2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ブリリンタ®錠 60 mg/90 mg

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

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.7.1.1 背景及び概観 7
2.7.1.1.1 緒言 7
2.7.1.1.2 チカグレロル即放錠の *in vitro* 試験 8
2.7.1.1.3 チカグレロル生物薬剤学試験 11
2.7.1.1.4 分析法 13
2.7.1.1.4.1 チカグレロル及び代謝物の分析法 13
2.7.1.2 個々の試験の概要 15
2.7.1.2.1 生物薬剤学試験の一覧 15
2.7.1.2.2 個々の試験の概略 15
2.7.1.2.2.1 試験 D5130C00019（相対バイオアベイラビリティ試験） 15
2.7.1.2.2.2 試験 D5130C00031（[redacted]／[redacted]錠剤の生物学的同等性試験） 16
2.7.1.2.2.3 試験 D5130C00047（施設間生物学的同等性試験） 16
2.7.1.2.2.4 試験 SC-532-5238（消化管局所吸収試験） 16
2.7.1.2.2.5 試験 D5130C00038（絶対バイオアベイラビリティ試験） 17
2.7.1.2.2.6 試験 D5130C00055（識別的生物学的同等性試験） 18
2.7.1.2.2.7 試験 D5130C00033（食事の影響試験） 18
2.7.1.2.2.8 試験 D5130C00020（クロピドグレルの生物学的同等性試験） 19
2.7.1.3 試験間を通した考察 20
2.7.1.4 付録 26
2.7.1.4.1 チカグレロルの生物薬剤学試験の概要表 27
2.7.1.4.2 チカグレロルの開発で使用した分析法 35

表目次

表 1 臨床試験に使用したチカグレロル製剤の一覧 8
表 2 相対バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験で使用された主要な錠剤のロットにおける溶出試験結果 [a] 10
表 3 生物薬剤学試験 12
表 4 LC-MS 法を用いたヒト生体試料中のチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の分析法 14

表 5　チカグレロル即放錠を単回投与したときのチカグレロルの AUC 及び C_{max} 22
表 6　試験 D5130C00055 において評価された錠剤ロットの溶出試験結果 24
表 7　食後及び空腹時にチカグレロル 90 mg 即放錠 3 錠を投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの統計解析結果（試験 D5130C00033） 25
表 8　チカグレロル生物薬剤学試験の詳細 28
表 9　ヒト試料中におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の再現性 36
表 10　チカグレロルの試験で使用された他の薬物の分析法 37

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
ADP	Adenosine diphosphate　アデノシン二リン酸
AE	Adverse event　有害事象
AR-C124910XX	Active metabolite of ticagrelor　チカグレロルの活性を保持する代謝物
AR-C126532XX	Former name for ticagrelor　チカグレロルの治験薬コード
AR-C133913XX	Inactive metabolite of ticagrelor　チカグレロルの不活性代謝物
AUC	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity　時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the plasma concentration versus time curve during one dosing-interval　1 投与間隔内での血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,\tau}$	Area under the plasma concentration versus time curve at steady state during one dosing-interval　定常状態における 1 投与間隔内での血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect versus time curve　作用－時間曲線下面積
AZD6140	Former name for ticagrelor　チカグレロルの治験薬コード
bd	Twice-daily dosing　1 日 2 回投与
CI	Confidence interval　信頼区間
CL	Total body clearance　全身クリアランス
CL/F	Oral clearance　経口クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) plasma drug concentration after single dose administration 単回投与後の最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report　治験総括報告書
CTD	Common technical document　申請概要書
CV	Coefficient of variation　変動係数
[redacted]	[redacted]
DISPERSE	Phase IIa Study D5130C00008　前期第Ⅱ相試験 D5130C00008
DISPERSE2	Global Phase IIb Study D5130C00002　海外後期第Ⅱ相試験 D5130C00002
EU	European Union　欧州連合
製剤33＊	Proposed commercial tablet – 60 mg IR ticagrelor　チカグレロル 60 mg 即放錠（市販用製剤）
FDA	Food and Drug Administration　食品医薬品局
[redacted]	[redacted]
製剤1,2,3,4,5＊	Suspensions of ticagrelor used in early Phase I studies　チカグレロル懸濁液（初期の第 I 相試験で使用）
製剤6＊	Suspension of ticagrelor contained in an [redacted], used in study SC-532-5238 [redacted]に充填したチカグレロル懸濁液（試験 SC-532-5238 で使用）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

略語及び専門用語	用語の説明
製剤8＊	[redacted] tablet － 100 mg IR ticagrelor used in Phase I/IIa [redacted] チカグレロル 100 mg 即放錠（初期製剤）
製剤10＊	[redacted] (clopidogrel) 75 mg tablets　クロピドグレル錠 PLAVIX™（75 mg、[redacted]）の[redacted]
製剤13＊	[redacted] tablet – 100 mg IR ticagrelor, used in study D5130C00019 [redacted]チカグレロル 100 mg 即放錠（改良初期製剤、試験 D5130C00019 で使用）
製剤14＊	90 mg IR ticagrelor tablet used in global Phase IIb　チカグレロル 90 mg 即放錠（改良初期製剤）
製剤15＊	15 mg ticagrelor IV infusion – 150 mL of ticagrelor solution for infusion, 0.1 mg/mL as a 30-minute infusion with an infusion rate 300 mL/h, used in study D5130C00038　チカグレロル 0.1 mg/mL 静脈内投与液－150 mg を投与速度 300 mL/h で 30 分間かけてチカグレロル 15 mg 静脈内投与（試験 D5130C00038 で使用）
製剤16＊	Suspensions of ticagrelor used in study D5130C00013　チカグレロル懸濁液（試験 D5130C00013 で使用）
製剤17＊	[redacted] tablet – 90 mg IR ticagrelor, used in studies D5130C00031 and D5130C00033　チカグレロル 90 mg 即放錠（[redacted]錠；試験 D5130C00031 及び試験 D5130C00033 で使用）
製剤18＊	[redacted] tablet – 90 mg IR ticagrelor, used in studies D5130C00031 and D5130C00033　チカグレロル 90 mg 即放錠（[redacted]錠；試験 D5130C00031 及び試験 D5130C00033 で使用）
製剤22＊	Proposed commercial tablet – 90 mg IR ticagrelor, used in studies D5130C05262, D5130C00065, D5130C00027 and D5132C00001　チカグレロル 90 mg 即放錠（市販用製剤；PLATO 試験、アジア共同第Ⅱ相試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験で使用）
製剤27＊	90 mg IR [redacted] tablet, [redacted]Variants A or Variant B of 製剤22＊, used in study D5130C00055　[redacted]を用いた 90 mg [redacted]即放錠（製剤22＊ の[redacted]と[redacted]を変動させた錠剤 A 及び錠剤 B、試験 D5130C00055 で使用）
製剤26＊	90 mg IR [redacted] tablet, [redacted] Variant C of 製剤22＊, used in study D5130C00055　90 mg [redacted]即放錠（製剤22＊ の[redacted]と[redacted]を変動させた錠剤 C、試験 D5130C00055 で使用）
製剤28＊	Suspensions of ticagrelor used in study D5130C00055　チカグレロル懸濁液（試験 D5130C00055 で使用）
製剤30＊	45 mg IR ticagrelor corresponding to 製剤22＊, used in study D5130C00065 製剤22＊ に対応するチカグレロル 45 mg 即放錠（アジア共同第Ⅱ相試験で使用）
製剤32＊	60 mg [redacted] IR tablet, [redacted] (clinical study tablet formulation)　[redacted]を用いた[redacted]即放錠 60 mg（臨床試験用製剤）
GCP	Good clinical practice　医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GLSmean	Geometric least square mean　最小二乗幾何平均

＊新薬承認情報提供時に置換えた

略語及び専門用語	用語の説明
Gmean	Geometric mean　幾何平均
GMP	Good manufacturing practice　医薬品の製造及び品質管理に関する基準
ICH	International Conference on Harmonisation　日米欧医薬品規制調和国際会議
IPA	Inhibition of platelet aggregation　血小板凝集阻害（能）
%IPA	Percent inhibition of platelet aggregation　血小板凝集阻害率
$\%IPA_{max}$	Percent individual peak inhibition of platelet aggregation　最大血小板凝集阻害率
IR	Immediate release　即放
IV	Intravenous　静脈内
LC-MS	Liquid chromatography and mass spectrometry　液体クロマトグラフィー／質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification　定量下限
MS	Mass spectrometry　質量分析法
NA	Not applicable　該当なし
od	Once-daily dosing　1 日 1 回投与
PD	Pharmacodynamic　薬力学
PEGASUS	国際共同第Ⅲ相試験 D5132C00001
PK	Pharmacokinetic　薬物動態学
PLATO	Phase III Study D5130C05262　海外第Ⅲ相試験 D5130C05262
RPC	Residual platelet count　残存血小板数
SDS	Sodium dodecyl sulphate　ラウリル硫酸ナトリウム
SWE	Sweden　スウェーデン
$t_{½}$	Half-life　半減期
t_{max}	Time to reach peak or maximum concentration or maximum response following drug administration　投与後最高血漿中濃度或いは最高作用に到達した時間
UK	United Kingdom　英国
ULOQ	Upper limit of quantification　定量上限
USA	United States of America　米国
USP	United States Pharmacopeia　米国薬局方
V_{ss}	Steady state volume of distribution　定常状態分布容積
w/v	Weight per volume　単位容積当たり重量
[redacted]	[redacted]

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

チカグレロル（治験薬コード AZD6140 及び AR-C126532XX）は急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者の心血管性イベントの抑制を目的として、1 日 2 回投与の即放製剤での開発が行われた。臨床開発中に用いられたチカグレロルの投与剤形は、即放錠、経口懸濁液及び静脈内注射液であった（表 1）。標的部位で放出するデバイス（製剤6＊、[redacted]mg/g）を用いてチカグレロルの吸収部位に関して検討を行った（試験 D5130C05238）。開発初期には懸濁液も使用しており、チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティを評価する際には静脈内注射液も用いた。

大半のチカグレロルの臨床試験は、以下の 7 種類の即放錠を用いて実施された。

- [redacted]錠：初期製剤は[redacted]をベースとしており、50 mg（製剤9＊）、 100 mg（製剤8＊）及び 200 mg（製剤12＊）即放錠がある。
- [redacted] 100 mg 錠（改良初期製剤、製剤13＊）：処方の最適化のため、[redacted] 100 mg 錠（製剤8＊）の処方を変更して製造された[redacted]の即放錠である。
- [redacted] 90 mg 錠（製剤14＊）：製剤13＊ 製剤の AUC は、製剤8＊ 製剤と比較して 17%高かった（試験 D5130C00019）。このため新しく[redacted] 90 mg 錠（改良初期製剤、製剤14＊）を開発した。
- [redacted] 90 mg 錠（製剤18＊）：製剤14＊ 製剤の安定性を改善するため、製剤14＊ の[redacted]を[redacted]から[redacted]に、また[redacted]を[redacted]に変更し、製剤18＊（90 mg）製剤を製造した。
- [redacted]を行っていない原薬を用いた[redacted] 90 mg 錠（製剤17＊）：製剤8＊、製剤9＊、製剤12＊、製剤13＊、製剤14＊ 及び 製剤18＊ 製剤には[redacted]した原薬を用いたが、製剤17＊（90 mg）製剤には[redacted]を行っていない原薬を用いた。
- 市販用製剤（製剤22＊）及び力価違いの錠剤（製剤30＊）：製剤17＊ 製剤は非機能性のフィルムコーティングを施しているが、このフィルムコーティング層の基材を[redacted]からヒプロメロースへと変更し、製剤22＊（90 mg）を製造した。この製剤は海外第Ⅲ相試験（PLATO 試験；試験 D5130C05262）、アジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）、国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験；試験 D5132C00001）及びアジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）で使われた唯一の 90 mg 製剤であり、市販用製剤にもなっている。製剤30＊ は 製剤22＊ に対応するチカグレロル 45 mg 即放錠で、アジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）においてのみ用いられた。
- 臨床試験用製剤（製剤32＊）：製剤22＊ と核錠の組成は同一で、フィルムコーティングの組成の異なる力価違いのチカグレロル 60 mg 即放錠で、PEGASUS 試験で使用した。

[redacted] [redacted] において臨床試験製剤をパイロットスケールで製造していたが、PLATO 試験で使用した臨床試験用製剤 90 mg（製剤22＊）及び PEGASUS 試験で使用した製剤（製剤22＊ 及び 製剤32＊）は、[redacted] [redacted] にある実生産スケールの製造所で製造した。

この他に臨床試験内で使用したチカグレロル製剤としては、製剤22＊ の[redacted]と[redacted]を変動させた 3 種類の錠剤（変動錠）があり、チカグレロルの市販用製剤の溶出挙動と *in vivo* での挙動の関連を把握し、[redacted] [redacted]と[redacted]の変動の影響を評価するために使用した。また、経口懸濁液及び静脈内注射液も使用した。すべての試験で使用した製剤の詳細を表 1に記載した。製剤変更に関する詳細については、第 3 部 2.P.2 項参照のこと。

表 1　　臨床試験に使用したチカグレロル製剤の一覧

製剤番号	製剤の特徴
チカグレロル液剤	
製剤1＊ 、 製剤2＊ 、 製剤3＊ 、 製剤4＊ 、 製剤5＊	0.0105、0.105、1.05、10.5 及び 6.97 mg/g 経口懸濁液
製剤6＊	143 mg/g 経口懸濁液（[redacted][redacted]充填）
製剤16＊	20 mg/g 14C-チカグレロル経口懸濁液
製剤28＊	1 mg/g 内服液
製剤15＊	0.1 mg/mL 静脈内投与液
チカグレロル錠剤（特に記載のない限り、コーティング錠）	
製剤8＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 100 mg（初期製剤）
製剤9＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 50 mg（初期製剤）
製剤12＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 200 mg（初期製剤）
製剤13＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 100 mg（改良初期製剤）
製剤14＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 90 mg（改良初期製剤）
製剤17＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 90 mg
製剤18＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 90 mg
製剤20＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 180 mg
製剤22＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 90 mg（市販用製剤）
製剤27＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 90 mg－製剤22＊ の[redacted]と[redacted]を変動させた変動錠 A／変動錠 B
製剤26＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 90 mg－製剤22＊ の[redacted]と[redacted]を変動させた変動錠 C
製剤30＊	製剤22＊ に対応する[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 45 mg
製剤32＊	[redacted]原薬を用いた[redacted]即放錠 60 mg（臨床試験用製剤）

2.7.1.1.2　　チカグレロル即放錠の *in vitro* 試験

開発期間を通じてチカグレロルのPolymorph [redacted]を使用した（第3部2.S.1.3項参照）。チカグレロルは緩衝液への溶解度が低い（pH 1.2～6.8で0.01 mg/mL未満）ために、チカグレロルの溶出試験では最適なシンク条件を作り出すために界面活性剤を使用した。第Ⅲ相試験用ロット（60 mg錠を除く）の出荷試験における溶出試験法では、[redacted]（[redacted]）を添加した試験液を用いた。工程パラメータと物性が最終製品の品質にどのように影響するかを理解する際に[redacted]を用いた溶出試験法を用い、ブリリンタ錠®のデザインスペースを設定するための*in vitro*試験

とともに用いた。第Ⅲ相試験終了時点における溶出試験法の検討結果から、市販用製剤の出荷試験には[redacted]を用いた溶出試験法が適切であると考えた。[redacted]を用いた試験方法は、[redacted]を用いた試験方法と同等の識別性を示すが、[redacted]を用いる試験方法のほうが、[redacted]、溶出挙動における僅かな変化も検出することができる。[redacted]を用いた溶出試験法はブリリンタ錠®の出荷試験に使用する予定である。また、市販用製剤の開発に用いたロットに対して、両溶出試験法で類似した結果が得られたことから、[redacted]及び[redacted]の変動がどのように溶出に影響を及ぼすかを両溶出試験法により確認できると考える。更に[redacted]、[redacted]や他の界面活性剤を含む溶出試験液中でのチカグレロル錠の溶出挙動についてのデータは、市販用製剤（90 mg錠は第Ⅲ相試験でも使用）に対する溶出試験法を選ぶ際に利用した（第3部2.P.2項、Attachment 1参照）。チカグレロル錠の開発中に得られた溶出試験成績については第3部2.P.2項参照。

開発期間中の相対バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験で使用した主要な錠剤のロットにおける溶出試験結果（[redacted]を用いた溶出試験法による）を表 2に示す。

チカグレロルの臨床開発過程において、チカグレロルの即放錠 7 種類が開発されており、[redacted]を用いた溶出試験法において、臨床試験で使用したロットを評価したところ、すべての製剤で速やかな溶出を示した（表 2）。[redacted]及び[redacted]といった工程パラメータが溶出特性に及ぼす影響については第 3 部 2.P.2 項参照。長期保存試験及び加速試験における溶出性については第 3 部 2.P.8.1 項参照。

90 mg [redacted]即放錠 3 種類（製剤14＊、製剤18＊ 及び 製剤17＊）について、*in vivo* 生物学的同等性試験を実施した（表 5）。試験 D5130C00031（PLATO 試験実施前）後に製剤17＊ の非機能性フィルムコーティング基剤を[redacted]からヒプロメロースへと変更した。海外第Ⅲ相試験（PLATO 試験；試験 D5130C02562）、アジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 D5132C00001）において、唯一使用した製剤である市販用製剤 製剤22＊（90 mg）を製造した。*In vitro* 溶出試験の結果、フィルムコーティングの異なる錠剤（製剤17＊ 及び 製剤22＊）の溶出挙動は同等であった。

試験 D5132C00001（PEGASUS 試験）においては 製剤22＊ とともに臨床試験用製剤 60 mg（製剤32＊）も使用した。臨床試験用製剤 60 mg と核錠組成は同一で、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市販用製剤 60 mg（製剤33＊）を製造し、販売する予定である。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。

表 2　　相対バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験で使用された主要な錠剤のロットにおける溶出試験結果 [a]

試験	製剤番号/ロット番号	製剤の特徴	溶出条件（装置、回転数、温度、溶媒）	錠剤数	平均溶出率（範囲） 15 分	30 分	45 分
019	製剤8＊/[redacted]	100 mg ピンクフィルムコート錠	[redacted], [redacted] rpm, [redacted]°C [redacted]% w/v [redacted]	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
019	製剤13＊/[redacted]	100 mg ピンクフィルムコート錠	[redacted], [redacted] rpm, [redacted]°C [redacted]% w/v [redacted]	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
031	製剤14＊/[redacted] ([redacted])	90 mg ピンクフィルムコート錠 （[redacted]チカグレロル原薬）	[redacted], [redacted] rpm, [redacted]°C [redacted]% w/v [redacted]	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
031	製剤17＊/[redacted]	90 mg うすい黄色フィルムコート錠 （[redacted]チカグレロル原薬）	[redacted], [redacted] rpm, [redacted]°C [redacted]% w/v [redacted]	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
031	製剤18＊/[redacted]	90 mg うすい黄色フィルムコート錠 （[redacted]チカグレロル原薬）	[redacted], [redacted] rpm, [redacted]°C [redacted]% w/v [redacted]	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
047	製剤22＊/[redacted]	90 mg うすい黄色フィルムコート錠 [redacted] 製造	[redacted], [redacted] rpm, [redacted]°C [redacted]% w/v [redacted]	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
047	製剤22＊/[redacted]	90 mg うすい黄色フィルムコート錠 [redacted] 製造	[redacted], [redacted] rpm, [redacted]°C [redacted]% w/v [redacted]	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[a] [redacted]% w/v [redacted] [redacted] mL を用い、[redacted]（[redacted]）又は [redacted]（[redacted]）を使用し、[redacted] 又は [redacted] rpm で [redacted] 分間

rpm　1 分間の回転数、[redacted]、[redacted]、w/v　溶媒 1 mL 当たりの溶質量（mg）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.1.1.3 チカグレロル生物薬剤学試験

