含め、すべての評価項目でプラセボ群と比較してイベントが抑制される結果であった。

致死的又は不可逆的障害となるイベントによる評価において、チカグレロルは 90 mg 群及び 60 mg 群ともにプラセボと比較して良好なリスク・ベネフィットバランスを示した。

PEGASUS 試験の有効性及び安全性の主要評価項目による評価

図 6及び図 7には PEGASUS 試験の有効性及び安全性の主要評価項目の結果も示した。心血管死、心筋梗塞及び脳卒中からなる複合エンドポイント及び個別のエンドポイントのいずれにおいてもチカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群はプラセボ群と比較して少ない発生率を示した。安全性の主要評価項目である TIMI の定義による Major bleeding に関しては、チカグレロル投与群の発現率はプラセボ群と比較して高かった。これは主に TIMI の定義によるその他 Major bleeding の増加によるもので、図 6及び図 7でも示すように致死的な出血又は頭蓋内出血の増加によるものではなかった。

2.5.6.2.1.2 その他の分析

以下に示すその他の分析も上記結果を支持するものであった（図は2.5.8項に示した）。

- 安全性解析対象集団を用いた治療期間中（投与開始日から最終投与日の 7 日後まで）に報告されたイベントの評価：図 11（チカグレロル 90 mg 群）及び図 12（60 mg 群）
- 有効性評価項目は最大解析対象集団（ITT）を対象に、安全性解析対象項目は治療期間中に報告されたイベントの評価：図 13（チカグレロル 90 mg 群）及び図 14（60 mg 群）
- ひとつのイベントを複数のエンドポイントに重複してカウントすることを避けるよう定義した感度分析（2.5.8.1.1項参照）：図 15（チカグレロル 90 mg 群）及び図 16（60 mg 群）
- チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群を統合した評価：図 17

2.5.6.2.1.3 リスク・ベネフィットプロファイルの経時的変化

プラセボ群と比較したリスク・ベネフィットプロファイルの経時的変化及び 6 カ月毎の 95%信頼区間を、KM%の差を用いて経時的に図 8に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

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

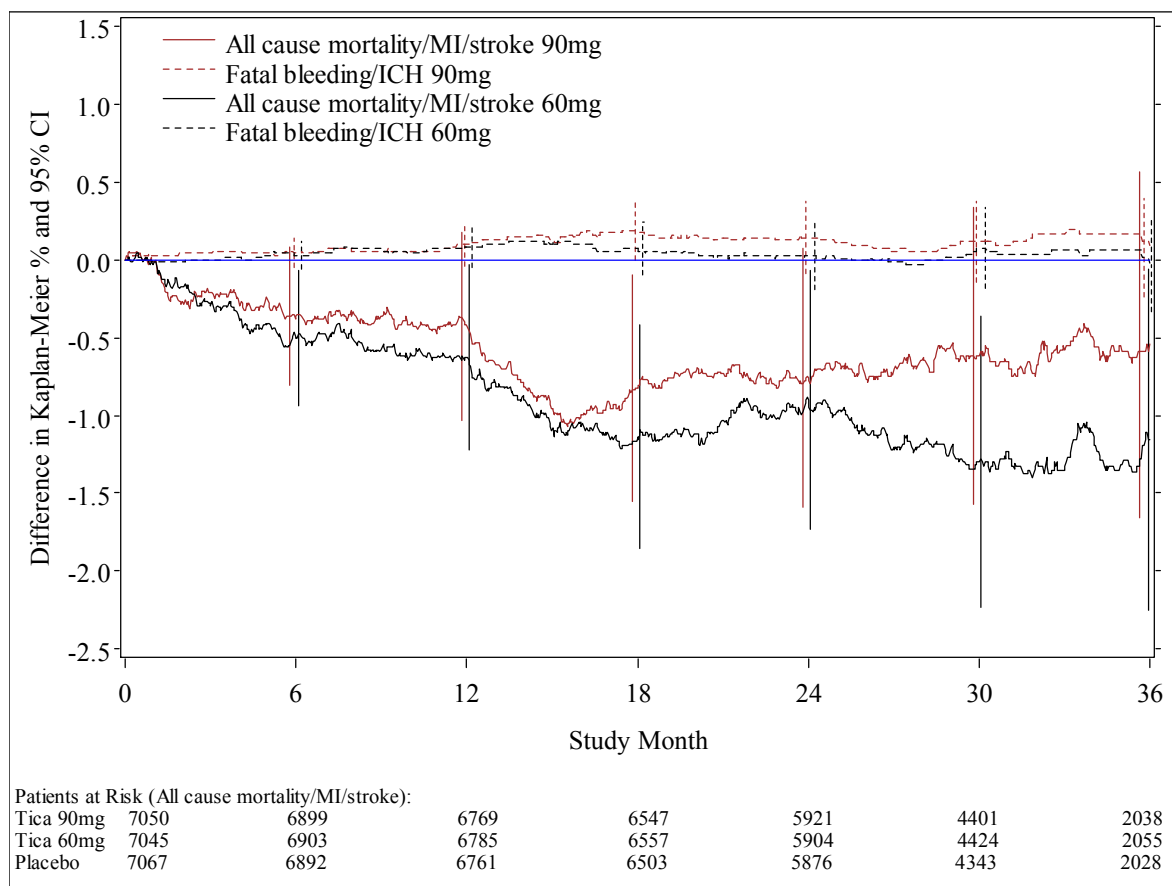


図 8 ベネフィット評価項目（全死亡〔死因によらない〕、心筋梗塞及び脳卒中）及びリスク評価項目（致死性的出血及び頭蓋内出血）のプラセボ群とのリスク差の経時的推移（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）

CI：信頼区間、ICH：頭蓋内出血、MI：心筋梗塞、Tica：チカグレロル

チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群におけるベネフィット評価項目（全死亡〔死因によらない〕、心筋梗塞及び脳卒中）の発生リスクは、プラセボ群と比較して投与開始後早い段階から抑制され、その抑制効果は治験期間を通じて持続することが示された。チカグレロル 60 mg 群の推移は治験期間を通じて一貫してプラセボ群との差が拡大する傾向を示した。チカグレロル 90 mg 群では、試験途中までは 60 mg 群とほぼ同じ推移を示し、以降はプラセボ群との差がやや縮まる傾向を示した（図 8）。

チカグレロル群におけるリスク評価項目（致死性的出血及び頭蓋内出血）の発生リスクは、90 mg 群及び 60 mg 群ともにプラセボ群と比較して大きな差はなく、その上昇幅は治験期間を通じてほぼ一定であった（図 8）。

致死的な又は不可逆的な障害に至るイベントに焦点をあてた評価から、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与はプラセボ投与と比較して投与期間が長くなるに従いベネフィットがより大きくなる傾向が示された。90 mg 1 日 2 回投与は試験途中までは 60 mg 1 日 2 回投与と同じ推移を示したが、18 カ月以降はベネフィットが大きくなる傾向は 60 mg 1 日 2 回投与を下回った。

2.5.6.2.2 陳旧性心筋梗塞における全般的結論

有効性に関して、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が示された（90 mg 群：RRR 15%、60 mg 群：RRR 16%）。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。長期間一貫した有効性から、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は有力な選択肢となりうることを示された。

以上、これまでの広範囲の開発プログラムから得られた結果に基づき、日本人の陳旧性心筋梗塞患者にとって、アスピリンに加えてチカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与は有益であると判断し、本申請を行うことが妥当と考えた。

2.5.7 参考文献

Alexopoulos et al 2013

Alexopoulos D, Moulias A, Koutsogiannis N, Xanthopoulou I, Kakkavas A, Mavronasiou E, et al. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an exploratory study. *Circ Cardiovasc Interv* 2013 Jun 1;6(3):277-83.

Amsterdam et al 2014

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Kontos MC, Casey DE, Levine GN, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(24):e139-228.

Anderson et al 2007

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:e148-e304.

Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002

Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Med J* 2002;324(7329):71-86.

Antman et al 2008

Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction :a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians 2007 Writing Group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296-329.

Armstrong et al 2014

Armstrong D, Summers C, Ewart L, Nylander S, Sidaway JE, van Giezen JJJ. 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.

Bangalore et al 2013

Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 127(7):769-81.

Bassand et al 2007

Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersme E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.

Bellomo et al 2004

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8(4):R204-R212.

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.

Bhatt et al 2005

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. A global view of atherothrombosis: baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. [published erratum appears in *Am Heart J* 2006 Jan;151(1):247]. *Am Heart J* 2005 Sep;150(3):401.e1-e7.

Bhatt et al 2006

Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717.

Bhatt et al 2007

Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.

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.

Bonello et al 2014

Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(9):872-7.

Carroll and Fleming 2013

Carroll KJ, Fleming TR. Statistical evaluation and analysis of regional interactions: The PLATO trial case study. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2013; DOI:10.1080/19466315.2013.783878.

Chen et al 2005

Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al for the COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.

Cutlip et al 2007

Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical end points in coronary stent trials; a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.

Damman et al 2012

Damman P, Wallentin L, Fox KAA, Windhausen F, Hirsch A, Clayton T, et al. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation* 2012;125:568-76.

Fox et al 2002

Fox KAA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al, for the GRACE Investigators. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23(15):1177-89.

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.

Furuta et al 2007

Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenetics* 2007;8(9):1199–1210.

Gurbel et al 2003

Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting. Response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13.

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.

Iso 2011

Iso H. Lifestyle and cardiovascular disease in Japan. J Atheroscler Thromb 2011;18(2):83-8.

JCS2008

急性心筋梗塞（ST 上昇型）の診療に関するガイドライン：Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction（JCS 2008）. Circulation Journal 2008;72(Suppl. IV):1347-1442.

JCS2009

循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）：Guidelines for management of anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular disease (JCS 2009)

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）

Jernberg et al 2006

Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. Eur Heart J 2006;27:1166-73.

Jernberg et al 2015

Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehu505

Jinnai et al 2009

Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, Tazaki J, Tada T, Akao M, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan. Circ J 2009; 73 (8): 1498-503.