絶対バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、チカグレロルの体内動態に及ぼす食事の影響、及び[redacted]した[redacted]（クロピドグレル；第Ⅱ相試験及び PEGASUS 試験（試験 D5132C00001）を除く第Ⅲ相試験で使用した対照薬）の生物学的同等性について、生物薬剤学試験を実施した（表 3）。詳細は各項に記載するが、これら試験成績を以下に要約する。

- 健康被験者にチカグレロル 90 mg 即放錠を空腹時投与したとき、チカグレロルの吸収は速やかで、概ね投与後 1.5 時間に最高血漿中濃度（C_{max}：約 500 ng/mL）に到達した。また、チカグレロルは活性を保持する代謝物 AR-C124910XX に速やかに代謝され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は約 2.5 時間（中央値）で、チカグレロルに対する AR-C124910XX の AUC の比の平均は 0.42 であった。チカグレロル及び AR-C124910XX の終末相消失半減期（$t_{½}$）の平均はそれぞれ 6.9 時間（範囲 4.5～12.8 時間）及び 8.6 時間（範囲 6.5～12.8 時間）であった（試験 D5130C00047）。
- チカグレロル 15 mg を静脈内投与したとき、チカグレロルの定常状態分布容積（V_{ss}）は約 87.5 L であり、全身クリアランスは 14.19 L/h であった（試験 D5130C00038）。
- 90 mg 即放錠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平均で 36%であった（試験 D5130C00038）。
- チカグレロルの C_{max} や AR-C124910XX の AUC は高脂肪食の摂取による影響を受けなかったが、チカグレロルの AUC は 21%増加し、AR-C124910XX の C_{max} は 22%低下した（試験 D5130C00033）。これらの影響は臨床上問題となる程度ではなく、チカグレロルは食事に関係なく投与できると考えられた。したがって、第Ⅲ相試験（PLATO 試験；試験 D5130C05262 及びアジア共同第Ⅲ相試験；試験 D5130C00027）においては、食事に関する規定なしにチカグレロルを 1 日 2 回投与した。
- [redacted] 100 mg 錠（製剤13＊）は[redacted] 100 mg 錠よりも 17%高いバイオアベイラビリティを示した（試験 D5130C00019）。そのため、以降の開発で使用する[redacted]錠剤は 90 mg で生産した。
- [redacted] 90 mg 錠（製剤14＊）は、[redacted] 90 mg 錠（製剤18＊）と生物学的に同等であることが示された（試験 D5130C00031）。
- チカグレロルの[redacted]原薬を用いた錠剤（製剤17＊）は、[redacted]原薬を用いた錠剤（製剤14＊ 及び 製剤18＊）と生物学的に同等であることが示された（試験 D5130C00031）。
- [redacted]（[redacted]）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22＊）と[redacted] でパイロットスケールで製造された同錠剤との生物学的同等性が認められた（試験 D5130C00047）。
- チカグレロル錠の *in vivo* での溶出挙動に大きな問題を引き起こす可能性のある 製剤22＊の[redacted]と[redacted]を変動させた 3 種類の変動錠（変動錠 A、変動錠 B 及び変動錠 C）は、市販用製剤（製剤22＊）と生物学的に同等であった。[redacted]と[redacted]を変動させた錠剤は市販用製剤よりも[redacted]、[redacted]と[redacted]の変動はチカグレロルのバイオアベイラビリティに統計学的に影響しなかった（試験 D5130C00055）。
- 有効性評価の盲検試験における対照薬として欧州市販のクロピドグレル錠を[redacted]し、[redacted]したものは、何も手を加えない錠剤と生物学的に同等であった。米国市販のクロピドグレル錠は欧州市販のクロピドグレル錠と生物学的に同等であった（試験 D5130C00020）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 3　　生物薬剤学試験

試験番号（試験内容）	試験デザイン
D5130C00019 （相対バイオアベイラビリティ試験）	チカグレロル錠の初期製剤（[redacted]即放錠 100 mg、製剤8＊）に対する新製剤（[redacted]即放錠 100 mg、製剤13＊）の相対バイオアベイラビリティを評価するための非盲検、単回投与、無作為化、2 剤 2 期クロスオーバー試験
D5130C00031 （[redacted]／[redacted]錠剤の生物学的同等性試験）	健康被験者男女を対象にしたチカグレロルの[redacted]錠（製剤17＊、90 mg 即放錠、270 mg 投与）、[redacted]錠（製剤18＊、90 mg 即放錠、270 mg 投与）及び改良初期製剤（製剤14＊、90 mg 即放錠、270 mg 投与）の生物学的同等性を評価するための非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験
D5130C00047 （施設間生物学的同等性試験）	健康被験者男女を対象とした[redacted]製造のチカグレロル 90 mg 錠（製剤22＊）と[redacted]製造のチカグレロル 90 mg 錠（製剤22＊）の生物学的同等性を評価するための無作為化、2 期クロスオーバー試験
SC-532-5238 （消化管局所吸収試験）	チカグレロル即放錠（製剤8＊、100 mg 即放錠）の吸収特性を経口懸濁液（製剤4＊ 及び製剤6＊）を対照として評価し、また健康被験者におけるチカグレロルの消化管局所吸収性を評価するための非盲検、単回投与、クロスオーバー試験
D5130C00038 （絶対バイオアベイラビリティ試験）	健康被験者男女を対象に経口投与（製剤22＊、90 mg 即放錠）及び静脈内投与（製剤15＊）によりチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティを評価するための非盲検、単施設、無作為化、2 期クロスオーバー試験
D5130C00055 （識別的生物学的同等性試験）	健康被験者を対象としたチカグレロル市販用製剤（製剤22＊）の 3 種類の変動錠（変動錠 A、変動錠 B 及び変動錠 C）及び内服液（製剤28＊）の相対バイオアベイラビリティを評価するための無作為化、非盲検、5 期クロスオーバー試験
D5130C00033 （食事の影響試験）	健康被験者男女を対象にチカグレロルの[redacted]錠（製剤17＊、90 mg 即放錠）と[redacted]錠（製剤18＊、90 mg 即放錠）における食事の影響を評価するための非盲検、無作為化、2 投与群、2 期クロスオーバー試験
D5130C00020 （クロピドグレル生物学的同等性試験）	チカグレロルの盲検下の比較試験を保証するための欧州市販のクロピドグレルを[redacted]した製剤（製剤10＊）と何も手を加えない欧州及び米国市販のクロピドグレルとの生物学的同等性を評価するための健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験

[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.1.1.4 分析法

2.7.1.1.4.1 チカグレロル及び代謝物の分析法

臨床試験におけるチカグレロル、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX 及び不活性代謝物 AR-C133913XX の濃度測定は、被検物質に特異的で、真度と再現性があり、十分な線形性と感度が保証された分析法を使用して実施された。理論濃度に対する相対標準偏差として表わした真度と精度は、定量下限（LLOQ）では 20%未満、定量上限（ULOQ）までの濃度範囲では 15%未満であったが、分析法 BA-522 の真度と精度は全濃度範囲にわたって 20%未満であった。臨床試験で使用した分析法における LLOQ、検量線範囲と分析報告書を表 4に要約した。すべての分析法及びそれらのバリデーション報告書は第 5 部 3.1.4 項に添付した。分析法によっては変更が加えられたものが幾つか存在するが、すべての変更点はバリデーションによって担保されている。

血漿中及び尿中のチカグレロル及び AR-C124910XX の濃度は逆相液体クロマトグラフィー／質量分析法（LC-MS）により測定した。2 試験では AR-C133913XX についても血漿中濃度を測定した。

分析法 SC-103425-1 では、血漿中のチカグレロル濃度のみを測定するために質量分析（MS）検出器を用いた。分析法 YAT/001 では、質量分析器により血漿中のチカグレロルと AR-C124910XX を測定した。他の分析法ではタンデム型質量分析検出器を用いるとともに、選択性と精度を高めるために同位体標識した化合物を内部標準として用いた。分析法 BA-486 では、血漿中の AR-C133913XX も同時に測定した。血漿試料の前処理として除蛋白を利用した。血漿試料におけるチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の LLOQ は、用いた分析法に依存し、それぞれ 1～5、2.5 及び 2 ng/mL であった。

分析法 BA-435（[redacted]社における分析法 YAT/019）では、尿中のチカグレロル及び AR-C124910XX 濃度を試料希釈後にタンデム型質量分析器で測定した。チカグレロル及び AR-C124910XX の LLOQ はそれぞれ 1 及び 2.5 ng/mL であった。

クロスバリデーション試験（YAT/287）では、[redacted] 社（英国）及び [redacted] 社（米国[redacted]）の 2 施設間のチカグレロル及び AR-C124910XX のヒト血漿中濃度測定法のクロスバリデーションを検討した。標準物質を添加した血漿試料及び臨床におけるプールしたヒト血漿試料におけるチカグレロル及び AR-C124910XX 濃度は 2 施設間で同等であった。

分析法 33N-0301 では、平衡透析法における血漿中のチカグレロル及び AR-C124910XX のフリー体濃度を測定した。透析液中のチカグレロル及び AR-C124910XX の LLOQ は 0.1 ng/mL であった。分析法 BA-522（[redacted] 社における分析法 YAT/095）では、血漿中のチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX のフリー体濃度を測定し、透析液中の LLOQ は 0.25 ng/mL であった。

表 4　　LC-MS 法を用いたヒト生体試料中のチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の分析法

分析法	バリデーション報告書	被験物質	生体試料	検量線範囲 LLOQ～ULOQ（ng/mL）	臨床試験
SC-103425-1	SC-103425-1	チカグレロル	血漿	1～500	SC-532- 5169, 5171
YAT/001	6140DBQ14	チカグレロル	血漿	1～500	SC-532- 5238, 5239,
	(YAT/001)	AR-C124910XX		2.5～500	D5130C0- 0005, 0014
YBK/004	6140DBQ19	チカグレロル	血漿	1～500	D5130C0- 0008, 0017, 0019, 0038, 0055,
	(YBK/004)	AR-C124910XX		2.5～500	5261, 5265, 5266
BA-435	41312-0433-01	チカグレロル	尿	1～250	D5130C00013
(YAT/019)	(YAT/019)	AR-C124910XX		2.5～250	
BA-452	YAT/012	チカグレロル	血漿	5～5000	D5130C0- 0002, 0006, 0007, 0013, 0015,
(YAT/012)		AR-C124910XX		2.5～2500	0016, 0022, 0024, 0025, 0026, 0028, 0029, 0030,0031,0032, 0033, 0034, 0039, 0040, 0042, 0047, 0049, 0051, 5255, 5262, 5267
BA-486	41312-0826	チカグレロル	血漿	5～5000	D5130C0- 0037, 0049
(YAT/067)	(YAT/067)	AR-C124910XX		2.5～2500	
		AR-C133913XX		2～1000	
BA-583	YAT/144	チカグレロル	血漿	1～2000	D5130C0- 0048, 0050, 0054, 0065, 0067,
(YAT/144)		AR-C124910XX		2.5～1000	0073, 0074, 0027
33N-0301[a]	6140DBQ15[a]	チカグレロル	血漿／透析液	0.1～50	D5130C0- 0005, 0014
	(33N-0301)	AR-C124910XX		0.1～50	
BA-522[a]	41312-0995	チカグレロル	血漿／透析液	0.25～100	D5130C0- 0015, 0016
(YAT/095)	(YAT/095)[a]	AR-C124910XX		0.25～100	
		AR-C133913XX		0.25～100	
TICHPP	8256392	チカグレロル	血漿	1～2000	D5133C00001, D5132C00001
		AR-C124910XX		2.5～1000	

[a]　分析法 33N-0301/6140DBQ15 及び BA-522 は被験物質のフリー体濃度の分析に使用した。検量線範囲は透析液中の被験物質のもので、蛋白結合測定に十分な濃度範囲を設定した。

括弧内に示す番号及びコードはそれぞれ業務委託先での試験番号及びバリデーション報告書を表す。

LC-MS　液体クロマトグラフィー／質量分析法、LLOQ　定量下限、ULOQ　定量上限

被験物質を添加した試料及び被験物質を含んだ試料の長期安定性は試料の保管期間に亘って評価した（第 5 部 3.1.4 項参照）。臨床試験期間中に一部の血漿中濃度を再分析し、被験物質を含んだ試料の再現性（Incurred sample reproducibility）を評価した（2.7.1.4.1項表 9及び第 5 部 3.1.4 項参照）。

チカグレロルの開発のなかで用いられた他の薬物の定量に関する分析法は2.7.1.4.2項（表 10）に要約した。

2.7.1.2 個々の試験の概要

2.7.1.2.1 生物薬剤学試験の一覧

本概要で考察される試験について、プロトコル番号、試験デザイン、測定化合物、投与量、一群あたりの症例数及び主な薬物動態パラメータを2.7.1.4.1項（表 8）に記載した。

2.7.1.2.2 個々の試験の概略

本概要で取り上げる生物薬剤学試験 8 試験の概略について本項に記載する。以下の試験の治験総括報告書は第 5 部 3.1.1 項及び第 5 部 3.1.2 項参照のこと。また、試験の概要については個々の試験のまとめ 2.7.6 項参照のこと。

2.7.1.2.2.1 試験 D5130C00019（相対バイオアベイラビリティ試験）

デザイン及び目的：チカグレロルの改良初期製剤（[redacted]錠、製剤13＊）と初期製剤（[redacted]錠、 製剤8＊）の相対バイオアベイラビリティを評価した無作為化、非盲検、単施設、2 期クロスオーバー、群逐次デザイン試験。健康男性被験者 27 例（平均年齢 28 歳；範囲 18～45 歳）を 2 投与群に無作為化した後、空腹時にそれぞれのチカグレロル 100 mg 即放錠 2 錠を単回投与した。それぞれの投与期の間には、少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。中間解析及び逐次デザインのための調整に反映するために AUC 及び C_{max} の幾何平均の比の 94%信頼区間（CI）を選んだ（Pocock 1977）。

結果：両製剤ともにチカグレロルは速やかな吸収を示し、製剤13＊ の t_{max}（中央値）は 2.25 時間であり、 製剤8＊ では 2.5 時間であった。両製剤の $t_{½}$は類似しており、製剤13＊ では 11.5 時間、製剤8＊ では 12.1 時間であった。製剤13＊ の AUC 及び C_{max} は 製剤8＊ よりそれぞれ 17%及び 42%高かった。C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 94%CI はそれぞれ 1.29～1.56 及び 1.09～1.24 であった。代謝物では C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 94%CI はそれぞれ 1.17～1.45 及び 1.09～1.21 であり、親化合物と類似していた。最終及び最大凝集率評価による血小板凝集抑制率（%IPA）を最大血小板凝集抑制率（IPA_{max}）及び作用－時間曲線下面積（AUEC）により評価したところ、2 製剤間で有意差は認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬に関連した有害事象（AE）の報告はなかった。

結論：初期製剤（[redacted]錠、 製剤8＊）に対する改良初期製剤（[redacted]錠、製剤13＊）の相対バイオアベイラビリティは 117%であった。最終及び最大凝集率により評価したアデノシン二リン酸（ADP）誘発%IPA には 2 製剤間で有意差は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.1.2.2.2 試験 D5130C00031（[redacted]／[redacted]錠剤の生物学的同等性試験）

デザイン及び目的：[redacted]チカグレロルを用いた錠剤（製剤17＊）、[redacted]チカグレロルを用いた錠剤（製剤18＊）及び[redacted]チカグレロルを用いた改良初期製剤（製剤14＊）の 3 製剤間の生物学的同等性を評価した健康被験者を対象とした単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験。健康被験者男女 30 例（平均年齢 35 歳；範囲 18～44 歳）を無作為化した後、一晩絶食条件下で各錠剤（90 mg 錠×3 錠）を 240 mL の水とともに単回投与した。各期の間には少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

結果：チカグレロルの AUC は 3 製剤間で類似しており、製剤17＊、製剤18＊ 及び 製剤14＊ の AUC はそれぞれ 12554.0、13278.0 及び 12883.6 ng· h/mL であった。また C_{max} も製剤間で類似しており、それぞれ 1820.2、2056.2 及び 1953.7 ng/mL であった。3 製剤間で $t_{½}$及び t_{max} は同様であった。3 製剤を比較するためにチカグレロルの AUC 及び C_{max} の幾何平均の 90%CI を求めたところ、いずれも予め設定した生物学的同等性の基準範囲（0.8～1.25）に収まった。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX についても、親化合物と類似した結果が得られた。報告された有害事象も含めた安全性評価、身体所見及び臨床検査値に臨床上問題となる所見は認められなかった。

結論：3 製剤間（製剤17＊ vs. 製剤14＊、製剤18＊ vs. 製剤14＊、及び 製剤17＊ vs. 製剤18＊）の比較において、チカグレロルの AUC 及び C_{max} の幾何平均の比の 90%CI が予め設定した生物学的同等性の基準範囲（0.8～1.25）に収まったことから、3 種類のチカグレロルの製剤は生物学的に同等であると判断された。

2.7.1.2.2.3 試験 D5130C00047（施設間生物学的同等性試験）

デザイン及び目的：[redacted] でパイロットスケールで製造されたチカグレロル錠（ロット番号：[redacted]/製剤22＊）と[redacted]において実生産スケールで製造された同錠剤（ロット番号：[redacted]/製剤22＊）が生物学的に同等であるかどうかを検討した非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単施設試験。年齢 22～45 歳（平均年齢 35 歳）の健康男女 42 名に 10 時間の絶食の後にチカグレロル 90 mg をいずれかの製剤で単回投与した。各期の間は、少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

結果：両製剤ともにチカグレロルの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 1.5 時間であった。C_{max}、AUC、t_{max} 及び $t_{½}$は 2 製剤間で類似しており、同様に活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{½}$及び親化合物に対する代謝物の C_{max} 及び AUC 比も 2 製剤間で類似していた。チカグレロルと AR-C124910XX の両方で C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 90%CI は完全に予め設定した生物学的同等性の基準範囲 0.80～1.25 に収まっていた。有害事象を含めた安全性評価、身体所見及び臨床検査値に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

結論：[redacted]において実生産スケールで製造されたチカグレロル錠は[redacted] でパイロットスケールで製造された同錠剤と生物学的に同等であった。

2.7.1.2.2.4 試験 SC-532-5238（消化管局所吸収試験）

デザイン及び目的：健康男性被験者 11 名（平均年齢 35 歳；範囲 18～52 歳）を対象にチカグレロルの消化管部位からの吸収を評価するための非盲検、単回投与、クロスオーバー試験。チカグレロルは即放錠（製剤8＊）、懸濁液（製剤4＊）及び [redacted]に充填した懸濁液

＊新薬承認情報提供時に置換えた

（製剤6＊）を経口投与した。[redacted]はチカグレロルを小腸上部、小腸下部及び上行結腸内で放出させるために使用した。各投与期は 96 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

結果：シンチグラムの解析からチカグレロルは標的部位で放出されていることが確認され、[redacted]は胃腸管通過の典型的な挙動を示した。小腸上部、小腸下部及び上行結腸でチカグレロルの懸濁液を放出した際の平均 C_{max} はそれぞれ 667、507 及び 130 ng/mL であった。平均 AUC はそれぞれ 3555、3020 及び 1680 ng· h/mL であり、胃内に懸濁液を投与したときの平均 AUC のそれぞれ 88.5%、75.2%及び 41.8%であり、経口錠を投与したときの平均 AUC のそれぞれ 115.6%、98.2%及び 54.6%であった。上行結腸でチカグレロルを放出したときの t_{max} は小腸上部及び小腸下部で放出したときと比べてより遅かった。懸濁液の投与は、親化合物及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の両方で錠剤と比べてより高い平均 C_{max} 及び AUC を示し、t_{max}（中央値）は短かった。有害事象を含めた安全性評価、身体所見及び臨床検査値に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

結論：チカグレロルの吸収は消化管の 3 つの放出部位すべてで認められが、消化管下部になるほど減少する傾向にあった。懸濁液が消化管のより下部で放出されるのに応じて、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は低くなった。小腸上部、小腸下部及び上行結腸内投与したときのチカグレロルのバイオアベイラビリティは、懸濁液を胃内投与したときのそれぞれ 88.5%、75.2%及び 41.8%であり、また錠剤を経口投与したときのそれぞれ 115.6%、98.2%及び 54.6%であった。

2.7.1.2.2.5　試験 D5130C00038（絶対バイオアベイラビリティ試験）

デザイン及び目的：経口投与及び静脈内投与後のチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティを評価した非盲検、2 期クロスオーバー、単施設試験。処方 A では 10 時間の絶食条件下でチカグレロル（製剤25＊）90 mg を経口投与し、処方 B ではチカグレロル 15 mg（チカグレロル溶液（製剤15＊）150 mL）を 30 分間かけて静脈内持続投与を行った。健康男性被験者 12 例（平均年齢 32 歳；範囲 22～45 歳）が組み入れられ、少なくとも治験薬を 1 度は投与された。各投与期の間は少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

結果：チカグレロル 90 mg を単回経口投与したとき、チカグレロルは速やかに吸収され、t_{max} は 1.5 時間（中央値）であった。チカグレロルの $t_{½}$は 8.12 時間（幾何平均値）であった。90 mg を経口投与したときの C_{max}（幾何平均値 403.0 ng/mL）及び AUC（幾何平均値 2233 ng· h/mL）は、この投与量において健康被験者で観測された結果と一貫していた。静脈内投与においては、持続投与終了時点が t_{max}（中央値 0.48 時間）であった。持続投与後の $t_{½}$は 6.75 時間（中央値）であった。全身クリアランス（CL）は 14.2 L/h（幾何平均値）で V_{ss} は 87.5 L（幾何平均値）であった。15 mg 静脈内投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値はそれぞれ 449.1 ng/mL 及び 1057.5 ng· h/mL であった。チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティは平均 36%（範囲 25.4～64.0%）であった。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の $t_{½}$の幾何平均は静脈内投与と経口投与とで同程度であった。静脈内持続投与後、AR-C124910XX の t_{max} の中央値は 1.74 時間であった。親化合物に対する代謝物の C_{max} 及び AUC 比は静脈内投与（それぞれ 0.037 及び 0.173）と比べて経口投与（それぞれ 0.356 及び 0.530）で高かった。有害事象を含めた安全性評価、身体所見及び臨床検査値に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

結論：チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティは 36%であった。静脈内投与時に比べて経口投与時に親化合物に対する代謝物の C_{max} 及び AUC 比が高いことは、経口投与の AR-C124910XX の生成の大部分が吸収時の初回通過代謝によって形成されることを示唆するものである。

2.7.1.2.2.6 試験 D5130C00055（識別的生物学的同等性試験）

デザイン及び目的： チカグレロルの内服液に対するチカグレロル市販用製剤及び 3 種類の変動錠（変動錠 A、変動錠 B 及び変動錠 C）の相対バイオアベイラビリティを評価した非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、単施設試験。*In vivo* でのチカグレロル錠の効力に関して[redacted]と[redacted]の影響を評価するために、*in vivo* での相対バイオアベイラビリティ試験は実施された。健康被験者男女 24 例（平均年齢 36 歳；範囲 20～44 歳）が経口用液剤及び 4 種類の錠剤の単回投与のいずれかに無作為割付された。

投与群 A	チカグレロル 内服液 90 mg（製剤28＊／ロット番号 [redacted]）
投与群 B	チカグレロルの市販用製剤 90 mg 即放錠（標準錠、製剤22＊）
投与群 C（変動錠 A）	[redacted]チカグレロル 90 mg 即放錠。[redacted]、[redacted]で打錠した製剤（製剤27＊）
投与群 D（変動錠 B）	錠剤 A と[redacted]で製造されたチカグレロル 90 mg 即放錠で、[redacted]、打錠した製剤（製剤27＊）
投与群 E（変動錠 C）	[redacted]の錠剤であるチカグレロル 90 mg 即放錠。この錠剤は[redacted]するが、[redacted]、[redacted]を含有する製剤（製剤26＊）

[redacted]

5 つの投与期の間は少なくとも 7 日間のウォッシュアウトを設けた。

結果：経口投与したとき、チカグレロルは速やかに吸収され、5 つの投与群について t_{max}（中央値）は 1.2～2.0 時間であり、$t_{½}$は 8.7～9.7 時間あった。チカグレロルの内服液と比較した 4 種類のチカグレロル錠剤の相対バイオアベイラビリティは、AUC については 89～94%であり、内服液に対する錠剤の C_{max} は僅かに低かった（72～83%）。市販用製剤に対する[redacted]と[redacted]を変動させた錠剤の相対バイオアベイラビリティは 97～102%で、C_{max} は 91～105%であった。経口投与後、チカグレロルは速やかに活性を保持する代謝物 AR-C124910XX へと代謝され、その t_{max}（中央値）は内服液投与時で 1.7 時間、4 種類の錠剤投与時で 2.0～3.0 時間であった。内服液に対する錠剤の AR-C124910XX の相対曝露量は AUC をもとに算出すると 93～98%であり、C_{max} については 78～95%の範囲であった。AR-C124910XX の C_{max}、AUC 及び $t_{½}$、またチカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比は 5 つの投与群で概して類似していた。有害事象を含めた安全性評価、身体所見及び臨床検査値に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

結論：評価した[redacted]と[redacted]の変動はチカグレロルの吸収や AR-C124910XX の生成量にほとんど影響せず、チカグレロル市販用製剤と生物学的に同等であった。C_{max} で表わした場合、チカグレロルの吸収速度と AR-C124910XX への代謝は内服液と比べて錠剤で僅かに低下した。

2.7.1.2.2.7 試験 D5130C00033（食事の影響試験）

デザイン及び目的：[redacted]製剤（製剤17＊）及び[redacted]製剤（製剤18＊）90 mg×3 錠を一晩絶食後に経口投与したときのチカグレロルの体内動態における高脂肪食摂取の影響を評価した非盲検、無作為化、2 投与群、2 期クロスオーバー、単施設試験。健康被験者男女 52 例を均等に 2 つの投与群に無作為化し、各投与期の間は少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者の平均年齢は投与群 A で 32 歳（範囲 18～45 歳）、投与群 B で 35 歳（範囲 21～45 歳）であった。各処方についての試料を採取した被験者間の完全な独立性が欠如していたことから、幾何平均の比の 95%CI 算出時には多重性調整を行った。

結果：高脂肪食の摂取は[redacted]製剤におけるチカグレロルの AUC を 21%（95%CI：1.11～1.32）増加させ、[redacted]製剤におけるチカグレロルの AUC を 23%（95%CI：1.14～1.33）増加させた。絶食時に対する食後投与時の C_{max} の幾何平均の比の 95%CI（[redacted]製剤で 0.83～1.05、[redacted]製剤で 0.80～1.06）は生物学的同等性の基準範囲（0.8～1.25）に収まっていた。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX に関して両製剤ともに AUC の幾何平均の比に違いは認められず、95%CI は 0.8～1.25 の範囲内であった。絶食時に対する食後投与時の AR-C124910XX の C_{max} の幾何平均の比は投与群 A（[redacted]製剤）で 0.78（95%CI：0.69～0.88）、投与群 B（[redacted]製剤）で 0.73（95%CI：0.67～0.88）であった。有害事象を含めた安全性評価、身体所見及び臨床検査値に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

結論：チカグレロルと活性代謝物の曝露において弱い食事の影響が認められた。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量の僅かな変化に対する臨床的意義は小さいと考えられ、チカグレロルは食事に関する規定なくどちらでも投与可能である。

2.7.1.2.2.8 試験 D5130C00020（クロピドグレルの生物学的同等性試験）

デザイン及び目的：[redacted]欧州製造のクロピドグレル 75 mg 錠を[redacted]した製剤と、何も手を加えない同錠剤との生物学的同等性を評価した単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験。また欧州製造のクロピドグレル 75 mg 錠と米国製造のクロピドグレル 75 mg 錠との比較も行った。健康男性被験者 54 例（平均年齢 28 歳；範囲 18～45 歳）を組み入れ、クロピドグレル初回負荷量として 300 mg を投与し、その後続いて 75 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した。各期の間は少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

結果：薬物動態パラメータは活性のないクロピドグレルのカルボン酸代謝物（SR26334）について算出した。SR26334 の C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 90%CI は完全に 0.80～1.25 に収まっており、欧州製造の[redacted]した製剤と何も手を加えていない錠剤との生物学的同等性が示唆された。米国製造及び欧州製造の錠剤の間にも同様の薬物動態の結果が認められており、90%CI は生物学的同等性ガイドラインの基準範囲である 0.8～1.25 に収まっていた。

パラメータ	N	幾何平均（95%CI）	幾何平均の比[a]	90% CI
C_{max} (ng/mL)				
[redacted]した欧州製造錠（検証群）	47	2979.1 (2621.8, 3385.0)	1.01	0.89, 1.15
欧州製造錠（対照群）	47	2943.2 (2590.3, 3344.2)		
米国製造錠（検証群）	48	2879.3 (2649.2, 3129.4)	0.94	0.86, 1.02
欧州製造錠（対照群）	48	3065.8 (2820.8, 3332.1)		
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)				
[redacted]した欧州製造錠（検証群）	47	9349.2 (8517.7, 10262.0)	1.07	0.99, 1.15
欧州製造錠（対照群）	47	8756.0 (7977.2, 9610.9)		
米国製造錠（検証群）	48	9048.2 (8463.8, 9673.1)	0.98	0.95, 1.02
欧州製造錠（対照群）	48	9197.9 (8603.8, 9833.1)		

[a] 手を加えていない欧州製造錠に対する[redacted]した欧州製造錠の幾何平均の比、或いは手を加えていない欧州製造錠に対する手を加えていない米国製造錠の幾何平均の比

$AUC_{ss,\tau}$ 定常状態における 1 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積、CI 信頼区間、C_{max} 最高血漿中濃度

最大凝集率により評価した ADP（5 μmol/L）誘発血小板凝集抑制能（IPA）の AUEC において、欧州製造の錠剤を[redacted]した製剤と何も手を加えていない同錠剤との差は-57.2%·h（90%CI：-314.6～209.2）であった。また、最大凝集率により評価した ADP（20 μmol/L）誘発 IPA の AUEC における差は-79.3%·h（90%CI：-279.9～126.2）であった。最大凝集率により評価した ADP（20 μmol/L）誘発 IPA の AUEC における米国製造の錠剤と欧州製造の錠剤との差は 27.5%·h（90%CI：-192.4～262.0）であった。検証群と対照群の 1.2 倍との差の 90%CI 上限が 0 以下、かつ検証群と対照群の 0.8 倍との差の 90%CI 下限が 0 以上であったため、検証群の AUEC は対照群から 20%を超えてはいなかった。欧州製造の錠剤を[redacted]した製剤、何も手を加えていない同錠剤及び米国製造の錠剤の忍容性は高かった。有害事象を含めた安全性評価、身体所見及び臨床検査値に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

結論：欧州製造のクロピドグレル錠剤を[redacted]した製剤は何も手を加えていない同製剤と生物学的に同等であった。また、米国製造のクロピドグレル錠は欧州製造のクロピドグレルと生物学的に同等であった。薬力学的特性は異なるクロピドグレル錠の間で類似していた。

2.7.1.3　試験間を通した考察

チカグレロルの臨床開発において、7 種類のチカグレロルの即放錠を使用した。初期製剤（製剤9＊、製剤8＊ 及び 製剤12＊）は[redacted]の即放錠であったが、以後の 5 種類の即放錠は処方の最適化のために[redacted]錠とした。[redacted]の即放錠（製剤13＊）は試験 D5130C00019 において[redacted]の即放錠（製剤8＊）より 17%高い AUC を示したことから、[redacted]の即放錠（製剤14＊、製剤17＊、製剤18＊ 及び製剤22＊）についてはその力価を 90 mg に変更した。試験 D5130C00031 では 製剤18＊ と製剤14＊ の生物学的同等性が示され、[redacted]チカグレロルを用いて製造された製剤（製剤17＊）は[redacted]チカグレロルを用いて製造された製剤（製剤14＊ 及び 製剤18＊）と生物学的に同等であった。

PLATO 試験開始前の試験 D5130C00031 の後に、非機能性フィルムコーティング層の基材を製剤17＊ 製剤で使用した[redacted]からヒプロメロースへと変更し、第Ⅲ相試験（PLATO 試験（試験 D5130C05262）及びアジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027））で使用した唯一の製剤である 製剤22＊（90 mg）を製造した。この 製剤22＊ は市販用製剤である。*In vitro* 溶出試験の結果、フィルムコーティングの異なる錠剤（製剤17＊ 及び 製剤22＊）の溶出挙動は同等であった。また、[redacted]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＊　）と[redacted]においてパイロットスケールで製造された同錠剤（　製剤35＊　）との間の生物学的同等性が認められた。実生産スケールで製造された錠剤を第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）で使用した。チカグレロルの市販用製剤としては刻印があることを除いて第Ⅲ相試験で使用された製剤と同一であり、実生産スケールでの生産を行った同じ施設での生産を予定している。

試験 D5132C00001（PEGASUS 試験）においては 製剤22＊ とともに臨床試験用製剤 60 mg（製剤32＊）も使用した。臨床試験用製剤 60 mg と核錠組成は同一で、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市販用製剤 60 mg（製剤33＊）を製造し、販売する予定である。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。

表 5　　チカグレロル即放錠を単回投与したときのチカグレロルの AUC 及び C_{max}

試験（投与量）	製剤	AUC (ng·h/mL) 幾何平均（CV）	C_{max} (ng/mL) 幾何平均（CV）	AUC (ng·h/mL) 幾何平均の比 （90%CI）	C_{max} (ng/mL) 幾何平均の比 （90%CI）
D5130C00031 （3×90 mg）	製剤14＊[a]	12883.6 (39.1)	1953.7 (30.6)	-	-
	製剤17＊	12554.0 (39.5)	1820.2 (44.0)	1.02 (0.93, 1.11)[a] 0.96 (0.91, 1.02)[b]	0.97 (0.83, 1.13)[a] 0.90 (0.82, 1.00)[b]
	製剤18＊[b]	13278.0 (37.3)	2056.2 (31.4)	1.05 (0.94, 1.16)[a]	1.05 (0.92, 1.20)[a]
D5130C00047 （1×90 mg）	製剤35＊ [a]	3418.0 (35.0)	528.5 (34.1)	-	-
	製剤34＊	3450.9 (37.1)	553.9 (32.0)	1.01 (0.97, 1.05)[a]	0.95 (0.89, 1.02)[a]

[a, b]　対照製剤及び対照製剤に対する幾何平均の比

AUC　時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}　単回投与後の最高血漿中薬物濃度、CI　信頼区間、CV　変動係数、[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置換えた

静脈内投与（試験 D5130C00038）したとき、チカグレロルの V_{ss} は約 87.5 L で、これは体内水分量（約 42 L）の概ね 2 倍に相当する。このことから、チカグレロルは組織に過剰に分布したり、結合したりしないことが示唆された。全身クリアランスは 14.19 L/h で、ヒトにおける肝血流量よりもかなり小さく、チカグレロルの肝消失が血液中でのフリー体濃度と肝固有クリアランスに支配されていることが示唆された。静脈内投与後、チカグレロルの全身曝露量の個体間変動は20%と比較的大きく、肝代謝における内因性の個体間変動を反映しているものと考えられた。経口投与後のチカグレロルの全身曝露量における個体間変動は概ね 32～37%であった（製剤22＊）。統計解析により、絶対バイオアベイラビリティは平均 36%（範囲 25.4～64.0%）と見積もられた。

活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の $t_{½}$の平均値と t_{max} の中央値は静脈内投与時と経口投与時とで類似していた。親化合物に対する代謝物の C_{max} 比及び AUC 比は静脈内投与時（0.037 及び 0.173）よりも経口投与時（0.356 及び 0.530）でかなり高く、経口投与後の AR-C124910XX は吸収時の初回通過代謝により形成されることを示唆している。健康被験者にチカグレロル 90 mg 即放錠を空腹時経口投与したとき、チカグレロルは速やかに吸収され、概ね投与後 1.5 時間に最高血漿中濃度（約 500 ng/mL）に到達した。チカグレロルは速やかに AR-C124910XX へと代謝され、t_{max} は 2.5 時間（中央値）であった。チカグレロルに対する AR-C124910XX の AUC 比は 0.42（平均値）であった。チカグレロル及び AR-C124910XX の終末相消失半減期 $t_{½}$の平均値はそれぞれ 6.9 時間（範囲 4.5～12.8 時間）及び 8.6 時間（範囲 6.5～12.8 時間）であった（試験 D5130C00047）。

臨床試験（D5130C00055）では市販用製剤（製剤22＊）の溶出挙動と *in vivo* での挙動の関連を把握し、[redacted]と[redacted]の変動の影響を評価した。即放錠として投与したとき、製剤 製剤22＊ の[redacted]と[redacted]を変動させた 3 種類の変動錠（変動錠 A、変動錠 B 及び変動錠 C）は、市販用製剤 製剤25＊ より[redacted]（表 6）、市販用製剤（製剤22＊）と生物学的に同等であった。この結果から、この溶出試験法には溶出挙動の違いを検出できる識別性があり、試験 D5130C00055 で検討された[redacted]と[redacted]の変動は、チカグレロルのバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼすことはなかったことが考えられる。試験 D5130C00055 の成績の詳細な溶出と、それら背景にある科学的根拠、データをチカグレロル錠の[redacted]及び最適な溶出試験法と規格の選択にどのように利用するかについては、第 3 部 2.P.2 項参照のこと。