Kasanuki et al 2005

Kasanuki H, Honda T, Haze K, Sumiyoshi T, Horie T, Yagi M, et al. A large-scale prospective cohort study on the current status of therapeutic modalities for acute myocardial infarction in Japan: Rationale and initial results of the HIJAMI Registry. American Heart Journal 2005;150(3):411-418.

Kawaguchi et al 2010

Kawaguchi R, Kimura T, Morimoto T, Oshima S, Hoshizaki H, Kawai K, et al. Safety and Efficacy of Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Patients With Acute Coronary Syndrome in the Real World. *Am.J.Cardiol* 2010;106:1550-1560.

Kikkert et al 2014

Kikkert WJ, Hoebers 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.

King et al 2008

King S, Smith S, Hirshfeld J, Jacobs A, Morrison D, Williams D. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007 Writing Group to review new evidence and update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention. Writing on behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:261-95.

Kubo et al 2003

Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2349-2354.

Kubo et al 2008

Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular Trends in the Incidence of and Risk Factors for Ischemic Stroke and Its Subtypes in Japanese Population. *Circulation* 2008;118:2672-2678.

Kushner et al 2009

Kushner FG, Smith SC, Anderson JL, Bailey SR, Blankenship JC, Green LA, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(23):2205-41.

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.

Logan et al 1997

Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis* 1997;696-97.

Mahaffey et al 2011

Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2011;124:544-554.

Matetzky et al 2004

Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.

Mauri et al 2014

Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

Mega et al 2009a

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360(4):354-362.

Mega et al 2009b

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009 May 19;119(19):2553-60. Epub 2009 May 4.

Mehta 2000

Mehta SR, Yusuf S on behalf of the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21(24):2033-41.

Miwa et al 2005

Miwa K, Fujita M, Sasayama S. Recent Insights into the Mechanisms, Predisposing Factors, and Racial Differences of Coronary Vasospasm. *Heart Vessels* 2005;20(1):1-7.

Miyauchi and Daida 2011

Miyauchi K, Daida H. One-year follow-up data of a 2-year study in patients initially hospitalized with acute coronary syndrome. PACIFIC registry data 2011.
Available from: URL: <http://assets.escardio.org/webcasts/default.aspx?id=ESC2011/3123>.

Mobley et al 2004

Mobley JE, Bresee SJ, Wortham DC, Craft RM, Snider CC, Carroll RC. Frequency of nonresponse antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment for cardiac catheterisation. *Am J Cardiol* 2004;93:456-8.

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.

Morrow et al 2013

Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP, Ameriso SF, Bonaca MP, Goto S, et al. Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Prior Ischemic Stroke. *Stroke* 2013;44:691-8.

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.

Nanhwan et al 2014

Nanhwan MK, Ling S, Kodakandla M, Nylander S, Ye Y, Birnbaum Y. Chronic treatment with ticagrelor limits myocardial infarct size: an adenosine and cyclooxygenase-2-dependent effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014 Sep;34(9):2078-85.

Nylander et al 2013

Nylander S, Femia EA, Scavone M, Berntsson P, Asztely A-K, Nelander K, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y₁₂ antagonism. *J Thromb Haemost* 2013;11:1867-76.

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.

Ogawa and Kojima 2009

Ogawa H, Kojima S. Modern state of acute myocardial infarction in the interventional era: Observational case-control study-Japanese acute coronary syndrome study (JACSS). *Journal of Cardiology* 2009;54:1-9.

Parikh et al 2008

Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (From the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;102(1):47-53.

Peterson et al 2006

Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2006;295:1912-20.

Pristipino et al 2000

Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between japanese and caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000;101(10):1102-8.

Rapsomaniki et al 2014

Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, Blin P, Emmas C, Jennings E, et al. International comparison of outcomes among patients stable after acute MI; real world evidence from linked electronic health records. Abstract presented at ESC 2014; 31 August 2014.

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.

Sabatine et al 2005a

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.

Sabatine et al 2005b

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.

Scirica et al 2012

Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012;380:1317-24.

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.

Simon et al 2009

Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.

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.

Sofi et al 2010a

Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19(*)2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2010 Mar 30. [Epub ahead of print]

Sofi et al 2010b

Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(4):841-8.

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.

Thygesen et al 2007

Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.

Thygesen et al 2012

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR and White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012;Sept, cited 2012 Aug 28.

Unger 2009

Unger EF. Weighing benefits and risks – the FDA’s view of Prasugrel. *N Engl J Med* 2009;361:942-4.

Van de Werf et al 2008

Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2008;29(23):2909-45.

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 JJJ, 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.

Vandvik et al 2012

Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e637S-68S.

Varenhorst et al 2009

Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Brandt JT, Winters KJ, et al. Assessment of P2Y₁₂ inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y₁₂ in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *Am Heart J* 2009;157(3):562. e1-e9.

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.

Walsh et al 2002

Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo CA, Giuliano RP, Lloyd-Jones DM. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:1003-11.

Wittfeldt et al 2013

Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, van Giezen JJJ, Jonasson J, Nylander S, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(7):723-7.

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.

Yeh et al 2010

Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010;362(23):2155-2165.

Yui et al 2007

Yui Y, Hirayama A, Nonogi H, Kimura K, Kodama K, Hosoda S, et al. Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: epidemiology and current management in Japan (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Disease-D (JMID-D) Committee). *Circ J* 2007;71(9):1335-1347.

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.

Zoffoli et al 2005

Zoffoli G, Nicolini F, Beghi C, Budillon AM, Agostinelli A, Borrello B, et al. Acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: advances in surgical revascularization. Acta Biomed 2005;76:99-106.

2.5.8 添付資料

陳旧性心筋梗塞患者におけるリスク・ベネフィット評価のその他の分析を2.5.8.1項に、ベースラインでの併用薬による部分集団解析を2.5.8.2項に、有効性及び出血に関して探索的に実施したチカグレロル 90 mg 群と 60 mg 群との比較の結果を2.5.8.3項に示した。

2.5.8.1 陳旧性心筋梗塞患者におけるリスク・ベネフィット評価に用いたその他の分析

2.5.8.1.1 感度分析に用いたエンドポイント

PEGASUS 試験の治験実施計画書の規定では、一部に複数の有効性及び安全性のエンドポイントに集計されるイベントがあった。そこで感度分析として、ひとつのイベントを複数のエンドポイントに重複してカウントしない定義（出血性卒中は出血リスクとしてのみカウントし、脳卒中には含めない等）による解析を実施し、リスク・ベネフィット評価した。主要評価項目の結果を補完する新たな複合エンドポイントを表 12（有効性エンドポイント）及び表 13（安全性エンドポイント）に示す。

表 12 リスク・ベネフィットの感度分析に用いた相互排他的な有効性エンドポイント

エンドポイント	定義
心血管死、心筋梗塞、脳卒中	心血管死、非致命的な心筋梗塞及び非致命的な脳卒中からなる主要有効性複合エンドポイント
非出血性の心血管死、心筋梗塞、脳卒中	致命的な出血を除く心血管死、非致命的な心筋梗塞及び非致命的な非出血性の脳卒中からなる複合エンドポイント
非出血性の死亡、心筋梗塞、脳卒中	致命的な出血を除く全死亡、非致命的な心筋梗塞及び非致命的な非出血性の脳卒中からなる複合エンドポイント
非出血性の死亡	致命的な出血を除く全死亡
非出血性の心血管死	致命的な出血を除く心血管死
心筋梗塞	致命的及び非致命的な心筋梗塞
非出血性の脳卒中	致命的及び非致命的な非出血性の脳卒中

表 13 リスク・ベネフィットの感度分析に用いた相互排他的な安全性エンドポイント

エンドポイント	定義
TIMI の定義による Major bleeding	TIMI の定義による Major bleeding からなる主要安全性エンドポイント
致死的な出血、頭蓋内出血	致死的な出血及び非致死的な頭蓋内出血からなる複合エンドポイント
致死的な出血	
非致死的な頭蓋内出血	

2.5.8.1.2 NNT 及び NNH の定義

NNT (number needed to treat) 及び NNH (number needed to harm) はリスク差の逆数を 100 倍して算出した。NNT は 3 年間のチカグレロルの治療期間において有効性評価エンドポイントを 1 例抑制するのに必要な治療例数で、NNH は 3 年間のチカグレロルの治療期間中に安全性評価イベントが 1 例発現するのに必要な治療例数を示す。各図の中でマイナス数値は NNT を、プラス数値は NNH を指す。