表 6　　試験 D5130C00055 において評価された錠剤ロットの溶出試験結果

試験	製剤開発番号／ロット番号	製剤の詳細	溶出条件（装置、回転数、温度、溶媒）	錠剤数	平均溶出率（範囲） 15 分	30 分	45 分
055	製剤22＊/[redacted]	90 mg 黄色フィルムコーティング錠	[redacted] rpm, [redacted]℃	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
055	製剤23＊/[redacted]	90 mg [redacted] 錠、[redacted]、錠剤 A	[redacted] rpm, [redacted]℃	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
055	製剤27＊/[redacted]	90 mg [redacted] 錠、[redacted]、錠剤 B	[redacted] rpm, [redacted]℃	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
055	製剤26＊/[redacted]	90 mg [redacted] 錠、錠剤 C	[redacted] rpm, [redacted]℃	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
055	製剤22＊/[redacted]	90 mg 黄色フィルムコーティング錠	[redacted] rpm, [redacted]°C	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
055	製剤23＊/[redacted]	90 mg [redacted] 錠、[redacted]、錠剤 A	[redacted] rpm, [redacted]°C	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
055	製剤27＊/[redacted]	90 mg [redacted] 錠、[redacted]、錠剤 B	[redacted] rpm, [redacted]°C	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
055	製剤26＊/[redacted]	90 mg [redacted] 錠、錠剤 C	[redacted] rpm, [redacted]°C	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]

rpm　1 分間の回転数、[redacted]、[redacted]、w/v　溶媒 1 mL 当たりの溶質量（mg）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

[redacted]及び[redacted]チカグレロルを用いた 90 mg 即放錠（それぞれ 製剤18＊ 及び 製剤17＊）× 3 錠を投与したときのチカグレロルの体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。高脂肪食の摂取はチカグレロルの AUC を[redacted]製剤では 21%増加させ、[redacted]製剤では 23%増加させた（表 7）。空腹時投与に対する食後投与時の AUC の幾何平均の比の 90%CI は[redacted]製剤では 1.11～1.32、[redacted]製剤では 1.14～1.33 であった。両錠剤について、空腹時に対する食後投与時の C_{max} の幾何平均の比の 90%CI は 80～125%の範囲内に収まった。高脂肪の朝食はチカグレロル経口投与時の C_{max} に影響を及ぼさないことが結論付けられた。同様の結果はチカグレロルの体内動態に対する食事の影響を検討した他の臨床薬理試験 SC-532-5239 においても認められている。また、高脂肪食とともに即放錠を投与したとき、AR-C124910XX の AUC には影響を及ぼさなかったが、C_{max} は両製剤ともに約 22%低下し、C_{max} に到達する時間は高脂肪食の摂取後にはチカグレロルで約 0.5～1 時間、AR-C124910XX で 1～2 時間遅延した。チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露に対する個体間変動は空腹時と食後とで違いがなかった（表 7）。チカグレロルと AR-C124910XX の曝露量に対して認められた食事の影響は僅かで、臨床上の意義は小さいと考えられることから、チカグレロルは食事に関する規定なく服用することができると判断した。

表 7　食後及び空腹時にチカグレロル 90 mg 即放錠 3 錠を投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの統計解析結果（試験 D5130C00033）

薬物動態パラメータ	投与条件	幾何平均（CV）	最小二乗幾何平均	幾何平均の比 [a]	95%CI[b]
チカグレロル（N=22、製剤17＊）					
AUC (ng·h/mL)	食後	12133.8 (39.6)	12025.0	1.210	(1.111, 1.318)
	空腹時	9996.8 (42.4)	9936.4		
C_{max} (ng/mL)	食後	1496.1 (34.3)	1485.4	0.932	(0.831, 1.046)
	空腹時	1610.9 (37.1)	1593.1		
AR-C124910XX（N=22、製剤17＊）					
AUC (ng·h/mL)	食後	4622.3 (27.4)	4643.6	0.994	(0.926, 1.067)
	空腹時	4675.9 (30.0)	4670.3		
C_{max} (ng/mL)	食後	405.8 (29.0)	406.0	0.778	(0.691, 0.876)
	空腹時	524.7 (28.9)	521.8		
チカグレロル（N=24、製剤18＊）					
AUC (ng·h/mL)	食後	14980.3 (42.1)	14967.3	1.231	(1.138, 1.333)
	空腹時	12115.1 (37.8)	12154.4		
C_{max} (ng/mL)	食後	1697.3 (35.0)	1692.4	0.922	(0.802, 1.061)
	空腹時	1831.3 (27.0)	1835.3		
AR-C124910XX（N=24、製剤18＊）					
AUC (ng·h/mL)	食後	4403.2 (37.1)	4411.8	0.954	(0.904, 1.006)
	空腹時	4617.3 (30.7)	4626.2		
C_{max} (ng/mL)	食後	352.7 (29.8)	353.3	0.732	(0.671, 0.798)
	空腹時	482.5 (27.8)	482.9		

試験 D5130C00033 の Tables 11.2.5, 11.2.6, 11.2.7, 11.2.8, 11.2.9, 11.2.11, 11.2.13 及び 11.2.15 から引用したデータ

[a] 空腹時に対する食後投与時の幾何平均の比で表した。

[b] 各投与群から試料採取した集団が完全に独立ではないため、幾何平均の比の 95%CI 算出には多重性の調整を行った。

AUC　時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI　信頼区間、C_{max}　単回投与後の最高血漿中濃度、CV　変動係数、[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置換えた

チカグレロル 100 mg の消化管局所からの吸収について調べるために健康男性被験者にチカグレロル即放錠（製剤8＊）、懸濁液（製剤4＊）及び[redacted]に充填した懸濁液（製剤6＊）を経口投与した。[redacted]はチカグレロルを小腸上部、小腸下部及び上行結腸内で放出させるために使用した（試験 SC-532-5238）。懸濁液が消化管のより下部で放出されるのに応じて、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は低くなった。懸濁液を小腸上部、小腸下部及び上行結腸内で放出したときのチカグレロルのバイオアベイラビリティは、胃内で放出した場合のそれぞれ 88.5%、75.2%及び 41.8%であった。錠剤を経口投与した場合と比べると、懸濁液を小腸上部、小腸下部及び上行結腸内に放出したチカグレロルのバイオアベイラビリティはそれぞれ 115.6%、98.2%及び 54.6%であった。詳細については第 5 部 3.1.2 項参照。

第Ⅱ相試験（DISPERSE 試験、DISPERSE2 試験及び試験 D5130C00065）及び第Ⅲ相試験（PLATO 試験及び試験 D5130C00027）において、チカグレロル錠の有効性及び安全性をクロピドグレル錠と比較した。治療群を盲検化するために[redacted]欧州製造のクロピドグレル錠 75 mg を[redacted]とともに[redacted]（[redacted]）[redacted]し、これら試験に使用した。試験 D5130C00020 では[redacted]したクロピドグレル錠と何も手を加えていない欧州製造のクロピドグレル錠との生物学的同等性を評価した。さらに、最大凝集率により評価した ADP（20 μmol/L）誘発 IPA の AUEC において、これら両製剤間の差は-79.3%·h（90%CI：-279.9～126.2）であった。検証群と対照群の 1.2 倍との差の 90%CI 上限が 0 以下、かつ検証群と対照群の 0.8 倍との差の 90%CI 下限が 0 以上であったため、検証群の AUEC は対照群から 20%を超えてはいなかった。同様に何も手を加えていない米国製造のクロピドグレル錠と何も手を加えていない欧州製造のクロピドグレル錠とも生物学的に同等であった。

要約を以下に示す。

- 90 mg 即放錠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%であった。
- チカグレロルの有効性を評価した臨床試験では、生物学的に同等と判断されるマンニトールベース 90 mg 即放錠を使用した。
- [redacted]において実生産スケールで製造されたチカグレロル 90 mg 錠剤（製剤22＊）は[redacted]においてパイロットスケールで製造された同錠剤と生物学的に同等であった。市販用製剤としては刻印があることを除いて第Ⅲ相試験で使用された製剤と同一であり、実生産スケールでの生産を行った同じ施設での生産を予定している。
- 高脂肪食の摂取はチカグレロルの C_{max} 及び AR-C124910XX の AUC に影響を及ぼさなかったが、チカグレロルの AUC を 21%増加させ、AR-C124910XX の C_{max} を 22%減少させた。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量に対する食事の影響は僅かで、臨床上の意義は少なく、チカグレロルは食事に関係なく投与できると考えられた。
- [redacted]欧州市販のクロピドグレル錠を[redacted]した製剤は、何も手を加えていない同錠剤と生物学的に同等であり、何も手を加えていない米国製造のクロピドグレル錠もまた、何も手を加えていない欧州製造のクロピドグレル錠と生物学的に同等であった。

2.7.1.4　付録

本付録には試験の概要表と各試験で用いられた製剤及び投与方法の概要、チカグレロルの開発で用いられた分析法の概要を示した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.1.4.1　　チカグレロルの生物薬剤学試験の概要表

チカグレロル開発の生物薬剤学（バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び食事の影響）に関する試験の詳細を表 8に記載する。また、表 8には製剤及び投与量ごとにチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータを掲載する。

表 8　　チカグレロル生物薬剤学試験の詳細

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢（平均 及び範囲）	測定化合物 製剤	薬物動態パラメータ （幾何平均及び%CV[a]）				幾何平均の比 （90% CI）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max}	AUC
0019 （フランス）	製剤13＊ のバイオアベイラビリティを 製剤8＊ と比較すること	無作為化、非盲検、単施設、2 期クロスオーバー、群逐次デザイン、単回投与試験 200 mg	健康被験者 27（27/0） 28 歳 （18～45 歳）	チカグレロル 製剤8＊	854 (29)	2.5 (1～5)	6385 (30)	12.1 (28)	-	-
				AR-C124910XX 製剤8＊	257 (33)	3.0 (2～5)	2709 (32)	11.2 (23)	-	-
				チカグレロル 製剤13＊	1210 (29)	2.25 (1～4)	7447 (33)	11.5 (24)	1.42 (1.29, 1.56)[b]	1.17 (1.09, 1.24)[b]
				AR-C124910XX 製剤13＊	335 (28)	2.5 (2～5)	3103 (29)	10.4 (24)	1.30 (1.17, 1.45)[b]	1.15 (1.09, 1.21)[b]
0031 （米国）	製剤17＊[redacted]と 製剤18＊[redacted]との生物学的同等性とともに、改良初期製剤 製剤14＊[redacted]に対する生物学的同等性を評価すること	非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、単回投与試験 270 mg	健康被験者 30（25/5） 35 歳 （18～44 歳）	チカグレロル 製剤14＊[redacted]	1953.7 (30.6)	1.5 (1～4)	12883.6 (39.1)	11.6 (4.8)	-	-
				AR-C124910XX 製剤14＊[redacted]	518.2 (33.3)	2.5 (2～5)	5184.3 (33.9)	11.1 (4.1)	-	-
				チカグレロル 製剤17＊[redacted]	1820.2 (44.0)	2.0 (1～4)	12554.0 (39.5)	11.2 (4.5)	B: 0.90 (0.82, 1.00) C: 0.97 (0.83, 1.13)	B: 0.96 (0.91, 1.02) C: 1.02 (0.93, 1.11)
				AR-C124910XX 製剤17＊[redacted]	500.6 (36.0)	2.8 (2～5)	5105.1 (33.6)	11.6 (3.7)	B: 0.93 (0.85, 1.02) C: 0.98 (0.86, 1.12)	B: 0.97 (0.93, 1.01) C: 1.00 (0.93, 1.08)
				チカグレロル 製剤18＊[redacted]	2056.2 (31.4)	2.0 (1～4)	13278.0 (37.3)	11.4 (4.3)	C: 1.05 (0.92, 1.20)	C: 1.05 (0.94, 1.16)

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 8　　チカグレロル生物薬剤学試験の詳細

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	測定化合物 製剤	薬物動態パラメータ（幾何平均及び%CV[a]）				幾何平均の比（90% CI）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max}	AUC
				AR-C124910XX 製剤18＊[redacted]	538.0 (30.3)	2.0 (2～4)	5312.7 (33.2)	11.5 (3.6)	C: 1.03 (0.94, 1.13)	C: 1.02 (0.95, 1.10)
0047 （ドイツ）	[redacted]で製造されたチカグレロル錠製剤22＊と[redacted]で製造された同錠剤との生物学的同等性を評価すること	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単施設、単回投与試験 90 mg	健康被験者 42（39/3） 35 歳 （22～45 歳）	チカグレロル 製剤34＊	528.46 (34.08)	1.5 (1～4)	3450.9 (37.05)	6.76 (22.2)	0.95 (0.89, 1.02)	1.01 (0.97, 1.05)
				AR-C124910XX 製剤34＊	142.03 (34.99)	2.5 (2～5)	1389.1 (30.02)	8.48 (16.6)	0.90 (0.85, 0.96)	0.98 (0.95, 1.00)
				チカグレロル 製剤35＊	553.90 (31.93)	1.5 (1～4)	3418.0 (35.02)	6.94 (25.8)	-	-
				AR-C124910XX 製剤35＊	156.97 (30.52)	2.0 (2～4)	1423.9 (31.14)	8.36 (15.9)	-	-
5238 （英国）	放出制御剤評価のための小腸上部及び小腸下部、上行結腸からの消化管局所吸収性を検討すること	単施設、非盲検、クロスオーバー、単回投与試験 100 mg 即放錠 （製剤8＊） 懸濁液 100 mg （製剤4＊） [redacted]に充填した懸濁液 100 mg （製剤6＊）	健康被験者 11（11/0） 35 歳 （18～52 歳）	チカグレロル 製剤4＊	667 (33.8)	1.50 (1～2)	3856 (29.2)	7.19 (9.1)	-	-
				AR-C124910XX 製剤4＊	174 (27.0)	2.00 (2～4)	1550 (22.2)	8.08 (19.9)	-	-
				チカグレロル 製剤8＊	384 (20.2)	3.00 (2～6)	3016 (21.1)	8.08 (22.8)	-	-
				AR-C124910XX 製剤8＊	109 (20.1)	3.00 (2～6)	1149 (22.0)	8.57 (14.6)	-	-
				チカグレロル EC-PSB 製剤6＊	608 (39.1)	1.50 (1～6)	3426 (29.5)	7.31 (10.3)	-	-

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 8　　チカグレロル生物薬剤学試験の詳細

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢（平均 及び範囲）	測定化合物 製剤	薬物動態パラメータ（幾何平均及び%CV[a]）				幾何平均の比（90% CI）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max}	AUC
				AR-C124910XX EC-PSB 製剤6＊	125 (37.4)	2.00 (1～4)	1107 (26.6)	8.36 (12.0)	-	-
				チカグレロル EC-DSB 製剤6＊	456 (44.5)	1.50 (1～2)	2832 (35.1)	7.56 (22.6)	-	-
				AR-C124910XX EC-DSB 製剤6＊	77 (57.2)	2.00 (1～3)	757 (44.9)	8.99 (17.6)	-	-
				チカグレロル EC-AC 製剤6＊	85 (90.3)	4.00 (2～8)	1235 (79.3)	9.68 (32.5)	-	-
				AR-C124910XX EC-AC 製剤6＊	12 (139.0)	6.00 (2～12)	435 (78.9)	16.04 (42.7)	-	-
0038 （米国）	錠剤 製剤22＊ の経口投与及び注射液 製剤15＊ の静脈内投与から絶対バイオアベイラビリティを評価すること	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与試験 90 mg 錠 15 mg 静脈内持続投与（0.1 mg/mL 投与液 150 mL を注入速度	健康被験者 12（12/0） 32 歳 （22～45 歳）	チカグレロル 製剤15＊	449.1 (28.9)	0.48 (0.47～0.49)	1057.5 (20.84)	6.8 (18.0)	-	-
				AR-C124910XX 製剤15＊	16.54 (26.9)	1.7 (1～2)	182.5 (26.31)	8.3 (31.7)	-	-
				チカグレロル 製剤22＊	403.0 (38.7)	1.5 (1～5)	2232.9 (35.52)	8.1 (16.5)	-	0.36 (0.30, 0.42)[c]

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 8　　チカグレロル生物薬剤学試験の詳細

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢（平均 及び範囲）	測定化合物 製剤	薬物動態パラメータ （幾何平均及び%CV[a]）				幾何平均の比 （90% CI）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max}	AUC
		300 mL/h で 30 分かけて投与）		AR-C124910XX 製剤22＊	143.5 (27.4)	2.00 (2～5)	1182.47 (26.66)	8.1 (11.6)	-	-
0055 （米国）	内服液に対する 4 種の錠剤の相対バイオアベイラビリティを評価すること	非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、単施設、単回投与試験 90 mg 即放錠 [redacted]を含むチカグレロル 1.0 mg/mL 内服液	健康被験者 24（20/4） 36 歳 （20～44 歳）	チカグレロル 製剤28＊ （内服液）	602.9 (34.8)	1.2 (1～2)	2959.5 (37.3)	8.9 (39.5)	-	-
				AR-C124910XX 製剤28＊ （内服液）	173.7 (27.5)	1.7 (1～3)	1240.1 (26.3)	7.9 (16.7)	-	-
				チカグレロル 製剤22＊ （標準製剤）	491.3 (37.7)	1.5 (1～4)	2887 (39.2)	9.6 (39.6)	0.79 (0.72, 0.87)[d]	0.92 (0.86, 1.00)[d]
				AR-C124910XX 製剤22＊ （標準製剤）	150.6 (29.6)	2.0 (2～4)	1257.1 (27.2)	8.3 (17.3)	0.86 (0.79, 0.95)[d]	0.97 (0.91, 1.04)[d]
				チカグレロル 製剤22＊ （変動錠 A）	512.0 (40.4)	1.8 (1～4)	2781.7 (47.2)	8.7 (30.5)	0.83 (0.76, 0.91)[d]	0.90 (0.83, 0.97)[d]
				ARC124910XX 製剤22＊ （変動錠 A）	164.8 (30.1)	2.7 (2～4)	1251.4 (36.8)	7.9 (19.1)	0.95 (0.87, 1.04)[d]	0.98 (0.92, 1.05)[d]

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 8　　チカグレロル生物薬剤学試験の詳細

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	測定化合物 製剤	薬物動態パラメータ（幾何平均及び%CV[a]）				幾何平均の比（90% CI）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max}	AUC
				チカグレロル製剤22＊（変動錠 B）	514.0 (41.3)	1.9 (1～5)	2925.8 (46.6)	9.7 (36.3)	0.82 (0.75, 0.90)[d]	0.94 (0.87, 1.01)[d]
				AR-C124910XX 製剤22＊（変動錠 B）	150.9 (27.3)	2.5 (2～5)	1194.9 (30.8)	8.5 (23.6)	0.87 (0.79, 0.95)[d]	0.94 (0.88, 1.01)[d]
				チカグレロル製剤22＊（変動錠 C）	440.8 (42.9)	2.0 (1～5)	2703.6 (45.5)	9.7 (33.8)	0.72 (0.65, 0.79)[d]	0.89 (0.83, 0.96)[d]
				AR-C124910XX 製剤22＊（変動錠 C）	136.4 (30.2)	3.0 (2～5)	1164.6 (30.1)	8.3 (21.0)	0.78 (0.72, 0.86)[d]	0.93 (0.87, 0.99)[d]
0033 （米国）	食事の影響を評価すること	非盲検、無作為化、2 投与群、2 期クロスオーバー、単回投与試験 [redacted]錠 270 mg 製剤17＊ [redacted]錠 270 mg 製剤18＊	健康被験者 投与群 A 26（23/3） 32 歳 （18～45 歳） 投与群 B 26（19/7） 36 歳 （21～45 歳）	チカグレロル製剤17＊（食後）	1496.1 (34.3)	2.5 (1～4)	12133.8 (39.6)	9.8 (37.6)	0.93 (0.83, 1.05)[c]	1.21 (1.11, 1.32)[c]
				AR-C124910XX 製剤17＊（食後）	405.8 (29.0)	3.5 (2～5)	4622.3 (27.4)	10.6 (29.5)	0.78 (0.69, 0.88)[c]	0.99 (0.93, 1.07)[c]
				チカグレロル製剤17＊(空腹時)	1610.9 (37.1)	1.5 (1～3)	9996.8 (42.4)	8.5 (28.7)	-	-

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 8　　チカグレロル生物薬剤学試験の詳細

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	測定化合物 製剤	薬物動態パラメータ（幾何平均及び%CV[a]）				幾何平均の比（90% CI）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max}	AUC
				AR-C124910XX 製剤17＊（空腹時）	524.7 (28.9)	1.5 (1～4)	4675.9 (30.0)	9.9 (34.1)	-	-
				チカグレロル 製剤18＊（食後）	1697.3 (35.0)	2.0 (1～4)	14980.3 (42.1)	11.2 (37.3)	0.92 (0.80, 1.06)[c]	1.23 (1.14, 1.33)[c]
				AR-C124910XX 製剤18＊（食後）	352.7 (29.8)	3.0 (2～4)	4403.2 (37.1)	11.2 (31.5)	0.73 (0.67, 0.80)[c]	0.95 (0.90, 1.01)[c]
				チカグレロル 製剤18＊（空腹時）	1831.3 (27.0)	1.5 (1～3)	12115.1 (37.8)	9.7 (35.2)	-	-
				AR-C124910XX 製剤18＊（空腹時）	482.5 (27.8)	2.0 (1～4)	4617.3 (30.7)	10.1 (26.2)	-	-
0020（フランス）	製剤10＊と手を加えていないクロピドグレルとの生物学的同等性及び欧州製造と米国製造の手を加えていないクロピドグレルの生物学的同等性を評	単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、5 日間反復投与試験 [redacted]錠剤を[redacted]したクロピドグレル 75 mg 製剤10＊、	54（54/0） 28 歳 （18～45 歳）	[redacted]欧州製造のクロピドグレル 75 mg を[redacted]した製剤 製剤10＊	2924.2 (32.0)	1.00 (1～3)	9194.2 (24.5)	NA	1.01 (0.89, 1.15)	1.07 (0.99, 1.15)

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 8　　チカグレロル生物薬剤学試験の詳細

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢（平均 及び範囲）	測定化合物 製剤	薬物動態パラメータ （幾何平均及び%CV[a]）				幾何平均の比 （90% CI）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	C_{max}	AUC
	価すること	欧州製造のクロピドグレル 75 mg、米国製造のクロピドグレル 75 mg		欧州製造クロピドグレル 75 mg	2892.7 (53.6)	0.50 (1～4)	8867.4 (37.5)	NA	-	-
				米国製造クロピドグレル 75 mg	2822.3 (28.2)	1.0 (1～3)	8870.0 (24.3)	NA	0.94 (0.86, 1.02)	0.98 (0.95, 1.02)

[a] t_{max} については中央値及び範囲
[b] 94%CI　試験 D5130C00019 では中間解析と群逐次デザインによる変更を反映させるため、94%CI を用いた。（Pocock 1977）
[c] 絶対バイオアベイラビリティの幾何平均及び 95%CI（試験 D5130C00038）
[d] 内服液（処方 A）に対する幾何平均の比
[e] 試験 D5130C00033 では、各投与群で試料を採取した症例間での独立性が不完全であったことから多重性の調整のために幾何平均の比に対して 95%CI を用いた。

チカグレロルの生物薬剤学試験の治験総括報告書については、第 5 部 3.1.1 項参照及び第 5 部 3.1.2 項参照

AUC　時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI　信頼区間、C_{max}　単回投与後の最高血漿中濃度、CV　変動係数、EC-AC　上行結腸で放出する [redacted]、EC-DSB　小腸下部で放出する [redacted]、EC-PSB　小腸上部で放出する [redacted]、[redacted]、NA　該当なし、[redacted]、$t_{½}$　半減期、t_{max}　最高血漿中濃度到達時間、[redacted]

2.7.1.4.2　　チカグレロルの開発で使用した分析法

臨床試験期間内に一部血漿試料の再分析を行い（Incurred sample reproducibility）、測定結果の妥当性を確認した（表 9及び第 5 部 3.1.4 項参照）。

チカグレロルの開発で使用した他の薬物の定量に関する分析法の概略は表 10に記載する。

活性を有しないクロピドグレルのカルボン酸代謝物（SR26334）の血漿中濃度は [redacted] 社（[redacted]、フランス）において分析法 [redacted]1070 により、又は [redacted] 社（英国）において分析法 [redacted]/021 により測定した。分析法 [redacted]1070 では液－液抽出を、分析法 [redacted]/021 では固相抽出を LC-MS 法による分析の前処理とした。ケトコナゾールの血漿中濃度は [redacted] 社（英国）において分析法 [redacted]/027 に従って、固相抽出の後、LC-MS 法により測定を行った。

ジルチアゼムの血漿中濃度は [redacted] 社（英国）において分析法 [redacted]/056 に従って、固相抽出の後、LC-MS 法により測定した。

ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラムの血漿中濃度は [redacted] 社（米国）において分析法 2100-299 [redacted] に基づき、液－液抽出の後、LC-MS 法により測定した。

シンバスタチン、シンバスタチンアシドの血漿中濃度は [redacted] 社（英国）において分析法 [redacted]/034 に従い、固相抽出の後、LC-MS 法により測定した。

アトルバスタチン、アトルバスタチンラクトン、2-水酸化アトルバスタチン及び 4-水酸化アトルバスタチンの血漿中濃度は [redacted] 社（[redacted]、オランダ）において、分析法 [redacted]-722 に従い、液－液抽出の後、LC-MS 法により測定した。

トルブタミド及び 4-水酸化トルブタミドの血漿中濃度は [redacted] 社（英国）において、分析法 [redacted]/023 に従い、固相抽出の後、LC-MS 法により測定した。

ジゴキシンの血漿中及び尿中濃度は [redacted] 社（米国）において、分析法 [redacted]11.1 及び [redacted]11.2 に従い、直接的ラジオイムノアッセイにより測定した。

エチニルエストラジオールの血漿中濃度は [redacted] 社（オランダ）において、分析法 [redacted]-807 に従い、液－液抽出の後、LC-MS 法により測定した。

レボノルゲストレルの血漿中濃度は [redacted] 社（オランダ）において、分析法 [redacted]-681 に従い、固相抽出の後、LC-MS 法により測定した。

Venlafaxine 及び O-desmethylvenlafaxine の血漿中濃度は [redacted] 社（英国）において、分析法 [redacted]/125 に従い、除蛋白後、LC-MS 法により測定した。

シクロスポリンの血液中濃度は [redacted] 社（英国）において、分析法 [redacted]/128 に従い、除蛋白後、LC-MS 法により測定した。

表 9　　ヒト試料中におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の再現性

臨床試験	分析法	被検物質	対象被験者	真度
D5130C00050	BA-583	チカグレロル	外国人健康被験者	24 検体中 24 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		24 検体中 24 検体で± 20%以内
D5130C00042	BA-452	チカグレロル	外国人健康被験者	24 検体中 24 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		24 検体中 24 検体で± 20%以内
D5133C00001	TICHPP	チカグレロル	日本人健康被験者	24 検体中 24 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		24 検体中 24 検体で± 20%以内
D5130C00054	BA-583	チカグレロル	中国人健康被験者	24 検体中 20 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		24 検体中 23 検体で± 20%以内
D5130C00065	YAT/144/V02	チカグレロル	日本人を含むアジア人安定期冠動	56 検体中 55 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX	脈疾患患者	56 検体中 56 検体で± 20%以内
D5130C00027	YAT/144/V03	チカグレロル	日本人を含むアジア人急性冠症候	84 検体中 84 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX	群患者	84 検体中 84 検体で± 20%以内
D5130C05262	BA-452	チカグレロル	外国人急性冠症候群患者	150 検体中 128 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		150 検体中 119 検体で± 20%以内
D5132C00001	TICHPP	チカグレロル	日本人を含む陳旧性心筋梗塞患者	658 検体中 634 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		651 検体中 624 検体で± 20%以内
D5130C00015	BA-452	チカグレロル	外国人腎障害者	24 検体中 24 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		24 検体中 22 検体で± 20%以内
D5130C00016	BA-452	チカグレロル	外国人肝障害者	20 検体中 20 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		20 検体中 20 検体で± 20%以内
D5130C00073	YAT/144/V03	チカグレロル	外国人健康被験者	32 検体中 32 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		32 検体中 32 検体で± 20%以内
D5130C00074	YAT/144/V03	チカグレロル	外国人健康被験者	36 検体中 36 検体で± 20%以内
		AR-C124910XX		35 検体中 36 検体で± 20%以内

表 10　　チカグレロルの試験で使用された他の薬物の分析法

分析法	分析バリデーション報告書	被検物質	生体試料	検量線範囲 LLOQ～ULOQ (ng/mL)	臨床試験
[redacted] 1070	CP005192	クロピドグレルのカルボン酸代謝物（SR26334）	血漿	5～5000	SC-532-5239
[redacted]/021	[redacted]/021	クロピドグレルのカルボン酸代謝物（SR26334）	血漿	5～5000	D5130C00020 D5130C00029
[redacted]-722	[redacted]-722	アトルバスタチン	血漿	0.25～250	D5130C00025
		アトルバスタチンラクトン		0.25～250	
		2-水酸化アトルバスタチン		0.25～250	
		4-水酸化アトルバスタチン		0.25～250	
[redacted]11.1	[redacted]11.1	ジゴキシン	血漿	0.15～8	D5130C05265
[redacted]11.2	[redacted]11.2	ジゴキシン	尿	1～40	D5130C05265
[redacted]/056	[redacted]/056	ジルチアゼム	血漿	1～250	D5130C00040
[redacted]-807	[redacted]-807	エチニルエストラジオール	血漿	2～1000 pg/mL	D5130C00042
[redacted]/027	[redacted]/027	ケトコナゾール	血漿	10～5000	D5130C00022
[redacted]-681	[redacted]-681	レボノルゲストレル	血漿	0.1～50	D5130C00042
2100-229	0051-103/	ミダゾラム	血漿	0.1～100	D5130C00017
[redacted]	2100-229	1-水酸化ミダゾラム		0.1～100	D5130C00032
		4-水酸化ミダゾラム		0.1～100	
[redacted]/034	[redacted]/034	シンバスタチン	血漿	0.25～250	D5130C00024
		シンバスタチンアシド		0.25～250	
[redacted]/023	[redacted]/023	トルブタミド	血漿	10～5000	D5130C00051
		4-水酸化トルブタミド		10～5000	
[redacted]/125/V4	[redacted]/125	Venlafaxine	血漿	1～400	D5130C00073
		O-desmethylvenlafaxine		1～400	
[redacted]/128	[redacted]/128	シクロスポリン	血液	20～4000	D5130C00074

LLOQ　定量下限、ULOQ　定量上限、[redacted]　[redacted]社

2.7.2　臨床薬理試験

ブリリンタ®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 7
2.7.2.1 背景及び概観 12
2.7.2.1.1 チカグレロルの臨床薬理試験プログラムに関する序論 12
2.7.2.1.2 ヒト由来試料を用いた試験の概観 12
2.7.2.1.2.1 チカグレロルの *in vitro* 非臨床薬理試験 12
2.7.2.1.2.2 非臨床薬物動態 13
2.7.2.1.2.3 蛋白結合及び血球移行 14
2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観 14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.2.2.1 個々の試験の概略 24
2.7.2.2.1.1 日本人被験者を含む第Ⅰ相臨床薬理試験 24
2.7.2.2.1.1.1 試験 D5130C05266（日本人被験者を含む単回漸増投与試験） 24
2.7.2.2.1.1.2 試験 D5130C05267（日本人被験者を含む反復漸増投与試験） 25
2.7.2.2.1.1.3 試験 D5133C00001（市販用製剤を用いた薬物動態試験） 25
2.7.2.2.1.2 海外第Ⅰ相臨床薬理試験 26
2.7.2.2.1.2.1 試験 SC-532-5169（単回投与用量漸増試験 1） 26
2.7.2.2.1.2.2 試験 SC-532-5171（単回投与用量漸増試験 2） 27
2.7.2.2.1.2.3 試験 D5130C00049（単回投与用量漸増試験 3） 28
2.7.2.2.1.2.4 試験 SC-532-5239（反復投与用量漸増試験） 28
2.7.2.2.1.2.5 試験 D5130C00013（ADME 試験） 29
2.7.2.2.1.3 チカグレロルの体内動態及び薬力学に対する内因性要因の影響 30
2.7.2.2.1.3.1 試験 D5130C00014（年齢及び性別） 30
2.7.2.2.1.3.2 試験 D5130C00054（中国人単回反復投与試験） 30
2.7.2.2.1.3.3 試験 D5130C00015（腎障害） 31
2.7.2.2.1.3.4 試験 D5130C00016（肝障害） 32
2.7.2.2.1.3.5 試験 D5130C00028（高齢者の呼吸機能への影響） 32
2.7.2.2.1.3.6 試験 D5130C00034（慢性閉塞性肺疾患／喘息） 33
2.7.2.2.1.4 チカグレロルの体内動態及び薬力学における外因性要因の影響 34
2.7.2.2.1.4.1 試験 D5130C00022（ケトコナゾールとの相互作用） 34
2.7.2.2.1.4.2 試験 D5130C00040（ジルチアゼムとの相互作用） 34
2.7.2.2.1.4.3 試験 D5130C00039（リファンピシンとの相互作用） 35
2.7.2.2.1.4.4 試験 D5130C00017（ミダゾラムとの相互作用、経口投与） 35
2.7.2.2.1.4.5 試験 D5130C00032（ミダゾラムとの相互作用、経口及び静脈内投与） 36
2.7.2.2.1.4.6 試験 D5130C00024（シンバスタチンとの相互作用） 36
2.7.2.2.1.4.7 試験 D5130C00025（アトルバスタチンとの相互作用） 37

2.7.2.2.1.4.8 試験 D5130C00051（トルブタミドとの相互作用）.....37
2.7.2.2.1.4.9 試験 D5130C00073（Venlafaxine との相互作用）.....37
2.7.2.2.1.4.10 試験 D5130C00074（シクロスポリンとの相互作用）.....38
2.7.2.2.1.4.11 試験 D5130C05265（ジゴキシンとの相互作用）.....38
2.7.2.2.1.4.12 試験 D5130C00005（アスピリンとの相互作用）.....39
2.7.2.2.1.4.13 試験 D5130C00006（ヘパリンとの相互作用）.....40
2.7.2.2.1.4.14 試験 D5130C00007（エノキサパリンとの相互作用）.....40
2.7.2.2.1.4.15 試験 D5130C00042（経口避妊薬との相互作用）.....41
2.7.2.2.1.4.16 試験 D5130C00026（デスモプレシンとの相互作用）.....42
2.7.2.2.1.5 母集団解析.....43
2.7.2.2.1.5.1 海外第Ⅲ相試験（試験 D5130C05262；PLATO 試験）における母集団薬物動態解析.....43
2.7.2.2.1.5.2 海外第Ⅲ相試験（試験 D5130C05262；PLATO 試験）における母集団薬物動態／薬力学解析.....44
2.7.2.2.1.5.3 アジア共同第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析.....48
2.7.2.2.1.5.4 国際共同第Ⅲ相試験（試験 D5132C00001；PEGASUS 試験）における母集団薬物動態解析.....50
2.7.2.2.1.6 チカグレロルの薬力学試験.....57
2.7.2.2.1.6.1 試験 D5130C05261（チカグレロルとアスピリンの併用及びクロピドグレルとアスピリンの併用）.....57
2.7.2.2.1.6.2 試験 D5130C00029（チカグレロル及びクロピドグレルの初回負荷量の比較）.....58
2.7.2.2.1.6.3 試験 D5130C00037（QTc 評価）.....59
2.7.2.2.1.6.4 試験 D5130C00050（尿酸）.....60
2.7.2.2.1.6.5 試験 D5130C00067（冠血流）.....60
2.7.2.2.1.6.6 試験 D5130C00065（アジア共同第Ⅱ相試験）.....61
2.7.2.2.1.6.7 試験 D5130C00008（DISPERSE 試験）.....62
2.7.2.2.1.6.8 試験 D5130C00002（DISPERSE2 試験）.....63
2.7.2.2.1.6.9 試験 D5130C00030（RESPOND 試験）.....64
2.7.2.2.1.6.10 試験 D5130C00048（OFFSET 試験).....65
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....66
2.7.2.3.1 チカグレロルの体内動態.....66
2.7.2.3.1.1 吸収.....66
2.7.2.3.1.2 分布.....68
2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄.....68
2.7.2.3.1.4 用量比例性.....71
2.7.2.3.1.5 時間依存性.....73
2.7.2.3.1.6 安定期の冠動脈疾患患者及び急性冠症候群患者におけるチカグレロルの体内動態.....74
2.7.2.3.1.7 チカグレロル体内動態に及ぼす内因性要因の影響.....76
2.7.2.3.1.7.1 年齢.....76
2.7.2.3.1.7.2 性別.....77
2.7.2.3.1.7.3 体重.....77
2.7.2.3.1.7.4 人種.....77
2.7.2.3.1.7.5 肝障害.....80