2.5.8.1.3 その他の分析結果

その他の分析結果を以下に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

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

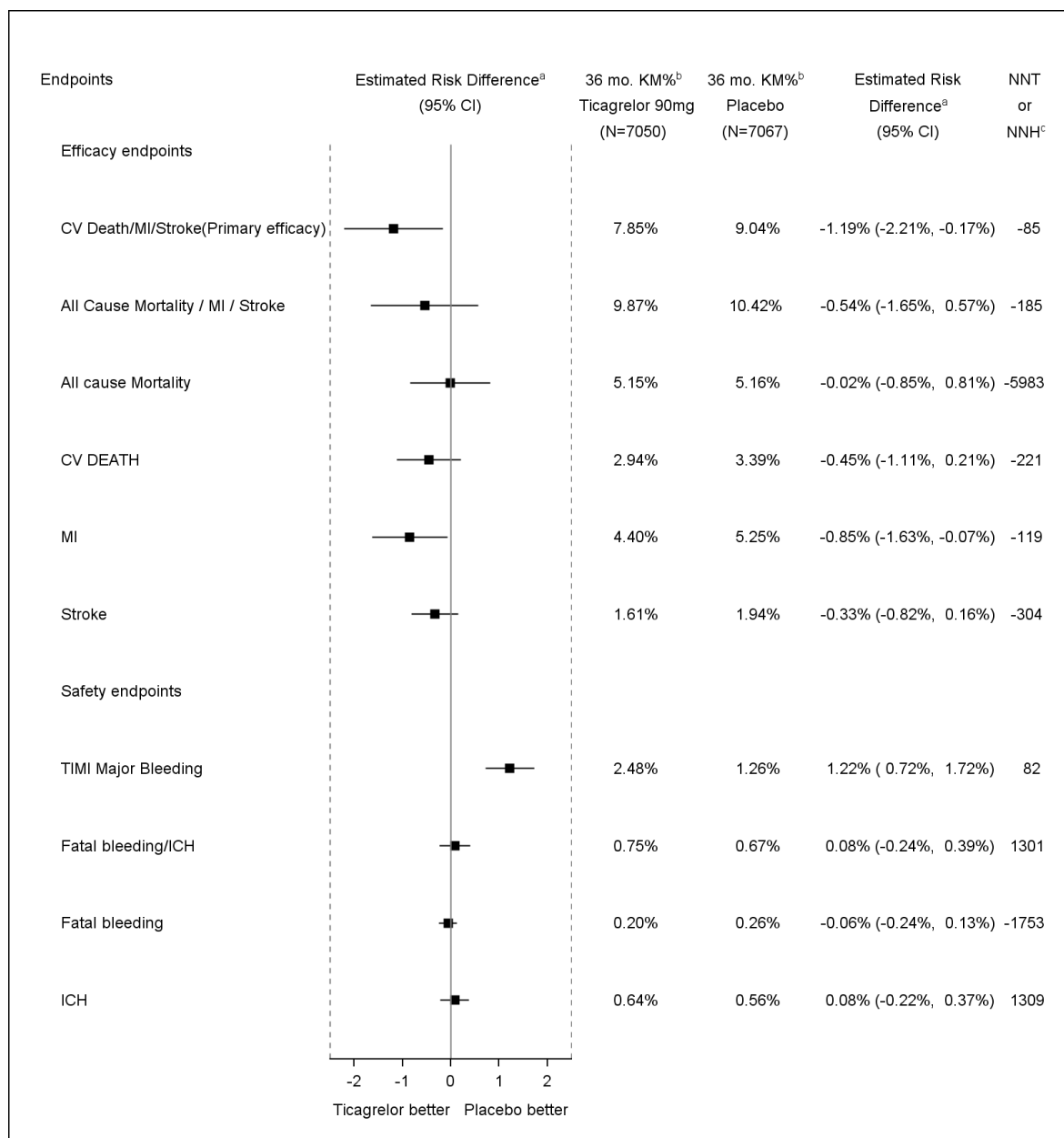


図 9 チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差 (PEGASUS 試験、最大解析対象集団)

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

2.5 臨床に関する概括評価
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

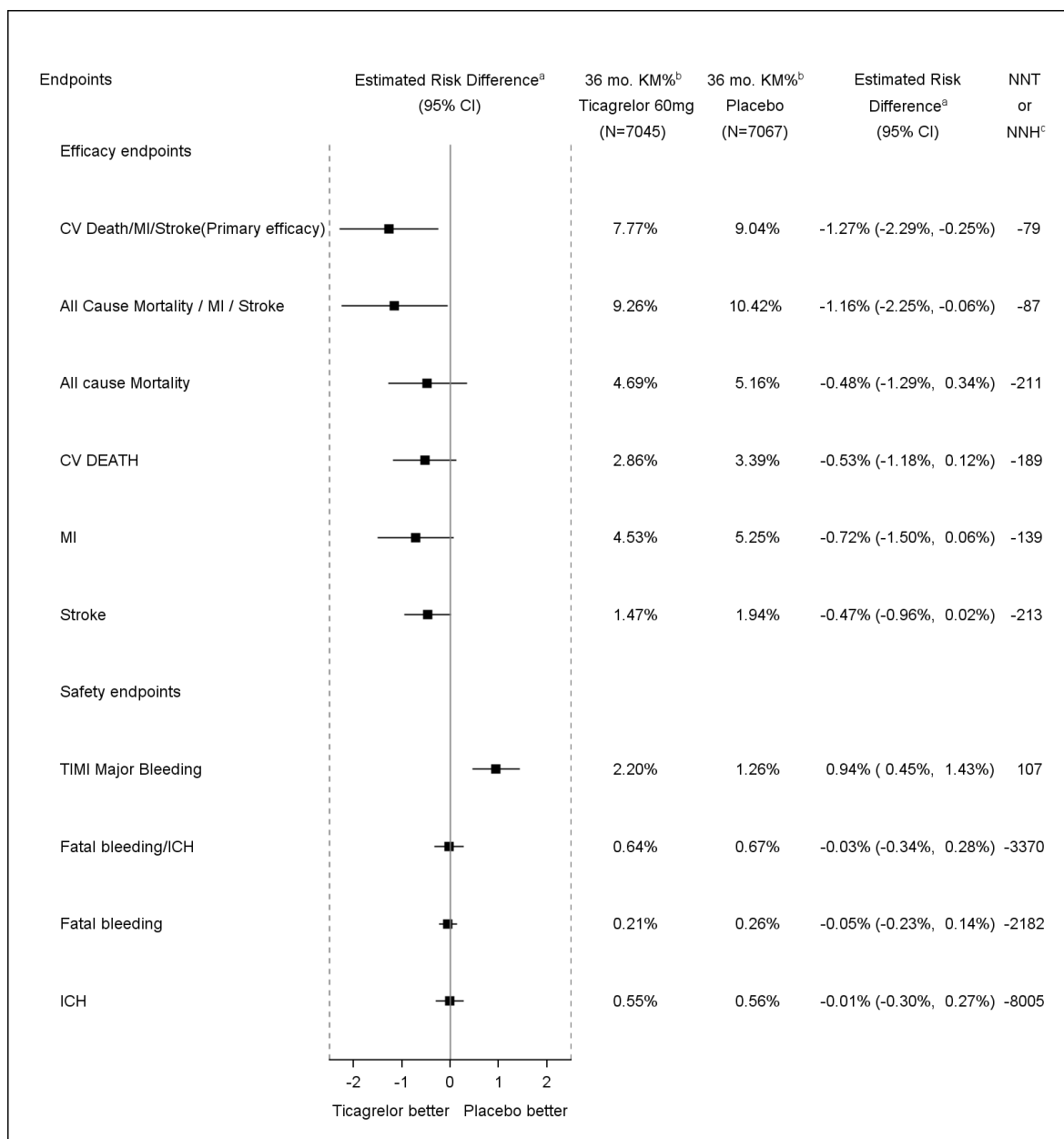


図 10 チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差 (PEGASUS 試験、最大解析対象集団)

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

2.5 臨床に関する概括評価

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

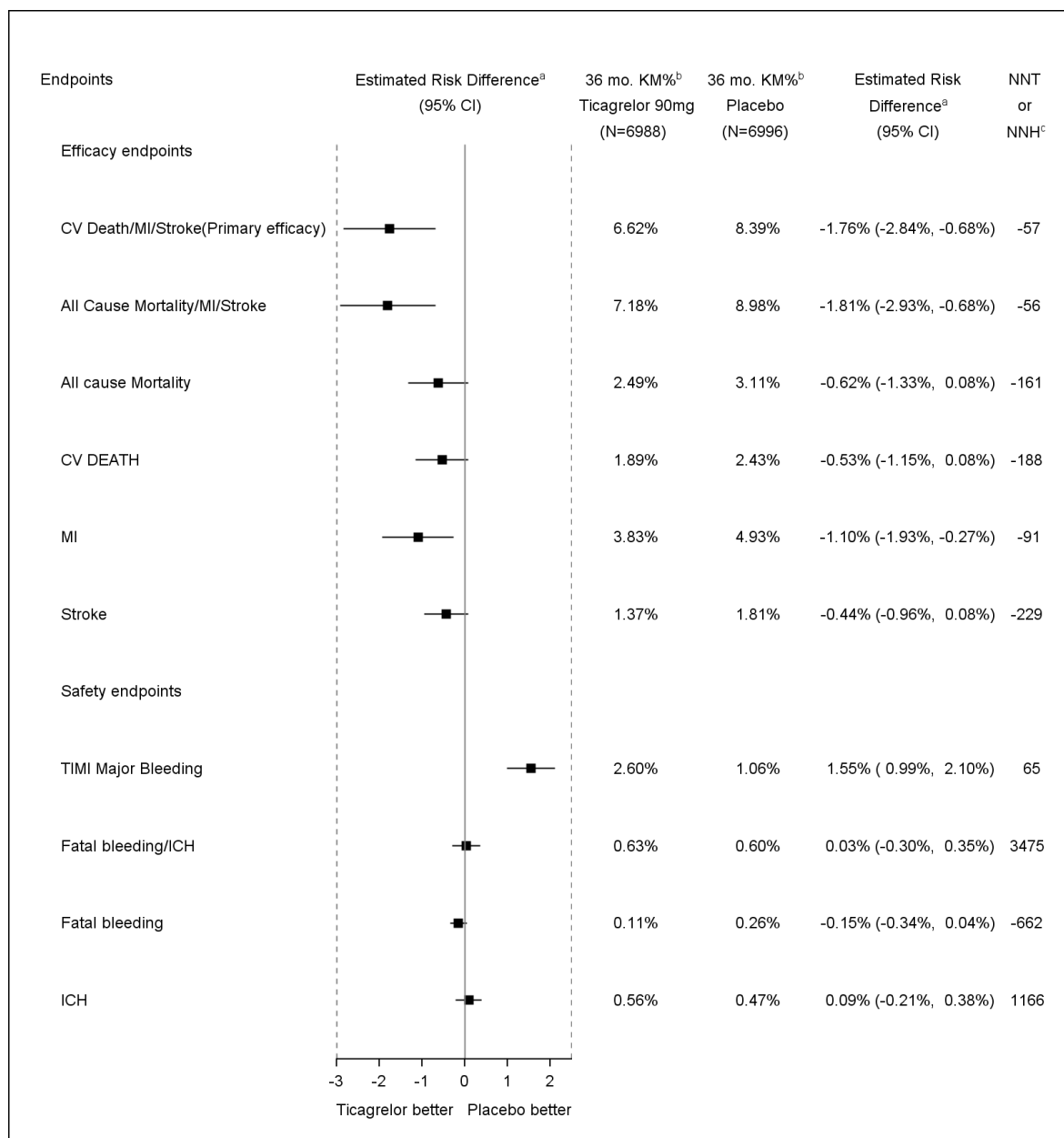


図 11 チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差 (PEGASUS 試験、安全性解析対象集団、治療期間中)