2.7.2.3.1.7.6 腎障害 80
2.7.2.3.1.8 チカグレロル体内動態に及ぼす外因性要因の影響 80
2.7.2.3.1.8.1 CYP3A 阻害剤 80
2.7.2.3.1.8.2 CYP3A 誘導薬 81
2.7.2.3.1.8.3 強力な P-糖蛋白質阻害剤 81
2.7.2.3.1.8.4 喫煙 81
2.7.2.3.1.9 チカグレロルが他剤に及ぼす影響 82
2.7.2.3.1.9.1 CYP3A 基質 82
2.7.2.3.1.9.2 CYP2C9 基質 83
2.7.2.3.1.9.3 P-糖蛋白質の基質 83
2.7.2.3.2 チカグレロルの薬力学 83
2.7.2.3.2.1 血小板凝集阻害作用 84
2.7.2.3.2.1.1 血小板凝集の測定法 84
2.7.2.3.2.1.2 チカグレロルの用量と血小板凝集阻害作用の関係 86
2.7.2.3.2.1.3 チカグレロルの血漿中濃度と血小板凝集阻害作用の関係 89
2.7.2.3.2.2 チカグレロルの用法・用量 92
2.7.2.3.2.3 クロピドグレル非反応例におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用 94
2.7.2.3.2.4 クロピドグレル投与とチカグレロル投与の間での薬剤切り替え 94
2.7.2.3.2.4.1 クロピドグレル既投与患者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用 94
2.7.2.3.2.4.2 血小板凝集阻害作用における CYP2C19 遺伝子型の影響 97
2.7.2.3.2.5 作用発現 98
2.7.2.3.2.6 作用消失 99
2.7.2.3.2.7 テンプレート出血時間 100
2.7.2.3.2.7.1 チカグレロル投与での出血時間に対するデスモプレシンの影響 101
2.7.2.3.2.8 QT 間隔、呼吸機能、尿酸及び冠血流に対するチカグレロルの影響 101
2.7.2.3.2.8.1 QT 間隔に対するチカグレロルの影響 101
2.7.2.3.2.8.2 高齢健康被験者及び慢性閉塞性肺疾患・喘息患者の呼吸機能に対するチカグレロルの影響 101
2.7.2.3.2.8.3 尿酸 103
2.7.2.3.2.8.4 冠血流 103
2.7.2.3.2.9 チカグレロルの血小板凝集阻害作用に対する内因性要因の影響 104
2.7.2.3.2.9.1 年齢及び性別 104
2.7.2.3.2.9.2 人種 105
2.7.2.3.2.9.3 腎障害 105
2.7.2.3.2.9.4 肝障害 105
2.7.2.3.2.10 チカグレロルの血小板凝集阻害作用に対する外因性要因の影響 107
2.7.2.3.2.10.1 アスピリン 107
2.7.2.3.2.10.2 エノキサパリン及びヘパリン 107
2.7.2.3.2.10.3 リファンピシン 107
2.7.2.3.3 安全性及び忍容性 108
2.7.2.4 特殊な試験 109

表目次

表 1　臨床薬理試験及び薬力学を検討した第Ⅱ相試験（試験番号、試験内容及び治療）.....21
表 2　健康被験者にチカグレロルを単回又は 1 日 2 回反復経口投与したときの投与量当たりのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量の幾何平均（95%信頼区間）の比較.....71
表 3　累積係数の幾何平均（変動係数%）.....73
表 4　チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの平均及び変動係数(%)（試験 D5130C00008）.....75
表 5　年齢及び性別ごとの薬物動態解析.....76
表 6　日本人及び白人健康被験者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態の体内動態パラメータの統計解析.....77
表 7　日本人及び中国人健康被験者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ.....79
表 8　健康被験者及び安定期の冠動脈疾患患者における IPA とチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度との関係を示す E_{max}（%）及び EC_{50}（ng/mL）.....90
表 9　チカグレロル（及び AR-C124910XX）の血漿中濃度－IPA の関係における E_{max}（%）及び EC_{50}（ng/mL).....106

図目次

図 1　初回来院時における総曝露量と 1 年以内に Major bleeding を発現する確率の関係.....46
図 2　チカグレロルの CL/F 及び共変量（内因性及び外因性要因）間の関連性に関するフォレストプロット（PEGASUS 試験）.....52
図 3　AR-C124910XX の CL/F 及び共変量（内因性及び外因性要因）間の関連性に関するフォレストプロット（PEGASUS 試験）.....53
図 4　心血管性イベント（主要有効性評価項目）に対する曝露量－作用関係の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験）.....54
図 5　心血管性イベント（主要有効性評価項目）発生の有無別の $C_{ss,av}$ の箱髭図（PEGASUS 試験）.....55
図 6　TIMI の定義による Major bleeding（安全性の主要評価項目）に対する曝露量－作用関係の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験）.....56
図 7　TIMI の定義による Major bleeding（安全性の主要評価項目）発現の有無別の $C_{ss,av}$ の箱髭図（PEGASUS 試験）.....57
図 8　外国人健康被験者にチカグレロル 90 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の平均血漿中濃度推移.....67
図 9　ヒトにおける推定代謝経路.....70
図 10　健康被験者にチカグレロルを反復経口投与したときの平均 IPA（最終凝集率を測定、20 μmol/L　ADP 誘発）.....87

図 11　アテローム性動脈硬化症患者における平均 IPA（最終凝集率を測定、ADP 誘発）.....88
図 12　急性冠症候群患者における平均 IPA（最終凝集率を測定、20 μmol/L ADP 誘発）.....89
図 13　健康被験者における IPA（最終凝集率を測定）とチカグレロルの血漿中濃度の間の非線形回帰分析.....92
図 14　インピーダンス血小板凝集測定法により測定した *in vitro* IPA（10 μmol/L ADP 誘発）.....95
図 15　クロピドグレル既投与患者にチカグレロルを投与したときの平均血小板凝集率（最終凝集率を測定、ADP 誘発）.....96
図 16　クロピドグレル未投与患者にチカグレロルを投与したときの平均血小板凝集率（最終凝集率を測定、ADP 誘発）.....97
図 17　チカグレロル 90 mg 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 2 週間投与したときの CYP2C19 代謝群別 PA 及び IPA（最終凝集率を測定）.....98
図 18　安定期の冠動脈疾患患者にチカグレロル 180 mg、クロピドグレル 600 mg 又はプラセボを初回負荷投与したときの平均 IPA（最終凝集率を測定、20 μmol/L ADP 誘発）.....99

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
ACT	Activated coagulation time　活性化凝固時間
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion　吸収、分布、代謝及び排泄
ADP	Adenosine diphosphate　アデノシン二リン酸
A_{ess}	Cumulative amount of unchanged drug excreted into urine during a dosing interval at steady-state　定常状態における投与間隔内の累積尿中未変化体排泄量
aPTT	Activated partial thromboplastin time　活性化部分トロンボプラスチン時間
AR-C124910XX	活性を保持するチカグレロルの代謝物
AR-C126532XX	チカグレロルの治験薬コード
AR-C133913XX	チカグレロルの不活性代謝物
AST	Aspartate transaminase　アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity　投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12 hours　投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under plasma concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification　投与後 0 時間から定量限界以上の最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,\tau}$	Area under the plasma concentration-time curve during one dosing-interval at steady-state　定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under plasma concentration-time curve in a dosing interval　1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect curve from zero to infinity　投与後 0 時間から無限大時間までの作用－時間曲線下面積
$AUEC_{t1\ to\ t2}$	Area under the effect curve from time t_1 to t_2 hours　時間 t_1 から時間 t_2 までの作用－時間曲線下面積
AZD6140	チカグレロルの治験薬コード
bd	Twice daily dosing　1 日 2 回投与
BMI	Body mass index (kg/m^2)　肥満指数（kg/m^2）
NT-proBNP	brain naturietic peptide　脳性ナトリウム利尿ペプチド
CABG	Coronary artery bypass graft　冠動脈バイパス術
CI	Confidence interval　信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance　経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma drug concentration　最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma drug concentration　最低血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease　慢性閉塞性肺疾患
CrCL	Creatinine clearance　クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical study report　治験総括報告書

略語及び専門用語	用語の説明
$C_{ss,max}$	Maximum plasma drug concentration at steady-state　定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	Minimum plasma drug at steady-state　定常状態における最低血漿中濃度
CV	Coefficient of variation　変動係数
CYP3A	Cytochrome P450 3A　チトクローム P450 3A
DISPERSE	Global Phase 2a study　海外前期第Ⅱ相試験 D5130C00008
DISPERSE2	Global Phase 2b study　海外後期第Ⅱ相試験 D5130C00002
E_{max}	Maximum effect of inhibition　最大効果
EC_{50}	Concentration at which 50% of maximum effect is reached　50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram　心電図
FDA	Food and Drug Administration　食品医薬品局
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second　1 秒量
FVC	Forced vital capacity　努力肺活量
GCP	Good clinical practice　医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GI	Gastrointestinal　胃腸
GLP	Good laboratory practice　医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
Gmean	Geometric mean　幾何平均
hERG	human ether-à-go-go related gene (encodes for a K ion channel)　（カリウムイオンチャネルをコードする）ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HEK	Human embryonic kidney　ヒト胎児腎
GMP	Good manufacturing practice　医薬品の製造及び品質管理に関する基準
IC_{50}	Concentration at which 50% of maximum inhibition is reached　50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation　日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IPA	Inhibition of platelet aggregation　血小板凝集阻害（能）
IPA_{max}	Individual peak inhibition of platelet aggregation　最大血小板凝集阻害（能）
IR	Immediate release　即放性
IV	Intravenous administration　静脈内投与
K_i	Inhibition constant　阻害定数
kg	Kilogram　キログラム
L	Liter　リットル
LLOQ	Lower limit of quantitation　定量下限
LTA	Light transmittance aggregometry　光透過血小板凝集能測定法
MI	Myocardial infarction　心筋梗塞
μg	Microgram　マイクログラム
μmol/L	Micromolar　マイクロモルパーリットル
min	Minute　分
mg	Milligram　ミリグラム
mL	Millilitre　ミリリットル
mmHg	Millimeters of mercury　ミリメートル水銀柱圧
MTD	Maximum tolerated dose　最大耐量
NA	Not available　該当せず
NC	Not calculated　計算せず

略語及び専門用語	用語の説明
ng	Nanogram　ナノグラム
非反応例	ベースライン時の血小板凝集とクロピドグレル 300 mg 投与後の血小板凝集の絶対差（最大凝集率、20 µmol/L ADP）が 10%以下である患者
NSTEMI	Non-ST segment elevation myocardial infarction　非 ST 上昇型心筋梗塞
OAE	Other adverse event　その他の有害事象
OAT	Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
od	Once daily dosing　1 日 1 回投与
OFFSET	試験 D5130C00048
$P2Y_1/P2Y_{12}$	Platelet ADP receptor (formerly P2T)　血小板 ADP 受容体（以前の P2T）
PD	Pharmacodynamic(s)　薬力学
PE	Point estimate　点推定値
PEGASUS	国際共同第Ⅲ相試験 D5132C00001
Pgp	P-glycoprotein　P-糖蛋白質
PGE1	Prostaglandin E1　プロスタグランジン E1
PK	Pharmacokinetic(s)　薬物動態
PRI	Platelet reactivity index　血小板反応性指数
PLATO	海外第Ⅲ相試験 D5130C05262
PRE	Platelet reactivity index　血小板反応性指数
PRP	Platelet rich plasma　多血小板血漿
PRU	$P2Y_{12}$ reaction units　$P2Y_{12}$ 反応単位
QRS 間隔	ECG interval measured from the beginning of the Q wave (or the R wave if Q is missing) to the J point; the time interval of ventricular depolarisation　心電図の Q 波（又は Q 波が欠落している場合は R 波）の初めから J 点までの時間で、心室の脱分極に必要な時間
QT 間隔	ECG interval measured from the beginning of the Q wave (or the R wave if Q is missing) to the end of the T wave; the time interval of ventricular depolarisation and repolarisation　心電図の Q 波（又は Q 波が欠落している場合は R 波）の初めから T 波の終わりまでの時間で、心室の脱分極及び再分極に必要な時間
QTc	Corrected QT interval　補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett formula　Bazett 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fredericia correction　Fredericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcX	QT interval corrected for heart rate using a study-specific factor　試験特異的係数を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTtang	QT interval measured by EClysis from the beginning of the Q wave (or the R wave if Q is missing), to the intercept between the isoelectric line and the regression line, derived on the T-wave downstroke from values between 80% and 20% of the T-top amplitude　Q 波（又は Q 波が欠落している場合は R 波）の初めから等電位線と回帰直線（T 波頂点の振幅の 80%と 20%の間の値から T 波を上から下に向けて導き出した直線）の交点までを EClysis により測定した時間
RESPOND	試験 D5130C00030

略語及び専門用語	用語の説明
反応例	ベースライン時の血小板凝集とクロピドグレル 300 mg 投与後の血小板凝集の絶対差（最大凝集率、20 μmol/L ADP）が 10%を超える患者
RR	心電図の 2 つの連続する R 波上の対応点の間の時間で、1 回目の心室脱分極から次の心室脱分極に必要な時間
RPC	Residual platelet count　残存血小板数
SD	Standard deviation　標準偏差
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction　ST 上昇型心筋梗塞
$t_{½}$	Elimination half-life　消失半減期
$TIPA_{max}$	Time to peak inhibition of ADP-induced platelet aggregation　ADP 誘発性血小板凝集の最大抑制達成時間
t_{lag}	Lag time for absorption　吸収のラグタイム
t_{max}	Time to reach peak or maximum concentration or response following drug administration 薬物投与後の最高濃度又は最大反応到達時間
$t_{ss,max}$	Time to reach peak or maximum concentration or response following drug administration at steady state　定常状態における薬物投与後の最高濃度又は最大反応到達時間
URAT	Urate transporter　尿酸トランスポーター
VASP	Vasodilator-stimulated phosphoprotein　血管拡張薬刺激性リン蛋白質
VASP-P	Vasodilator-stimulated phosphoprotein-phosphorylated　血管拡張薬刺激性リン蛋白質のリン酸化

表記規則

本概要書で引用した臨床薬理試験では、試験 D5130XXX 又は SC-532-XXX という名称を使用する。また、原薬については AR-C126532XX、AZD6140 又はチカグレロルという用語を使用する。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 チカグレロルの臨床薬理試験プログラムに関する序論

チカグレロル（治験薬コード AZD6140 及び AR-C126532XX）の国際的な臨床薬理試験プログラムは急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞等の患者における心血管性イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の予防に使用する、1 日 2 回経口投与のチカグレロル即放性製剤を開発することを目的として実施された。チカグレロルは、$P2Y_{12}$ 受容体に可逆的に結合することにより作用する経口のアデノシン二リン酸（ADP）受容体拮抗薬であり、ADP が媒介する血小板の活性化及び凝集を効果的に阻害する。

チカグレロルの開発プログラムにおいて計 43 件の臨床薬理試験を実施しており、チカグレロルの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、食事の影響及び薬物相互作用、並びに特殊な集団における薬物動態及び薬力学の特徴について検討した。この他にも、健康被験者及び特別な患者集団を対象として、チカグレロルの曝露量の時間及び用量依存性について検討する試験も実施された。さらに、安定期の冠動脈疾患患者を対象として、（1）チカグレロルの薬理作用の発現及び消失、（2）クロピドグレル非反応例における薬理作用について検討する試験 2 試験も実施された。海外第Ⅲ相試験である PLATO 試験（試験 D5130C05262）の部分集団及び海外第Ⅱ相試験である DISPERSE2 試験（試験 D5130C00002）を対象として母集団薬物動態解析を行い、また日本人を含むアジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）及びアジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）の患者を対象とした母集団薬物動態解析、日本人を含む陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である PEGASUS 試験（試験 D5132C00001）の部分集団を用いた母集団薬物動態解析も実施した。また、PLATO 試験の患者を対象として曝露量－作用関係について検討しており、その結果については本概要で要約する（2.7.2.1.3項参照）。

以下の項では、ヒト由来試料を用いた試験で得られた重要な情報、及びチカグレロルの臨床薬理評価の基礎となる知見について解説するとともに、臨床薬理試験プログラムの概要及びその主な結論について概説する。

2.7.2.1.2 ヒト由来試料を用いた試験の概観

非臨床薬理試験の概要については薬理試験の概要文 2.6.2 項を、非臨床薬物動態試験の概要については薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照のこと。

2.7.2.1.2.1 チカグレロルの *in vitro* 非臨床薬理試験

チカグレロルは、洗浄血小板の表面における特異的 $P2Y_{12}$ 受容体放射性リガンド ^{125}I-AR-C98597XX の結合を阻害した（阻害定数［K_i］ = 2.0 nmol/L）。さらに、ヒト洗浄血小板、ヒト多血小板血漿（PRP）及び全血において、チカグレロルは ADP 誘発血小板凝集を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ、13、398 及び 58 nmol/L であった。また、ヒト全血における血小板凝集をほぼ完全に阻害するチカグレロル濃度（IC_{90} 値）は 398 nmol/L であった。

ヒト循環血中の代謝物として同定されている AR-C124910XX もヒト洗浄血小板に対する特異的放射性リガンドの結合（K_i = 2.5 nmol/L）及びヒト PRP における ADP 誘発血小板凝集を阻害した（IC_{50} 値 = 126 nmol/L）。

チカグレロル及び AR-C124910XX のいずれも活性を有することから、実施したほとんどの臨床薬理試験において、両方の血漿中濃度を測定した。上述した試験で得られた受容体結合データを、臨床薬理プログラムにおけるチカグレロルの薬力学及び $P2Y_{12}$ 受容体結合の可逆性を検討する指針として使用した。

2.7.2.1.2.2 非臨床薬物動態

非臨床薬物動態試験において、2 種類の主要代謝物が認められた。ひとつは ADP 誘発血小板凝集に対する阻害作用を保持しているヒドロキシエチル側鎖の脱離した AR-C124910XX であり、もうひとつはジフルオロフェニルーシクロプロピル基の脱離した不活性代謝物 AR-C133913XX である。

- *In vitro* 試験結果から、チカグレロルの代謝に関与する主なチトクローム P450（CYP）酵素は、CYP3A4 及び CYP3A5 であることが示された。活性を保持する代謝物である AR-C124910XX の生成に CYP3A4 が主に関与する。
- 循環血中の AR-C124910XX は胆汁中排泄を介して消失するため、AR-C124910XX は更なる代謝を受けないものと考えられる。
- *In vitro* 試験結果から、チカグレロルあるいはその主要代謝物は、CYP2C9 及び CYP2D6 活性に対して中程度の阻害作用が示され、CYP3A5 についてもある程度の阻害が示された。チカグレロルの CYP3A4 に及ぼす影響は試験に用いた基質で異なり、活性化又は中程度の阻害作用を示した。チカグレロルの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP2E1 活性に対する阻害作用は認められなかった。
- *In vitro* 試験結果から、チカグレロル及び AR-C124910XX はともに CYP1A1、CYP1A2、CYP2C9、CYP2B6 及び CYP3A4 活性に対する誘導は認められないか、誘導の程度は低いことが示された。
- 有機アニオントランスポーター（OAT1 又は OAT3）を発現させた卵母細胞及びヒト近位尿細管細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験の結果から、チカグレロル、AR-C124910XX 及び不活性代謝物 AR-C133913XX は OAT3 を介した尿酸塩の取り込みを阻害し、AR-C124910XX は OAT1 を介した取り込みを阻害することが示された。
- ヒト胎児の腎臓細胞に移入した尿酸トランスポーター1（URAT1）を用いた *in vitro* 試験の結果から、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX は、URAT1 が介在する ^{14}C-尿酸塩の取り込みに対する弱い阻害作用を示した。
- チカグレロル及び AR-C124910XX は P-糖蛋白質（Pgp）の基質であり、*in vitro* 評価系においてジゴキシンの Pgp を介した輸送を阻害した。