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

2.5 臨床に関する概括評価

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

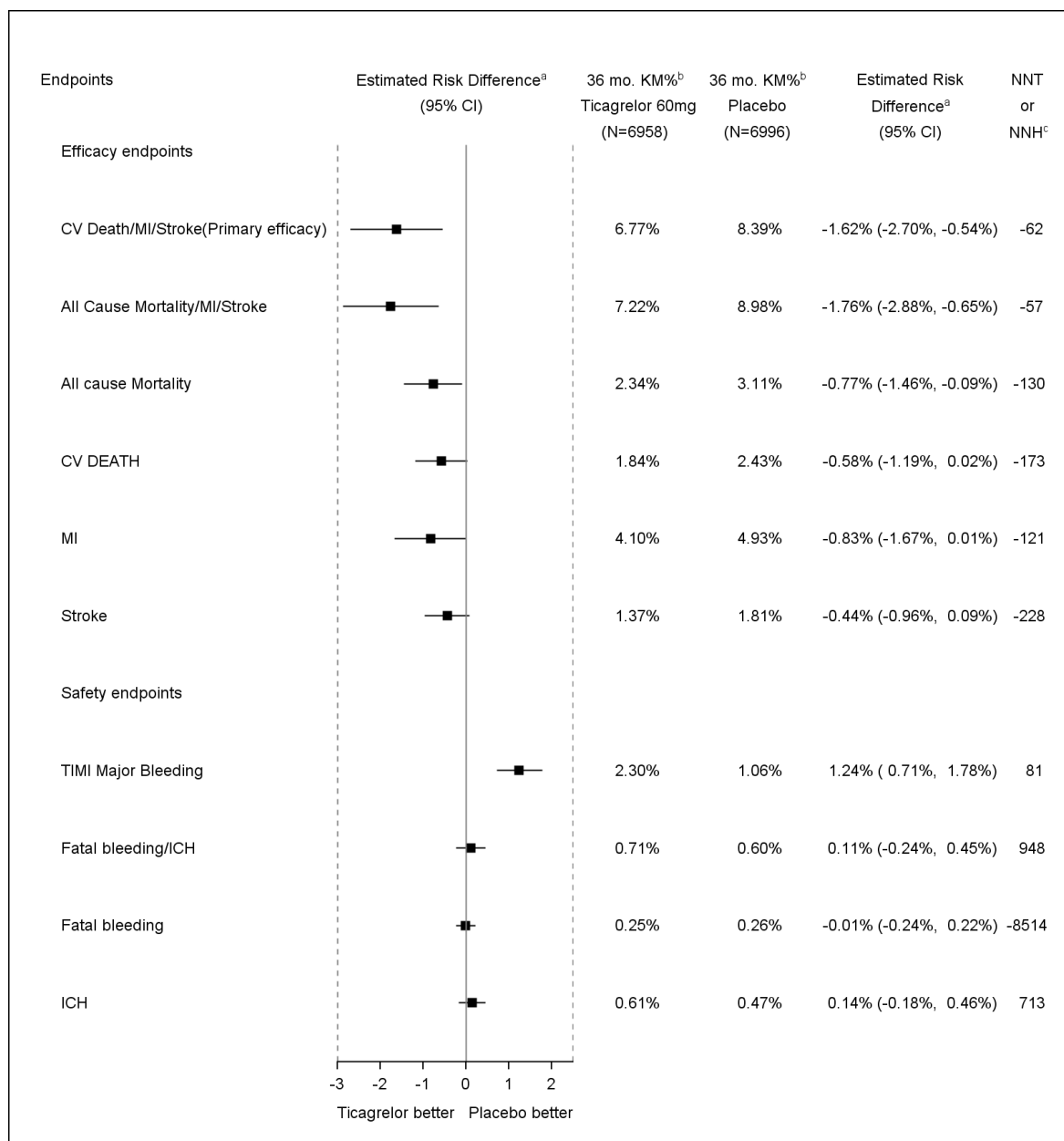


図 12 チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差 (PEGASUS 試験、安全性解析対象集団、治療期間中)

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

2.5 臨床に関する概括評価

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

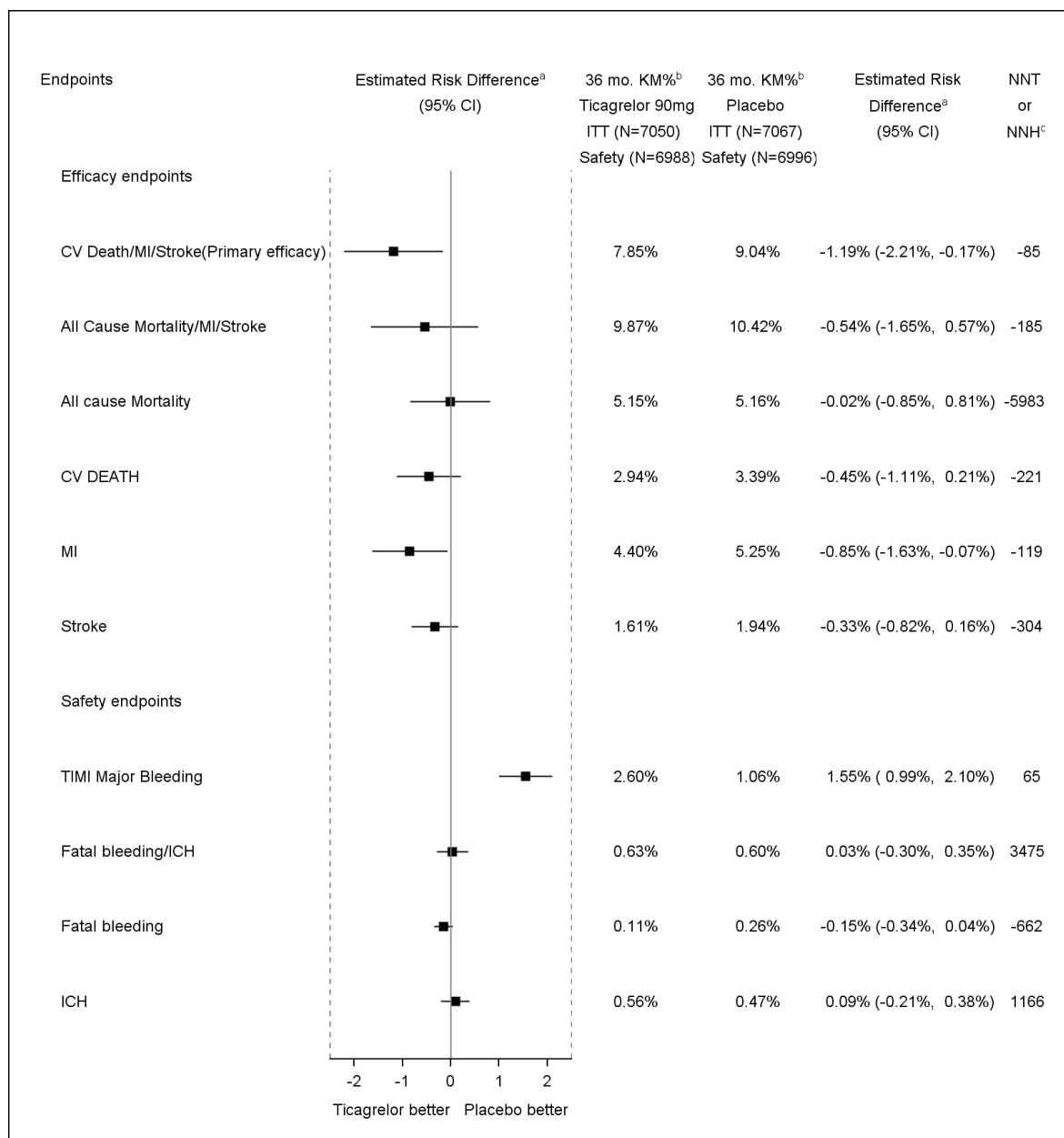


図 13 チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団〔有効性評価項目〕及び安全性解析対象集団、治療期間中〔安全性評価項目〕）

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

2.5 臨床に関する概括評価

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

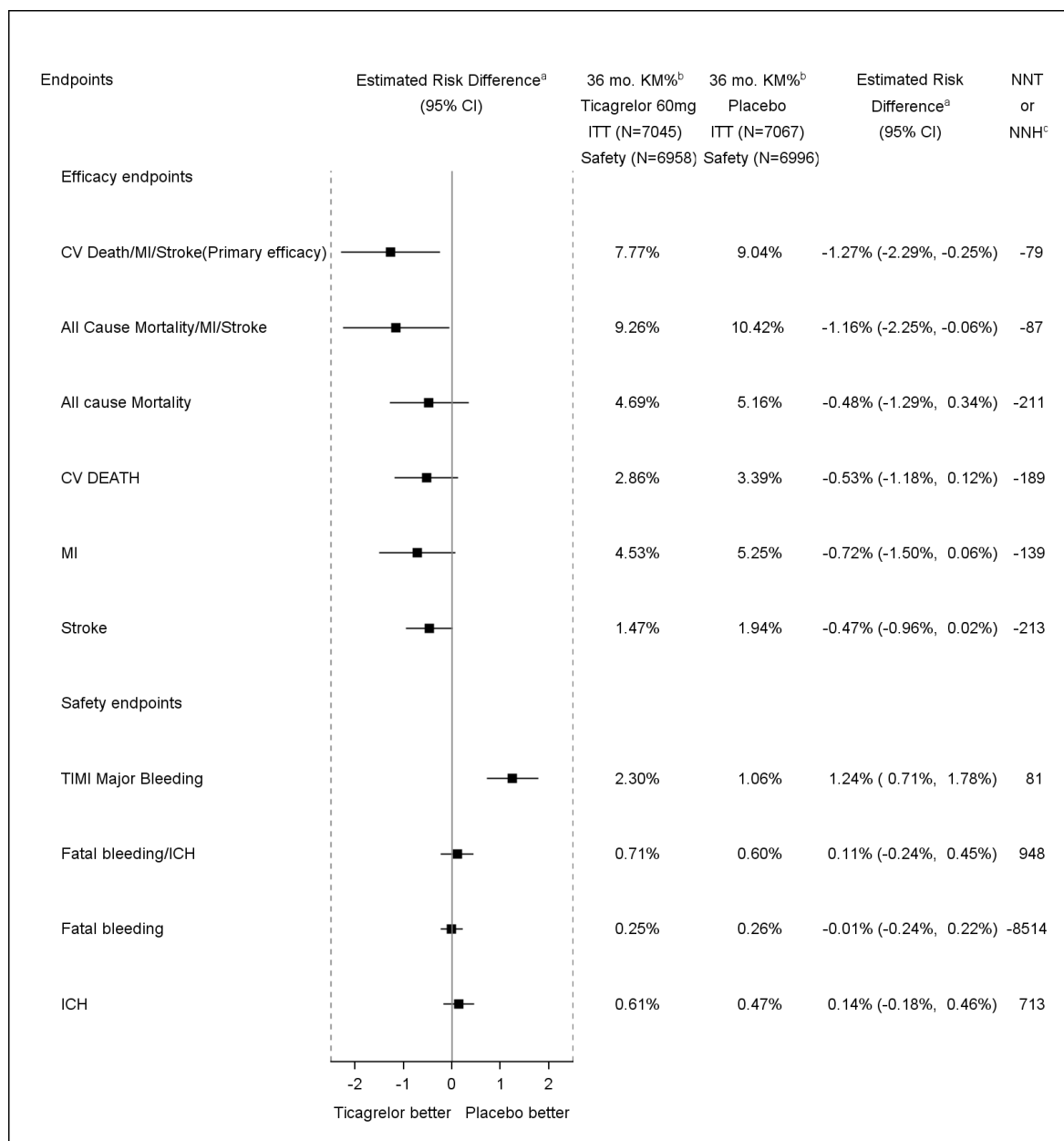


図 14 チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団〔有効性評価項目〕及び安全性解析対象集団、治療期間中〔安全性評価項目〕）

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

2.5 臨床に関する概括評価

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

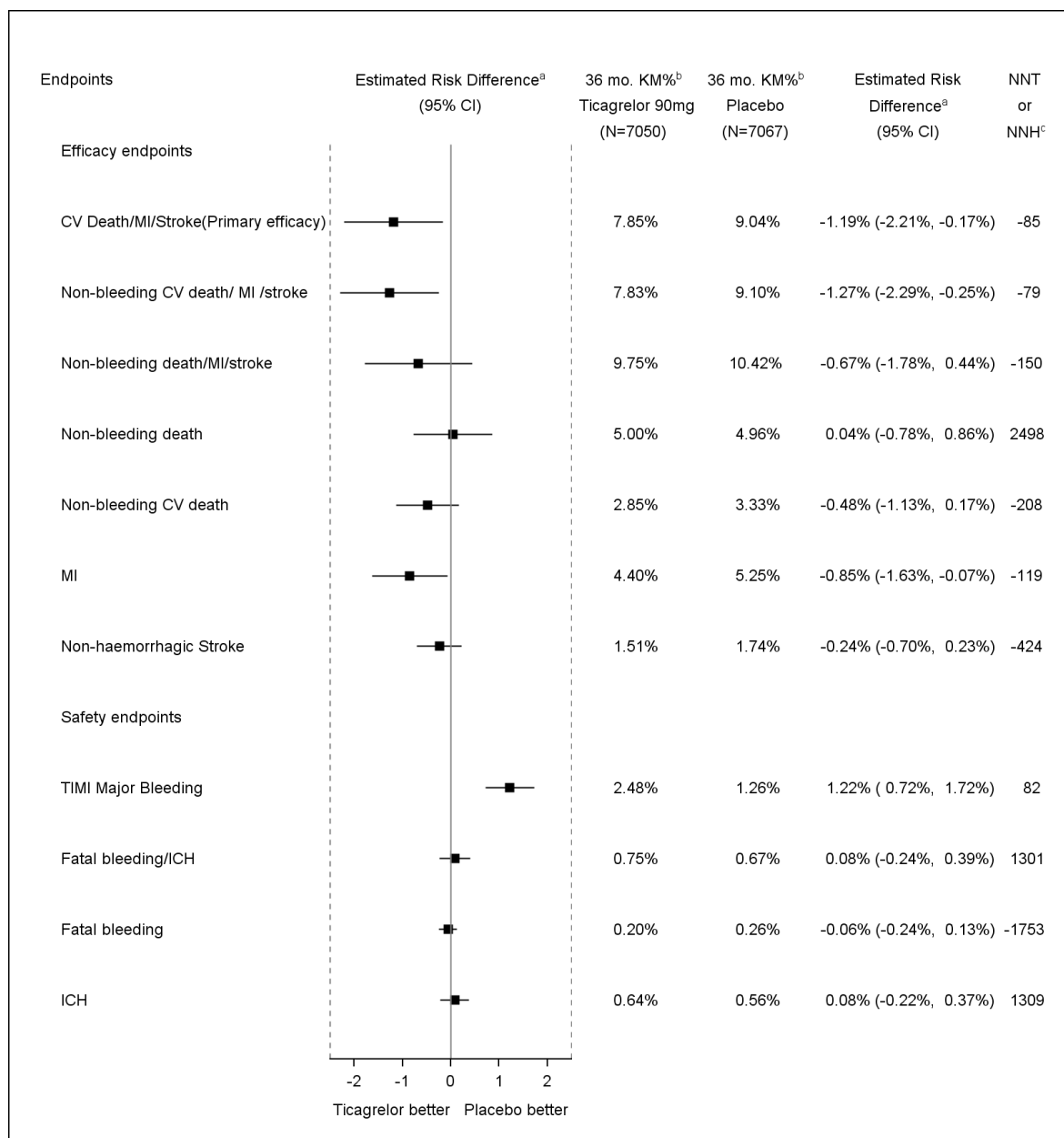


図 15 チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の感度分析による有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

2.5 臨床に関する概括評価
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

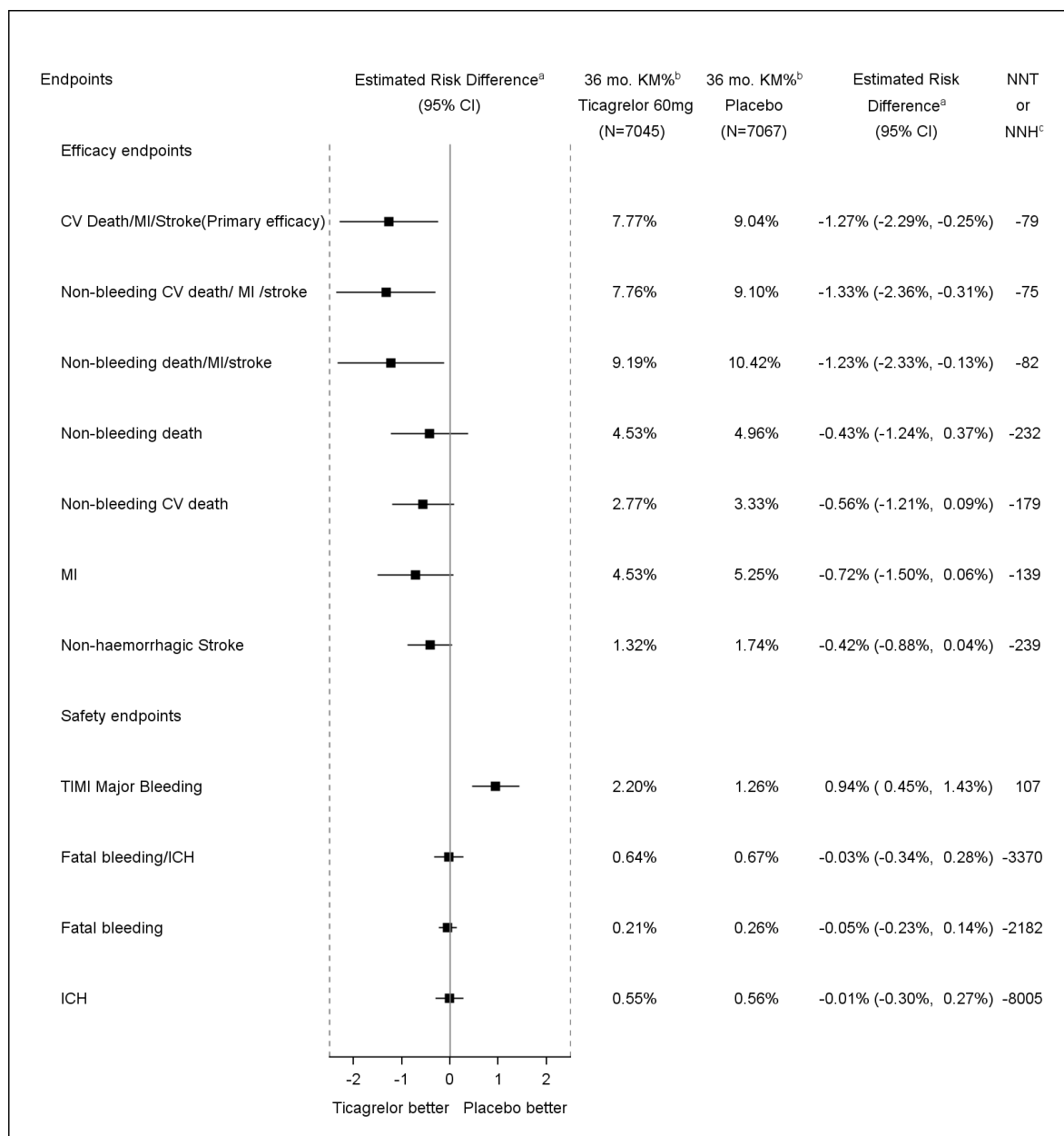


図 16 チカグレロル 60 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の感度分析による有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差 (PEGASUS 試験、最大解析対象集団)