上記に示した *in vitro* 試験成績から、CYP3A アイソザイム、CYP2C9 及び Pgp を介した薬物相互作用を検討するための臨床薬理試験が必要であると判断された。更に *in vitro* 試験成績を検証するため、血清中尿酸値に及ぼすチカグレロルの影響について検討する試験を実施した。

2.7.2.1.2.3 蛋白結合及び血球移行

^{3}H-チカグレロルのヒト血漿蛋白結合を 10、200 及び 4000 ng/mL の濃度で平衡透析法を用いて検討した。血球移行率についても、同じ濃度範囲で検討した。チカグレロルは血漿蛋白への親和性が高く、蛋白結合率は 98%より高かった。^{3}H-チカグレロル（放射能）のヒト赤血球への結合率は 15～20%と概して低く、チカグレロルは赤血球への親和性が低く、また浸透性も低いことを示唆している。更に、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX 及び不活性代謝物 AR-C133913XX の *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 99.9%、52.4%であった。3 種類の化合物すべてについて、検討した濃度範囲内で血漿蛋白結合率に濃度依存性は認められなかった（チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX のより詳細な蛋白結合及び血球移行率については薬物動態試験の概要文 2.6.4 項参照）。チカグレロルと AR-C124910XX の蛋白結合率は高く、他の薬物が蛋白と結合することで置換される可能性や疾患による影響を受ける可能性があるため、健康被験者、腎障害者及び肝障害者を対象とした薬物動態試験内においてもチカグレロル及び AR-C124910XX の蛋白結合を測定した。

2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観

チカグレロルの臨床薬理試験プログラムにおいて 43 試験が実施され、被験者約 1000 例が登録された。これらの試験のうち 8 試験は、絶対バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、チカグレロルの体内動態に対する食事の影響、及び[redacted]クロピドグレル錠との生物学的同等性を検討するために実施された生物薬剤学試験であり、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項に記載した。残りの臨床薬理試験 35 試験（表 1）では、健康被験者、重度腎障害者、軽度肝障害者、喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者における安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）について評価した。臨床薬理試験に登録された大部分の被験者の年齢は 18～45 歳であり、ほとんどの試験は白人被験者を対象に実施されたが、2 試験は日本人被験者と白人被験者の両方を対象として実施されており、別の 1 試験では日本人被験者のみを対象として実施され、また別のもう 1 試験では中国人被験者を対象として実施された。臨床薬理試験プログラムには薬物相互作用試験も含まれており、CYP3A や CYP2C9 の分子種及び薬物排出トランスポーターである Pgp のプローブ基質を用いて、薬物動態のみ、又は薬物動態及び薬力学の両方を検討した。これらの薬物相互作用試験では、チカグレロルと経口避妊薬、ヘパリン、エノキサパリン、アスピリン、デスモプレシンとの間の薬物動態及び薬力学における相互作用の可能性についても評価した。QTc 間隔、呼吸困難、血清尿酸値及び冠血流に対するチカグレロルの影響を評価する試験も実施した。OFFSET 試験（試験 D5130C00048）では、安定期の冠動脈疾患患者を対象として、チカグレロルとクロピドグレルの血小板凝集阻害作用の発現及び消失について比較検討した。RESPOND 試験（試験 D5130C00030）では、クロピドグレル反応例及び非反応例の 2 つの患者集団から成る安定期の冠動脈疾患患者を対象として、チカグレロルの血小板凝集阻害率（IPA）、並びにチカグレロルからクロピドグレルに切り替えたときの薬物動態と薬力学的作用の関連性について評価した（「反応例」及び「非反応例」の定義については、「略語及び専門用語一覧表」参照）。

DISPERSE 試験（試験 D5130C00008）では、アテローム性動脈硬化症患者を対象として、チカグレロルとクロピドグレルの IPA を比較した。DISPERSE2 試験（試験 D5130C00002）では、非 ST 上昇型急性冠症候群患者を対象として、チカグレロルとクロピドグレルの IPA を比較した。アジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）では、安定期の冠動脈疾患を有する日本人を含むアジア人患者を対象として、チカグレロルとクロピドグレルの IPA を比較した。

DISPERSE2 試験及び PLATO 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析、並びに PLATO 試験では急性冠症候群患者における曝露量－作用関係について解析した。アジア共同第Ⅲ相試験及びアジア共同第Ⅱ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析を行い、日本人を含むアジア人急性冠症候群患者における主要安全性評価項目（PLATO 試験の定義による Major bleeding）と主要有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）に対する曝露量－作用関係を視覚的に評価した。また、PEGASUS 試験では日本人を含む陳旧性心筋梗塞患者における母集団薬物動態解析を行い、主要安全性評価項目（TIMI の定義による Major bleeding）と主要有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）に対する曝露量－作用関係を視覚的に評価した。これらで得られた結果について本概要に簡単に記載する。

急性冠症候群におけるチカグレロルの予定用法・用量は、初回負荷量として 180 mg を投与した後、維持用量として 90 mg を 1 日 2 回投与する方法である。また、陳旧性心筋梗塞におけるチカグレロルの予定用法・用量は 60 mg1 日 2 回投与である。臨床薬理試験で検討したチカグレロルの用量範囲は、単回投与で 0.1～1260 mg、1 日 1 回反復投与で 50～600 mg、1 日 2 回反復投与で 50～300 mg であった。薬物相互作用試験では、最高治療用量の併用薬とチカグレロル 180 又は 270 mg を併用した。通常、薬物動態及び薬力学の解析では、チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度、並びに 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率及び最大凝集率を測定）を用いた。また、薬物動態パラメータとして、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{½}$）を、薬力学パラメータとして、最大血小板凝集阻害率（IPA_{max}）及び投与後 0 時間から無限大時間までの血小板凝集阻害作用－時間曲線下面積（AUEC）をノンコンパートメント法により算出した。

臨床薬理試験 35 試験の結果、安定期の冠動脈疾患を有する日本人を含むアジア人患者における薬物動態／薬力学評価、並びに母集団薬物動態解析及び急性冠症候群患者における曝露量－作用関係の解析から、以下に示す結論が得られた。

薬物動態

- 健康被験者にチカグレロルを空腹時投与したとき、チカグレロルは速やかに吸収され、t_{max} は 1.5～4 時間（中央値）であった。チカグレロルから循環血中の主要な代謝物 AR-C124910XX への代謝は速やかで、t_{max} は 1.5～4 時間（中央値）であった。チカグレロルに対する AR-C124910XX の AUC 比の平均は約 40%であった（試験 D5130C00007）。
- チカグレロル及び AR-C124910XX の $t_{½}$の平均はそれぞれ 7.2 時間（範囲 5.9～8.4 時間）及び 8.5 時間（範囲 5.9～20.0 時間）であった（試験 D5130C00007）。
- チカグレロルの体内動態は線形で、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は 30～1260 mg の用量範囲において概ね用量比例的に増加した（試験 SC-532-5169、試験 SC-532-5171 及び試験 D5130C00049）。
- 反復投与を通して、チカグレロルの体内動態に時間依存性は認められなかった。チカグレロルの 90～200 mg を 1 日 2 回投与したときの累積係数の平均はチカグレロルで 1.2～2.0、AR-C124910XX では 1.3～2.7 であった。
- チカグレロルの主要消失経路は肝臓での代謝であり、腎排泄の寄与は小さかった。放射標識したチカグレロルを経口投与したときの放射能の回収率は平均で約 84%であり、うち 57.8%が糞中に、26.5%が尿中に回収された（試験 D5130C00013）。
- AR-C124910XX の主要消失経路は胆汁排泄であり、腎排泄の寄与は 1%未満と小さかった（試験 D5130C00013）。

チカグレロルの体内動態及び薬力学に対する内因性要因の影響

- 女性におけるチカグレロルの曝露量は男性と比べて、C_{max} では約 52%、AUC では約 37%高く、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はともに約 50%高かった（試験 D5130C00014）。IPA は男性と女性で同程度であった。
- チカグレロルと AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は非高齢者（18～45 歳）と比べて高齢者（65 歳以上）の方が約 50～60%高かった（試験 D5130C00014）。IPA は高齢者と非高齢者で同程度であった。
- 軽度肝障害者におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC の平均は、被験者背景を合わせた健康被験者と比べてそれぞれ 12%及び 23%高かったが、IPA は両群間で同程度であった（試験 DC5130C00016）。
- 重度腎障害者におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC の平均は腎機能の正常な被験者と比べて約 20%低く、また AR-C124910XX については C_{max} に違いは認められなかったものの、AUC は 17%高かった。IPA は両群間で類似していたが、重度腎障害者における IPA の個体差は腎機能の正常な被験者より大きかった（試験 D5130C00015）。腎障害に伴う用量調整は必要ないと考えられる。
- 日本人におけるチカグレロルの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は白人に比して約 40%高かった。体重で補正した場合でも全身曝露量は日本人で約 20%高かった（試験 D5130C05267）。IPA の最大効果（E_{max}）は日本人及び白人健康被験者で同程度であった。
- チカグレロルの体内動態はクロピドグレルの反応例及び非反応例で同程度であり、クロピドグレル投与中止後 24 時間以降にチカグレロルを投与した場合でも、クロピドグレルの残留濃度による影響は受けなかった（試験 D5130C00030）。
- チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿蛋白結合率は 99%超と高く、年齢、性別、腎機能及び肝機能の影響をほとんど受けなかった（試験 D5130C00014、試験 D5130C00015 及び試験 D5130C00016）。
- チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態及び薬力学的作用は安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者と日本人以外のアジア人患者でほぼ同様であった（試験 D5130C00065）。

チカグレロルの体内動態及び薬力学に対する外因性要因の影響

- チカグレロルとケトコナゾールの併用により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 135%及び 632%の増加を示し、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 89%及び 56%の減少を示した（試験 D5130C00022）。したがって、チカグレロルと強力な CYP3A 阻害剤との併用は推奨されない。
- チカグレロルとジルチアゼムの併用により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 69%及び 174%の増加を示し、AR-C124910XX の C_{max} は 38%減少し、AUC は変動しなかった。ジルチアゼムの体内動態にはチカグレロル併用の影響は認められなかった（試験 D5130C00040）。
- チカグレロルとリファンピシンの併用により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 73%及び 86%の減少を示し、AR-C124910XX の C_{max} は変動せず、AUC は 46%減少した。リファンピシンは個々の症例の IPA_{max} に影響しなかったが、投与後 0 時間から 12 時間までの作用－時間曲線下面積（$AUEC_{0-12}$）を低下させた（試験 D5130C00039）。
- チカグレロルとミダゾラムの併用により、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 27%及び 32%減少し、微量代謝物 4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 35～40%、42～47%減少したが、主要代謝物 1-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC には変動はみられな

かった。しかし、1-水酸化ミダゾラムのミダゾラムに対する C_{max} 比及び AUC 比は、それぞれ 41%及び 48%増加した。ミダゾラムを静脈内投与した場合、チカグレロルとの併用によりミダゾラムの AUC は 12%減少した。ミダゾラムの曝露量減少の程度は中程度であることから、チカグレロルは CYP3A5 の弱い活性化剤であると考えられた。チカグレロルの体内動態にはミダゾラムとの併用による変動はみられなかった（試験 D5130C00017 及び試験 D5130C00032）。

- チカグレロルとシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの C_{max} 及び AUC の平均はそれぞれ 81%及び 56%の増加を示し、シンバスタチンアシド体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 64%及び 52%の増加を示し、なかには 100～200%増加した症例が認められた。チカグレロルの体内動態はシンバスタチンとの併用によって変動しなかった（試験 D5130C00024）。40 mg を超えるシンバスタチンの用量（本邦における最大承認用量は 20 mg/日）を必要とする患者については、曝露量変化の大きさと範囲に対して、臨床上の有用性を考慮すべきである。
- チカグレロルとアトルバスタチンの併用により、アトルバスタチンアシドの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 23%及び 36%の増加を示し、同様に全てのアトルバスタチンの代謝物についても AUC 及び C_{max} の増加（13～55%）が認められた。チカグレロルの体内動態はアトルバスタチンとの併用によって変動しなかった（試験 D5130C00025）。
- チカグレロルとトルブタミドの併用により、トルブタミド及び主要代謝物である 4-水酸化トルブタミドの体内動態に変動は認められなかった。チカグレロルの体内動態はトルブタミドとの併用によって変動しなかった（試験 D5130C00051）。
- チカグレロルの体内動態、O-desmethylvenlafaxine の曝露量（AUC_{τ}及び C_{max}）及び venlafaxine の総曝露量（AUC_{τ}）はチカグレロルと venlafaxine との併用投与の影響を受けなかったが、venlafaxine の C_{max} はチカグレロル併用下で 22%高かった。総合的に考えて、チカグレロルが CYP2D6 を介する薬物代謝に影響を及ぼさないことが示された（試験 D5130C00073）。
- シクロスポリン 600 mg との併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.3 倍及び 2.8 倍増加した。シクロスポリンの併用下で AR-C124910XX の AUC は 32.5%増加し、C_{max} は 15%減少した。シクロスポリンの血液中濃度に対するチカグレロルの影響は認められなかった（試験 D5130C00074）。
- チカグレロルとジゴキシンの併用により、ジゴキシンの C_{max} は 75%、最低血漿中濃度（$C_{ss,min}$）は 30%、AUC は 28%増加した。チカグレロルの体内動態はジゴキシンとの併用によって変動しなかった（試験 D5130C05265）。
- 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（Nordette™）の併用により、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変動しなかった。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を併用投与した場合、経口避妊薬の効果に対する臨床上の影響はないと考えられた（試験 D5130C00042）。
- チカグレロル 50 mg 又は 200 mg（1 日 2 回経口投与）とアスピリン 75 mg～300 mg（1 日 1 回投与）を併用したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態は変動せず、チカグレロルの ADP 誘発 IPA もアスピリンの併用による影響を受けなかった。チカグレロル存在下でのアスピリンに関連する出血時間の延長については、チカグレロルの併用の影響なしから 2 倍までとばらつきがみられたが、これは出血時間の測定方法に依存すると考えられる（試験 D5130C00005 及び試験 D5130C05261）。

- チカグレロルとヘパリンを併用した場合、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に対するヘパリンの影響は認められなかった。チカグレロルとの併用において、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び活性化凝固時間（ACT）の検査に基づいたヘパリンの効果に影響はみられなかった。最終凝集率を測定した場合の IPA_{max} 及び $AUEC_{2\text{-}12}$ はそれぞれ 4.0%及び 7.3%減少したが、この変動の程度は小さいと考えられ、臨床的に重要ではないと考えられた（試験 D5130C00006）。
- チカグレロルとエノキサパリンを併用投与した場合、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に対するエノキサパリンの影響は認められなかった。チカグレロルの IPA に対するエノキサパリンの影響はみられず、また第 Xa 因子検査に基づくエノキサパリンの効果に影響はみられなかった（試験 D5130C00007）。
- チカグレロルとデスモプレシンを併用した場合、チカグレロルの体内動態及び IPA に変動はみられず、テンプレート出血時間の中央値においても臨床的に重要な低下はみられなかった。（試験 D5130C00026）。

<u>母集団薬物動態解析</u>

- 喫煙習慣のある症例ではチカグレロルのクリアランスの母集団平均は約 22%（95%CI：19～25%）高かったが、クリアランスに対する影響は小さく、臨床上の影響はないと考えられた（試験 D5130C00002、試験 D5130C05262；PLATO Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照）。
- チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX のクリアランスに対する体重の影響は、母集団薬物動態解析における体重分布の上位及び下位 10%に該当する症例と中央値に該当する症例とを比較すると、最大でも 20%程度であった（試験 D5130C00002、試験 D5130C05262）。
- 中程度の CYP3A 阻害剤との併用により、チカグレロルのクリアランスの母集団平均は約 64%（95%CI：39～73%）減少しており、チカグレロルの体内動態に及ぼすジルチアゼムの影響を検討した薬物相互作用試験 D5130C00040 で認められた曝露量変化と一致していた。一方で、中程度の CYP3A 誘導薬との併用により約 110%（95%CI：52～192%）増加した（試験 D5130C00002、試験 D5130C05262）。
- 女性における AR-C124910XX の曝露量は男性と比べて 31%（95%CI：30～33%）高かった。
- 人種は有意な共変量のひとつであり、アジア人種では白人と比べてバイオアベイラビリティが 39%（95%CI：33～46%）高く、この人種間の違いの程度は臨床薬理試験 D5130C05266 及び D5130C05267 での成績と一貫していた（試験 D5130C00002、試験 D5130C05262）。
- 年齢はチカグレロル及び AR-C124910XX のクリアランスの有意な共変量であり、年齢が中央値に該当する症例を基準に考えると、年齢分布の上位 5%～下位 5%にある症例のクリアランスの母集団平均は約 135～85%の範囲にあった（試験 D5130C00027）。
- 体重は AR-C124910XX のクリアランスの有意な共変量であり、体重が中央値に該当する症例を基準に考えると、体重分布の上位 5%～下位 5%にある症例のクリアランスの母集団平均は約 86～113%の範囲にあった（試験 D5130C00027）。
- 性別は AR-C124910XX のクリアランスの有意な共変量であり、男性と比べて女性のクリアランスは 32.1%（95%CI：24.2～40.0%）低かった（試験 D5130C00027）。
- 試験 D5130C00027 の日本人患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は同試験の日本人以外のアジア人患者及び試験 D5130C05262（PLATO 試験）のアジア人 PK 患者集団と類似し、また PLATO 試験の白人 PK 患者集団よりも約 40%高かった。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例の PK 患者集団との比較においても、同様の結果が認められた。

- 陳旧性心筋梗塞患者集団におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態プロファイルは急性冠症候群患者で認められた体内動態プロファイルと概ね類似していた（試験 D5132C00001；PEGASUS Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照）。
- 用量 60 mg 及び 90 mg におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は概ね用量比例していた（試験 D5132C00001）。
- 黒人患者及びヒスパニック系／ラテン系患者における CL/F は白人患者に対して統計的有意な差は認められなかった一方で、日本人患者における CL/F は白人患者と比べて低かった（試験 D5132C00001）。