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

2.5 臨床に関する概括評価
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

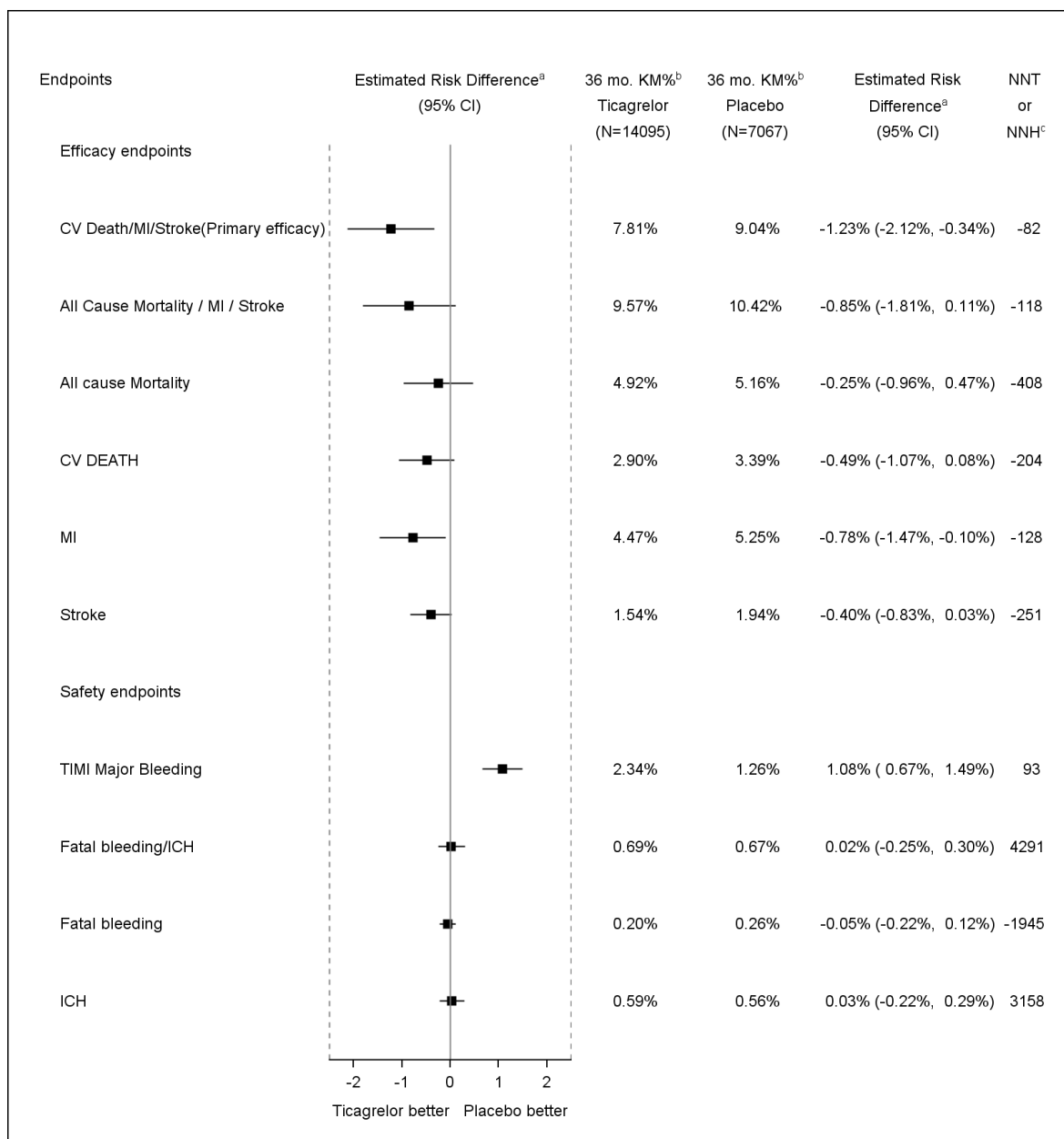


図 17 チカグレロル（90 mg 及び 60 mg の統合）を 1 日 2 回 36 カ月間投与した時の有効性及び安全性評価項目のプラセボとのリスク差（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）

a Estimated Risk Difference 及び 95%CI は 36 カ月時点における KM%の群間差及びその標準誤差から算出

b 36 カ月時点の KM%

c マイナスの数値は NNT、プラスの数値は NNH に該当

CI : 信頼区間、CV : 心血管、ICH : 頭蓋内出血、KM : Kaplan-Meier、MI : 心筋梗塞、NNH : number needed to harm、NNT : number needed to treat

表 14 ベネフィット評価項目の解析（PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕）

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 7050 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 7045 例	プラセボ 7067 例
非出血性心血管死/ 心筋梗塞/脳卒中	イベント発生例数	493 (7.0%)	487 (6.9%)	580 (8.2%)
	KM%	7.8%	7.8%	9.1%
	HR (95%CI)	0.85 (0.75, 0.95)	0.84 (0.74, 0.94)	
非出血性死/心筋梗 塞/脳卒中	イベント発生例数	616 (8.7%)	575 (8.2%)	671 (9.5%)
	KM%	9.8%	9.2%	10.4%
	HR (95%CI)	0.91 (0.82, 1.02)	0.85 (0.76, 0.95)	
非出血性死	イベント発生例数	313 (4.4%)	276 (3.9%)	311 (4.4%)
	KM%	5.0%	4.5%	5.0%
	HR (95%CI)	1.01 (0.86, 1.18)	0.89 (0.76, 1.04)	
非出血性心血管死	イベント発生例数	178 (2.5%)	168 (2.4%)	205 (2.9%)
	KM%	2.8%	2.8%	3.3%
	HR (95%CI)	0.87 (0.71, 1.06)	0.82 (0.67, 1.01)	
非出血性脳卒中	イベント発生例数	94 (1.3%)	81 (1.1%)	109 (1.5%)
	KM%	1.5%	1.3%	1.7%
	HR (95%CI)	0.86 (0.65, 1.14)	0.74 (0.56, 0.99)	

ハザード比は Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較に基づく

KM%は 36 カ月時点の値として算出

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intention-to-treat、KM：Kaplan-Meier

表 15 リスク評価項目の解析（PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕）

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 7050 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 7045 例	プラセボ 7067 例
TIMI Major bleeding	イベント発生例数	159 (2.3%)	138 (2.0%)	78 (1.1%)
	KM%	2.5%	2.2%	1.3%
	HR (95%CI)	2.05 (1.57, 2.69)	1.78 (1.35, 2.35)	
致死的な出血/頭蓋 内出血	イベント発生例数	48 (0.7%)	41 (0.6%)	40 (0.6%)
	KM%	0.7%	0.6%	0.7%
	HR (95%CI)	1.20 (0.79, 1.83)	1.03 (0.66, 1.59)	
致死的な出血	イベント発生例数	13 (0.2%)	13 (0.2%)	15 (0.2%)
	KM%	0.2%	0.2%	0.3%
	HR (95%CI)	0.86 (0.41, 1.82)	0.87 (0.41, 1.82)	
頭蓋内出血	イベント発生例数	41 (0.6%)	35 (0.5%)	33 (0.5%)
	KM%	0.6%	0.5%	0.6%
	HR (95%CI)	1.25 (0.79, 1.97)	1.06 (0.66, 1.71)	

ハザード比は Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較に基づく

KM%は 36 カ月時点の値として算出

2.5 臨床に関する概括評価

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

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intention-to-treat、KM：Kaplan-Meier

表 16 ベネフィット評価項目の解析（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療期間中）

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 6988 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 6958 例	プラセボ 6996 例
心血管死/心筋梗塞/ 脳卒中	イベント発生例数	322 (4.6%)	337 (4.8%)	465 (6.6%)
	KM%	6.6%	6.8%	8.4%
	HR (95%CI)	0.79 (0.68, 0.91)	0.78 (0.68, 0.90)	
死亡（死因を問わ ない）/心筋梗塞/脳 卒中	イベント発生例数	348 (5.0%)	363 (5.2%)	495 (7.1%)
	KM%	7.2%	7.2%	9.0%
	HR (95%CI)	0.80 (0.70, 0.92)	0.79 (0.69, 0.91)	
死亡（死因を問わ ない）	イベント発生例数	115 (1.6%)	115 (1.7%)	162 (2.3%)
	KM%	2.5%	2.3%	3.1%
	HR (95%CI)	0.81 (0.64, 1.03)	0.77 (0.61, 0.98)	
心血管死	イベント発生例数	88 (1.3%)	88 (1.3%)	129 (1.8%)
	KM%	1.9%	1.8%	2.4%
	HR (95%CI)	0.78 (0.60, 1.03)	0.74 (0.57, 0.97)	
心筋梗塞	イベント発生例数	188 (2.7%)	206 (3.0%)	274 (3.9%)
	KM%	3.8%	4.1%	4.9%
	HR (95%CI)	0.78 (0.65, 0.94)	0.81 (0.68, 0.97)	
脳卒中	イベント発生例数	99 (1.4%)	90 (1.3%)	120 (1.7%)
	KM%	1.6%	1.5%	1.9%
	HR (95%CI)	0.82 (0.63, 1.07)	0.75 (0.57, 0.98)	

ハザード比は Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較に基づく

KM%は 36 カ月時点の値として算出

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

表 17 リスク評価項目の解析（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療期間中）

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 6988 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 6958 例	プラセボ 6996 例
TIMI Major bleeding	イベント発生例数	127 (1.8%)	115 (1.7%)	54 (0.8%)
	KM%	2.6%	2.3%	1.1%
	HR (95%CI)	2.69 (1.96, 3.70)	2.32 (1.68, 3.21)	
致死的な出血/頭蓋 内出血	イベント発生例数	32 (0.5%)	33 (0.5%)	30 (0.4%)
	KM%	0.6%	0.7%	0.6%
	HR (95%CI)	1.22 (0.74, 2.01)	1.20 (0.73, 1.97)	

2.5 臨床に関する概括評価

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 17 リスク評価項目の解析（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療期間中）

		全集団	チカグレロル	チカグレロル	プラセボ
		チカグレロル	チカグレロル	チカグレロル	チカグレロル
		90 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 2 回
		6988 例	6958 例	6958 例	6996 例
致死的な出血	イベント発生例数	6 (0.1%)	11 (0.2%)	11 (0.2%)	12 (0.2%)
	KM%	0.1%	0.3%	0.3%	0.3%
	HR (95%CI)	0.58 (0.22, 1.54)	1.00 (0.44, 2.27)	1.00 (0.44, 2.27)	1.00 (0.44, 2.27)
頭蓋内出血	イベント発生例数	29 (0.4%)	28 (0.4%)	28 (0.4%)	23 (0.3%)
	KM%	0.6%	0.6%	0.6%	0.5%
	HR (95%CI)	1.44 (0.83, 2.49)	1.33 (0.77, 2.31)	1.33 (0.77, 2.31)	1.33 (0.77, 2.31)

ハザード比は Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較に基づく

KM%は 36 カ月時点の値として算出

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

2.5.8.2 ベースラインでの併用薬による部分集団解析

事後的に実施したベースラインでの併用薬別の探索的な解析を図 18（主要評価エンドポイント）及び図 19（TIMI の定義による Major bleeding）に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

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

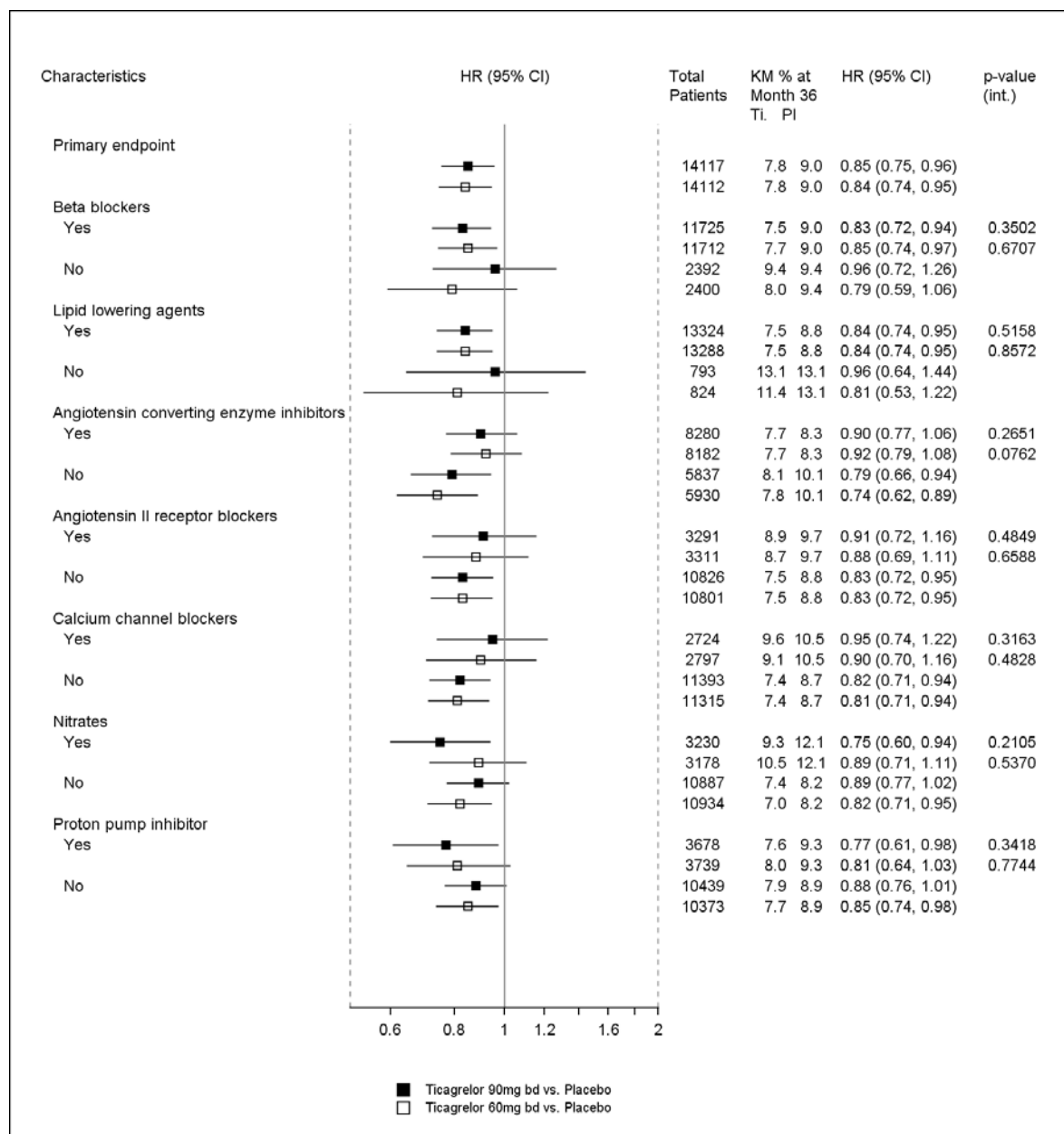


図 18 ベースラインの併用薬別の主要評価エンドポイントのハザード比（PEGASUS 試験、最大解析対象集団）

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier、Pl：プラセボ、Ti：チカグレロル

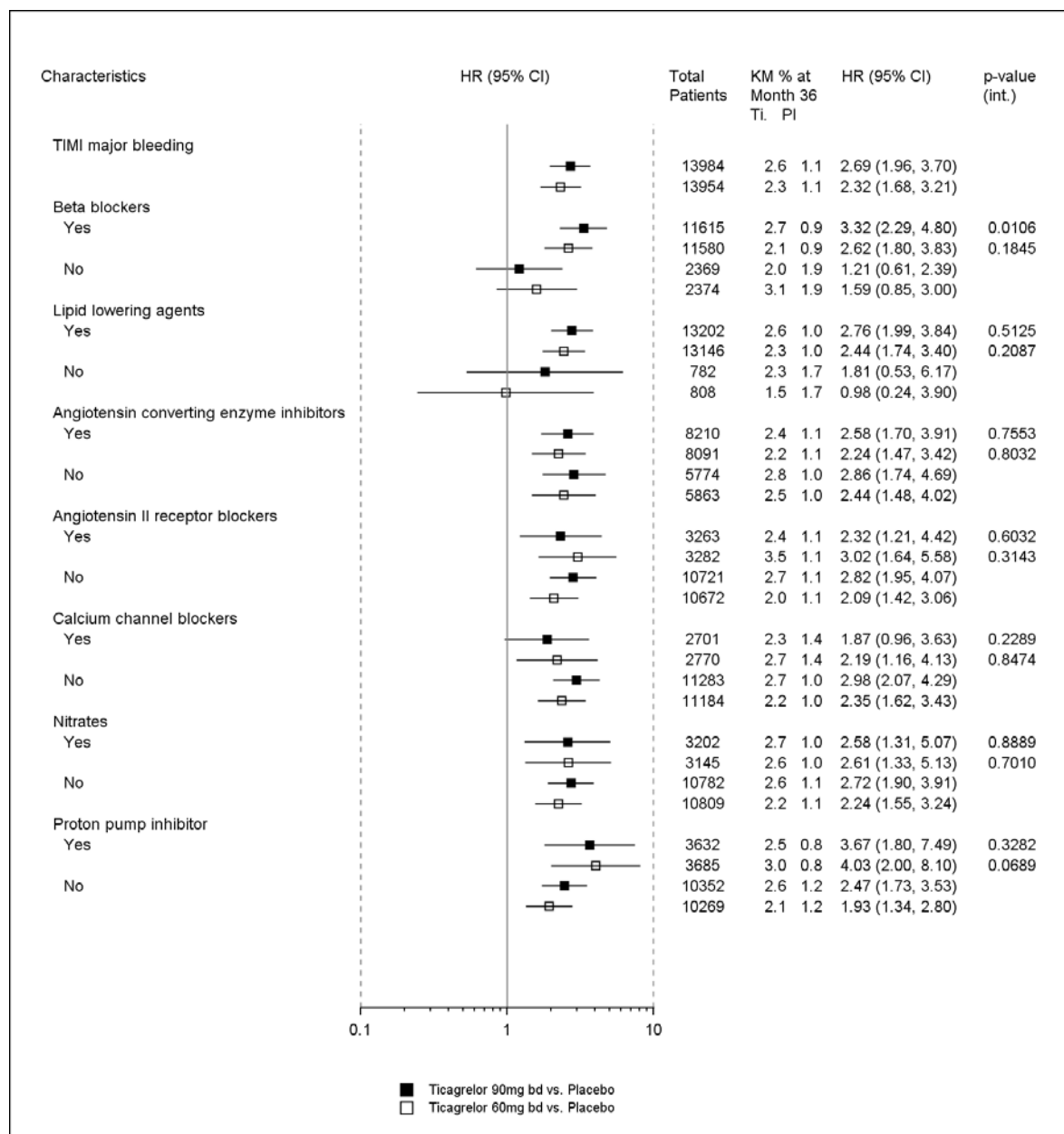


図 19 ベースラインの併用薬別の TIMI の定義による Major bleeding のハザード比 (PEGASUS 試験、安全性解析対象集団)

CI : 信頼区間、HR : ハザード比、KM : Kaplan-Meier、PI : プラセボ、Ti : チカグレロル

2.5.8.3 チカグレロル 90 mg 群と 60 mg 群の探索的比較解析

チカグレロル 90 mg 群と 60 mg 群との比較を探索的に実施した。その有効性に関する結果を表 18、表 19及び表 20に、TIMI の定義による Major bleeding に関する結果を表 21及び表 22に示した。

表 18 チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 - 有効性主要評価項目（PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕）

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 7050 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 7045 例	プラセボ 7067 例
主要複合エンドポイント （心血管死、心筋梗塞、 脳卒中）	イベント発生例数	493 (7.0%)	487 (6.9%)	578 (8.2%)
	KM%	7.8%	7.8%	9.0%
	HR (95%CI)	1.01 (0.89, 1.15)		
	p 値	0.8357		
心血管死	イベント発生例数	182 (2.6%)	174 (2.5%)	210 (3.0%)
	KM%	2.9%	2.9%	3.4%
	HR (95%CI)	1.04 (0.85, 1.29)		
	p 値	0.6809		
心筋梗塞	イベント発生例数	275 (3.9%)	285 (4.0%)	338 (4.8%)
	KM%	4.4%	4.5%	5.2%
	HR (95%CI)	0.97 (0.82, 1.14)		
	p 値	0.6763		
脳卒中	イベント発生例数	100 (1.4%)	91 (1.3%)	122 (1.7%)
	KM%	1.6%	1.5%	1.9%
	HR (95%CI)	1.10 (0.83, 1.46)		
	p 値	0.5150		

ハザード比及び p 値は Cox 比例ハザードモデルによるチカグレロル 60 mg 群対 90 mg 群の比較に基づく

KM%は 36 カ月時点の値として算出

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intention-to-treat、KM：Kaplan-Meier

表 19 チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 - 主要、副次的及び探索的有効性評価項目（PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕）

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 7050 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 7045 例	プラセボ 7067 例
主要複合エンドポイント （心血管死、心筋梗塞、 脳卒中）	イベント発生例数	493 (7.0%)	487 (6.9%)	578 (8.2%)
	KM%	7.8%	7.8%	9.0%
	HR (95%CI)	1.01 (0.89, 1.15)		
	p 値	0.8357		
心血管死	イベント発生例数	182 (2.6%)	174 (2.5%)	210 (3.0%)
	KM%	2.9%	2.9%	3.4%
	HR (95%CI)	1.04 (0.85, 1.29)		
	p 値	0.6809		

表 19 チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 - 主要、副次的及び探索的有効性評価項目 (PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕)

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 7050 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 7045 例	プラセボ 7067 例
死亡 (死因を問わない)	イベント発生例数	326 (4.6%)	289 (4.1%)	326 (4.6%)
	KM%	5.1%	4.7%	5.2%
	HR (95%CI)	1.13 (0.96, 1.32)		
	p 値	0.1394		
複合エンドポイント (心 血管死、心筋梗塞、緊急 冠動脈血行再建)	イベント発生例数	563 (8.0%)	542 (7.7%)	644 (9.1%)
	KM%	8.9%	8.5%	10.0%
	HR (95%CI)	1.04 (0.92, 1.17)		
	p 値	0.5092		
複合エンドポイント (心 血管死又は心/脳血管動脈 血栓症による入院)	イベント発生例数	476 (6.8%)	471 (6.7%)	556 (7.9%)
	KM%	7.6%	7.4%	8.6%
	HR (95%CI)	1.01 (0.89, 1.15)		
	p 値	0.8460		
複合エンドポイント (冠 動脈性心疾患死、心筋梗 塞、脳卒中)	イベント発生例数	438 (6.2%)	445 (6.3%)	535 (7.6%)
	KM%	7.0%	7.1%	8.3%
	HR (95%CI)	0.99 (0.86, 1.12)		
	p 値	0.8290		
冠動脈ステント血栓症	イベント発生例数	32 (0.5%)	41 (0.6%)	50 (0.7%)
	KM%	0.6%	0.8%	0.9%
	HR (95%CI)	0.79 (0.50, 1.25)		
	p 値	0.3088		

ハザード比及び p 値は Cox 比例ハザードモデルによるチカグレロル 60 mg 群対 90 mg 群の比較に基づく

KM%は 36 カ月時点の値として算出

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intention-to-treat、KM：Kaplan-Meier

表 20 チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 - 死亡 (死因を問わない)、心筋梗塞及び脳卒中による複合エンドポイント (PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕)

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 7050 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 7045 例	プラセボ 7067 例
複合エンドポイント (全 死亡〔死因を問わな い〕、心筋梗塞、脳卒 中)	イベント発生例数	623 (8.8%)	580 (8.2%)	673 (9.5%)
	KM%	9.9%	9.3%	10.4%
	HR (95%CI)	1.08 (0.96, 1.20)		
	p 値	0.2088		

ハザード比及び p 値は Cox 比例ハザードモデルによるチカグレロル 60 mg 群対 90 mg 群の比較に基づく

KM%は 36 カ月時点の値として算出

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intention-to-treat、KM：Kaplan-Meier

表 21 安全性解析対象集団の治療期間中におけるチカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 – TIMI の定義による Major bleeding 及び Major/Minor bleeding (PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療期間中)

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 6988 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 6958 例	プラセボ 6996 例
TIMI の定義による Major bleeding	イベント発生例数	127 (1.8%)	115 (1.7%)	54 (0.8%)
	KM%	2.6%	2.3%	1.1%
	HR (95%CI)	1.16 (0.90, 1.49)		
	p 値	0.2508		
致死的な出血	イベント発生例数	6 (0.1%)	11 (0.2%)	12 (0.2%)
	KM%	0.1%	0.3%	0.3%
	HR (95%CI)	0.58 (0.21, 1.56)		
	p 値	0.2795		
頭蓋内出血	イベント発生例数	29 (0.4%)	28 (0.4%)	23 (0.3%)
	KM%	0.6%	0.6%	0.5%
	HR (95%CI)	1.09 (0.65, 1.84)		
	p 値	0.7405		
その他の Major bleeding	イベント発生例数	95 (1.4%)	83 (1.2%)	25 (0.4%)
	KM%	2.0%	1.6%	0.5%
	HR (95%CI)	1.20 (0.89, 1.61)		
	p 値	0.2262		
自然発症的な出血	イベント発生例数	88 (1.3%)	83 (1.2%)	34 (0.5%)
	KM%	1.8%	1.7%	0.7%
	HR (95%CI)	1.11 (0.82, 1.50)		
	p 値	0.4853		
処置に関連した出血	イベント発生例数	16 (0.2%)	14 (0.2%)	11 (0.2%)
	KM%	0.3%	0.3%	0.2%
	HR (95%CI)	1.20 (0.58, 2.45)		
	p 値	0.6239		
外傷性の出血	イベント発生例数	23 (0.3%)	17 (0.2%)	9 (0.1%)
	KM%	0.5%	0.4%	0.2%
	HR (95%CI)	1.42 (0.76, 2.67)		
	p 値	0.2693		
TIMI の定義による Major/Minor bleeding	イベント発生例数	192 (2.7%)	168 (2.4%)	72 (1.0%)
	KM%	3.9%	3.4%	1.4%
	HR (95%CI)	1.20 (0.98, 1.48)		
	p 値	0.0847		

表 21 安全性解析対象集団の治療期間中におけるチカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 – TIMI の定義による Major bleeding 及び Major/Minor bleeding (PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療期間中)

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 6988 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 6958 例	プラセボ 6996 例
自然発症的な出血	イベント発生例数	140 (2.0%)	121 (1.7%)	47 (0.7%)
	KM%	2.8%	2.4%	0.9%
	HR (95%CI)	1.21 (0.95, 1.55)		
	p 値	0.1183		
処置に関連した出血	イベント発生例数	26 (0.4%)	22 (0.3%)	15 (0.2%)
	KM%	0.5%	0.5%	0.3%
	HR (95%CI)	1.24 (0.70, 2.19)		
	p 値	0.4588		
外傷性の出血	イベント発生例数	27 (0.4%)	24 (0.3%)	10 (0.1%)
	KM%	0.5%	0.5%	0.2%
	HR (95%CI)	1.18 (0.68, 2.05)		
	p 値	0.5502		

ハザード比及び p 値は Cox 比例ハザードモデルによるチカグレロル 60 mg 群対 90 mg 群の比較に基づく

KM%は 36 カ月時点の値として算出

各出血例は、自然発症的な出血、処置に関連した出血、又は外傷性の出血に分類された

CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

表 22 チカグレロル 90 mg と 60 mg の比較 – TIMI 及び PLATO の定義による Major bleeding 及び Major/Minor bleeding (PEGASUS 試験：ITT〔最大解析対象集団〕)

		全集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 7050 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 7045 例	プラセボ 7067 例
TIMI の定義による Major bleeding	イベント発生例数	159 (2.3%)	138 (2.0%)	78 (1.1%)
	KM%	2.5%	2.2%	1.3%
	HR (95%CI)	1.15 (0.92, 1.45)		
	p 値	0.2205		
TIMI の定義による Major/Minor bleeding	イベント発生例数	226 (3.2%)	201 (2.9%)	106 (1.5%)
	KM%	3.5%	3.2%	1.7%
	HR (95%CI)	1.13 (0.93, 1.36)		
	p 値	0.2185		
PLATO の定義による Major bleeding	イベント発生例数	238 (3.4%)	206 (2.9%)	107 (1.5%)
	KM%	3.7%	3.3%	1.7%
	HR (95%CI)	1.16 (0.96, 1.40)		
	p 値	0.1222		

2.5 臨床に関する概括評価

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

ハザード比及び p 値は Cox 比例ハザードモデルによるチカグレロル 60 mg 群対 90 mg 群の比較に基づく
KM%は 36 カ月時点の値として算出

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intention-to-treat、KM：Kaplan-Meier