<u>薬力学</u>

- チカグレロルによる血小板凝集阻害作用は、ほぼ完全な阻害が達成されるまで、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度の増加に伴って増大した。これら活性成分の濃度が受容体の飽和に必要な濃度未満にまで低下すると、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度の低下に伴って血小板凝集阻害作用が徐々に低下したことから、チカグレロルによる血小板凝集阻害作用は可逆的であることが示唆された（OFFSET 試験）。
- チカグレロルによる血小板凝集阻害作用とチカグレロル及び／又は AR-C124910XX の血漿中濃度との関係は、シグモイド E_{max} モデルによって表される。
- チカグレロルによる濃度依存的な血小板凝集阻害作用及びシグモイド E_{max} モデルにおけるパラメータ（E_{max} 及び 50%有効濃度［EC_{50}］）は、人種、肝障害、腎障害、又は併用投与されるアスピリン、ヘパリン、エノキサパリン等の因子にはほとんど左右されない（試験 D5130C00005、試験 D5130C00006、試験 D5130C00007、試験 D5130C00015、試験 D5130C00016、試験 D5130C05266 及び試験 D5130C05267）。
- チカグレロルによるアデノシン負荷時冠血流速度増加の増大はアデノシン受容体を介したものであり、特殊な作用経路によるものではないことが示唆された（試験 D5130C00067）。
- 安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の平均 IPA（最終凝集率を測定）は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群に比べていずれの評価時点でも高かった。チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群及び 90 mg 1 日 2 回投与群ともに、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも高い平均 IPA（最終凝集率を測定）を示した（試験 D5130C00065）。
- 日本人の急性冠症候群患者において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べてより強い血小板凝集阻害作用を発現することが確認された（試験 D5130C00027）。

<u>薬力学的効果の発現</u>

- チカグレロル 180 mg 負荷投与後 0.5 時間の平均 IPA は 40.7%であり、クロピドグレル 600 mg 負荷投与後 8 時間でみられた最大効果の 50%とほぼ同じであったことから、チカグレロルは速やかに血小板凝集阻害作用を発現することが確認された。チカグレロルによる IPA は、投与後約 2 時間に約 88%の最大効果に達し、投与後 2～8 時間まで 87～89%の間で維持された（OFFSET 試験）。

<u>薬力学的効果の消失</u>

- 維持投与期間中の IPA（最終凝集率を測定）は、クロピドグレルに比べてチカグレロルで約 20～30%高かったが（絶対差）、最終維持投与後 24 時間には両剤で同様の IPA が認め

られたことから、チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の消失はクロピドグレルに比べて速やかであることが示された（OFFSET 試験）。

- 患者がチカグレロルの投与を 1 回忘れた場合でも、クロピドグレル 1 日 1 回投与による治療を受けている患者と同程度の血小板凝集阻害作用が維持されると考えられる。
- チカグレロルの最終維持投与後 72 時間（3 日目）の平均 IPA は、クロピドグレル最終維持投与後 5 日目の場合と同程度であった。5 日目のチカグレロル群と 7 日目のクロピドグレル群で平均 IPA が同程度であり、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかったことから、チカグレロルの残存抗血小板作用は、クロピドグレルに比べてはるかに速やかにベースライン値に戻ることが示唆された。

<u>クロピドグレル反応例及び非反応例におけるチカグレロルの薬力学的効果</u>

- クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えにより、IPA は絶対値で 26.4%増加し、チカグレロルからクロピドグレルへの切り替えにより、IPA は絶対値で 24.5%減少した。抗血小板作用を維持したまま、クロピドグレルからチカグレロルへ切り替えることが可能である。
- チカグレロル（初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回投与）は、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安定期の冠動脈疾患患者において、不十分な血小板凝集阻害を改善した。反応例及び非反応例の両方において、チカグレロル投与後に、クロピドグレルと比較して一貫して高い IPA が達成され、事前のクロピドグレル投与の有無に関わらず、チカグレロル負荷投与後 4～8 時間における平均 IPA は、反応例で 80.1～96.4%、非反応例で 73.8～90.3%であった。

<u>安全性及び忍容性</u>

- チカグレロルの忍容性は、単回投与で用量 900 mg まで、反復投与で用量 600 mg/日まで、良好であった。単回投与で検討した最高用量は 1260 mg であり、当該用量で有害な胃腸作用により忍容性が限定されたことから、最大耐量は 900 mg と判断された。
- チカグレロル 900 mg の単回投与において、QTcX により評価した心室再分極に対する影響は認められなかった。
- 健康被験者において、出血の発現は稀であり、報告されたものも概ね軽度であった。
- 安定期の冠動脈疾患患者にチカグレロルを投与したとき、呼吸困難が認められたが、健康被験者では稀であった。高齢被験者、喘息又は慢性閉塞性肺疾患患者、及び安定期の冠動脈疾患患者にチカグレロルを投与しても、呼吸パラメータに影響はないと考えられた。
- 健康被験者に食事、活動及び水分摂取の管理下でチカグレロルを投与したとき、血清尿酸値は約 10%上昇したが、個別値が極端に上昇することはなく、チカグレロルの最終投与後 60 時間以内にベースライン値にまで回復した。

<u>**チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量－作用関係（PLATO 試験）**</u>

- いずれの有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベント、並びに項目別イベント）についても、PLATO 試験における限られた曝露量範囲内で明瞭な曝露量－作用関係は認められなかった（PLATO Exposure Response Report of Efficacy Endpoints、第 5 部 3.4.2 項参照）。
- Major bleeding 及び Major bleeding＋Minor bleeding の発現率に関して、曝露量－作用関係が認められたが、その反応曲線の傾斜は非常に緩やかであった。年齢 62 歳（解析対象集団の中央値）で CABG/PCI 歴がなく、チカグレロル及び AR-C124910XX の総濃度の上位及び下位 10%に該当する患者が 1 年以内に Major bleeding が発現する確率は、それぞれ 2.8%

及び 3.2%であった（PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints－第 5 部 3.4.2 項参照）。

- 呼吸困難に関して、時間依存的な曝露量－作用関係が認められ、投与開始時点で最も顕著であった。しかしながら、チカグレロル曝露量の差のみによるものであると推定される呼吸困難の発現率変化は、軽微で臨床的にあまり重要でないと判断された（PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints－第 5 部 3.4.2 項参照）。
- Minor bleeding 又は R-R 間隔延長に関して、曝露量－作用関係は認められなかった（PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints－第 5 部 3.4.2 項参照）。

表 1　　臨床薬理試験及び薬力学を検討した第Ⅱ相試験（試験番号、試験内容及び治療）

試験番号	試験内容	治療
国内第 I 相臨床薬理試験		
D5130C05266	日本人被験者を含む単回漸増投与試験	チカグレロル 50、100、200、300、400、600 mg 単回投与
D5130C05267	日本人被験者を含む反復漸増投与試験	チカグレロル 100 及び 300 mg 単回・1 日 2 回反復投与
D5133C00001	市販用製剤を用いた薬物動態試験	チカグレロル 90 mg 単回投与
海外第 I 相臨床薬理試験		
SC-532-5169	単回投与用量漸増試験 1	チカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 投与
SC-532-5171	単回投与用量漸増試験 2	チカグレロル 30、100、200、300、400 及び 500 mg 投与
D5130C00049	単回投与用量漸増試験 3	チカグレロル 900 及び 1260 mg 投与
SC-532-5239	反復投与用量漸増試験	チカグレロル 50、100、200、300 mg 1 日 2 回 16 日間及び 400、600 mg 1 日 1 回投与 クロピドグレル 300 mg 負荷投与及び 75 mg 1 日 1 回投与
D5130C00013	吸収、分布、代謝及び排泄	^{14}C-チカグレロル 200 mg 単回投与
内因性因子		
D5130C00014	年齢及び性別	チカグレロル 200 mg 単回投与
D5130C00054	中国人単回及び反復投与試験	チカグレロル 90 及び 180 mg 単回及び反復投与
D5130C00015	腎障害	チカグレロル 180 mg 単回投与
D5130C00016	肝障害	チカグレロル 90 mg 単回投与
D5130C00028	高齢者の呼吸機能への影響	チカグレロル 450 mg 負荷投与及び 180 mg 1 日 2 回投与
D5130C00034	慢性閉塞性肺疾患／喘息	チカグレロル 450 mg 負荷投与及び 180 mg 1 日 2 回投与
外因性因子		
D5130C00022	ケトコナゾール	チカグレロル 90 mg 単回投与及びケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回投与

表 1　　臨床薬理試験及び薬力学を検討した第Ⅱ相試験（試験番号、試験内容及び治療）

試験番号	試験内容	治療
D5130C00040	ジルチアゼム	チカグレロル 90 mg 単回投与及びジルチアゼム 240 mg 1 日 1 回投与
D5130C00039	リファンピシン	チカグレロル 180 mg 1 日 1 回投与及びリファンピシン 600 mg 1 日 1 回投与
D5130C00017	ミダゾラム（経口）	チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与及びミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与
D5130C00032	ミダゾラム（経口及び静脈内）	チカグレロル 270 mg 負荷投与及び 180 mg 1 日 2 回投与 ミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与及び 2.5 mg 静脈内投与
D5130C00024	シンバスタチン	チカグレロル 270 mg 負荷投与及び 180 mg 1 日 2 回投与 シンバスタチン 80 mg 単回投与
D5130C00025	アトロバスタチン	チカグレロル 270 mg 負荷投与及び 90 mg 1 日 2 回投与 アトロバスタチンカルシウム 80 mg 単回投与
D5130C00051	トルブタミド	チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与 トルブタミド 500 mg 単回投与
D5130C00073	Venlafaxine	チカグレロル 180 mg 単回投与 Venlafaxine 75 mg 1 日 2 回投与
D5130C00074	シクロスポリン	チカグレロル 180 mg 単回投与 シクロスポリン 600 mg 単回投与
D5130C05265	ジゴキシン	チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与 ジゴキシン 0.25 mg 投与
D5130C00005	アスピリン	チカグレロル 50 mg、200 mg 1 日 2 回投与、200 mg 1 日 1 回投与 アスピリン 300 mg 1 日 1 回投与
D5130C00006	ヘパリン	チカグレロル 180 mg 単回投与 未分画ヘパリン 100 IU/kg 投与
D5130C00007	エノキサパリン	チカグレロル 180 mg 単回投与 エノキサパリン 1 mg/kg 投与
D5130C00042	経口避妊薬	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与 1 錠当たりレボノルゲストレル 0.15 mg とエチニルエストラジオール 0.03 mg を含有する Nordette™錠 1 日 1 回×21 日間投与
D5130C00026	デスモプレシン	チカグレロル 270 mg 負荷投与及び 180 mg 1 日 2 回投与 デスモプレシン 0.3 µg/kg 投与

薬力学試験

表 1　　臨床薬理試験及び薬力学を検討した第Ⅱ相試験（試験番号、試験内容及び治療）

試験番号	試験内容	治療
D5130C05261	チカグレロル＋アスピリンとクロピドグレル＋アスピリンの比較	チカグレロル 200 mg 1 日 2 回及びアスピリン 75 mg 1 日 1 回投与 クロピドグレル 300 mg 負荷投与、75 mg 1 日 1 回及びアスピリン 75 mg 1 日 1 回投与
D5130C00029	チカグレロル及びクロピドグレルの初回負荷量の比較	チカグレロル（270 及び 540 mg）及びクロピドグレル（600 mg）単回負荷投与
D5130C00037	QTc 評価	チカグレロル 900 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg 単回投与
D5130C00050	尿酸	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与
D5130C00067	冠血流への影響	チカグレロル 180 mg 単回投与 アデノシン 0～140 μg/kg/min 静脈内投与 テオフィリン 5 mg/kg 静脈内投与
D5130C00065（第Ⅱ相試験）	日本人患者を含むアジア共同第Ⅱ相試験（安定期の冠動脈疾患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血小板凝集阻害作用）	チカグレロル 45 mg 1 日 2 回、90 mg 1 日 2 回、並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回、4 週間投与 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回、並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回、4 週間投与
D5130C00008（第Ⅱ相試験）	DISPERSE（アテローム性動脈硬化症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血小板凝集阻害作用）	チカグレロル 50 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回又は 400 mg 1 日 1 回、並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回、28 日間投与 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回、28 日間投与
D5130C00002（第Ⅱ相試験）	DISPERSE2（非 ST 上昇型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血小板凝集阻害作用）	チカグレロル 270 mg 負荷投与、及び 90 mg 1 日 2 回又は 180 mg 1 日 2 回、並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回、4、8 又は 12 週間投与 クロピドグレル 300 mg 負荷投与、及び 75 mg 1 日 1 回、並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回、4、8 又は 12 週間投与
D5130C00030（第Ⅱ相試験）	RESPOND（クロピドグレル反応例又は非反応例と特定された安定期の冠動脈疾患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血小板凝集阻害作用）	チカグレロル 180 mg 負荷投与及び 90 mg 1 日 2 回投与並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回 2 週間投与 クロピドグレル 600 mg 負荷投与及び 75 mg 1 日 1 回投与並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回 2 週間投与

表 1　　臨床薬理試験及び薬力学を検討した第Ⅱ相試験（試験番号、試験内容及び治療）

試験番号	試験内容	治療
D5130C00048（第Ⅱ相試験）	OFFSET（クロピドグレル及びプラセボと比較したチカグレロルの抗血小板作用の発現及び消失）	チカグレロル 180 mg 負荷投与及び 90 mg 1 日 2 回投与並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回 6 週間投与 クロピドグレル 600 mg 負荷投与及び 75 mg 1 日 1 回投与並びにアスピリン（75～100 mg）1 日 1 回 6 週間投与

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　個々の試験の概略

2.7.2.2.1.1　日本人被験者を含む第Ⅰ相臨床薬理試験

2.7.2.2.1.1.1　試験 D5130C05266（日本人被験者を含む単回漸増投与試験）

目的及びデザイン：日本人及び白人健康被験者（各 20 例、平均年齢 34 歳、範囲 21～45 歳）にチカグレロルを漸増経口投与（50、100、200、300、400 及び 600 mg）したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設試験。それぞれ日本人健康被験者 10 例と白人健康被験者 10 例から構成される 2 つの群（A 及び B）に合計 40 例の健康な男性又は女性被験者を均等に割り付けた。A 群については、日本人及び白人健康被験者各 8 例をチカグレロル投与群（来院 2 回目に 50 mg、来院 3 回目に 200 mg、来院 4 回目に 400 mg）に無作為割付けし、残りの被験者をプラセボ投与群に無作為割付けした。また、B 群については、日本人及び白人健康被験者各 8 例をチカグレロル投与群（来院 2 回目に 100 mg、来院 3 回目に 300 mg、来院 4 回目に 600 mg）に無作為割付けし、残りの被験者をプラセボ投与群に無作為割付けした。

結果：チカグレロルの曝露量は白人健康被験者に比べて日本人健康被験者でやや高い傾向を示したが、600 mg 投与時を除いて、これらの差は統計学的に有意なものではなかった。600 mg 投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者の方が 48%及び 33%高かった。すべての用量において、ADP 誘発 IPA（最終凝集率及び最大凝集率を測定）は、白人健康被験者と日本人健康被験者で同様であった。ADP 誘発 IPA（最終凝集率及び最大凝集率を測定）に関して、日本人健康被験者と白人健康被験者の間に臨床的に明らかな差は認められなかった。テンプレート出血時間に関して、用量 50～400 mg のチカグレロルを投与した日本人健康被験者と白人健康被験者の間に臨床的に明らかな差は認められなかった。600 mg 投与時のチカグレロルによるテンプレート出血時間の延長は日本人健康被験者の方がより顕著であり、日本人健康被験者で曝露量が高値を示したことによると考えられた。テンプレート出血時間とチカグレロル又は代謝物の血漿中濃度の間に予測可能な関連性はないと考えられた。チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度と ADP 誘発 IPA（最終凝集率及び最大凝集率を測定）に関する薬物動態・薬力学モデリングの結果から、E_{max}、EC_{50} 及びγ値に日本人健康被験

者と白人健康被験者の間で明白な差はないことが明らかになった。健康被験者の 5%以上で発現した有害事象は、緊張性頭痛及び血管迷走神経性失神であった。血管迷走神経性失神を発現した被験者は全て日本人健康被験者で、発現した有害事象は採血又は出血時間検査に伴う手技に関連しており、これらが血管迷走神経性失神の要因になった可能性が高いと考えられる。したがって、有害事象発現と治験薬投与との関連は不明であった。報告された他の有害事象の数及び種類に関して、日本人健康被験者と白人健康被験者の間に明らかな違いは認められなかった。

結論：日本人及び白人健康被験者に用量 50～600 mg のチカグレロルを単回漸増投与したときの忍容性は良好であった。最高用量である 600 mg を除いて、チカグレロルの曝露量に関して日本人健康被験者と白人健康被験者の間に有意な差は認められなかった。

2.7.2.2.1.1.2 試験 D5130C05267（日本人被験者を含む反復漸増投与試験）

目的及びデザイン：日本人及び白人健康男性被験者にチカグレロルを 100 及び 300 mg の用量で単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価した単盲検、無作為化、プラセボ対照試験。合計 69 例（チカグレロル群 57 例及びプラセボ群 12 例）の日本人健康男性被験者（平均年齢 22 歳、範囲 20～28 歳）及び白人健康男性被験者（平均年齢 28 歳、範囲 20～44 歳）が本試験を完了した。

結果：全体として、単回投与後及び定常状態におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC は、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者の方が約 40%高かった。単回投与後及び定常状態における C_{max} 及び AUC を体重 70 kg 当たりに換算することにより、認められた差のうちの約 20%は体重差が要因と考えられた。また、最終凝集率を測定した場合の IPA_{max} 及び AUEC については、100 mg 1 日 2 回投与の場合、日本人健康被験者の方がそれぞれ約 17%及び 23%高かったが、300 mg 1 日 2 回投与の場合、2 つの被験者集団間で差は認められなかった。日本人及び白人健康被験者において、有害事象発現例数は 100 mg 1 日 2 回投与及び 300 mg 1 日 2 回投与で同様であったことから、チカグレロルの用量が増加しても、有害事象発現例数は増加しないことが示された。いずれの投与量についても、有害事象発現率は日本人健康被験者に比べて白人健康被験者の方が高く（7%又は 13% vs. 60%）、施設特異的又は文化的な因子を反映していると考えられた。白人健康被験者における有害事象発現率はチカグレロル投与とプラセボ投与で同程度であった（60% vs. 67%）。発現率が高かった有害事象は、斑状出血、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、接触性皮膚炎及び結膜炎であった。

結論：チカグレロルの曝露量は白人健康被験者に比べて日本人健康被験者で約 40%高く、体重で換算することにより、認められた差の約 20%は体重差が要因と考えられた。いずれの人種群についても、チカグレロルを 100 及び 300 mg の用量で単回及び 1 日 2 回反復経口投与することにより、速やかにほぼ完全又は完全な血小板凝集阻害作用が認められた。日本人及び白人健康被験者のいずれにおいても、チカグレロルを 100 及び 300 mg の用量で単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.1.3 試験 D5133C00001（市販用製剤を用いた薬物動態試験）

目的及びデザイン：チカグレロルの市販用製剤 90 mg を日本人健康男性被験者に単回経口投与したときのチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態、安全性及び忍容性を評価するための、単施設、非盲検、第 I 相試験。日本人健康男性被験者 12 例（平均年齢 26.7 歳、範囲 20～35 歳）が空腹時に服薬し、全例が本試験を完了した。

結果：チカグレロルは投与後 2 時間（中央値）（範囲 1～4 時間）に C_{max} に到達した。チカグレロルの C_{max} 及び AUC の平均はそれぞれ 703 ng/mL 及び 3720 ng·h/mL であった。チカグレロルの CL/F 及び V_Z/F の平均はそれぞれ 24.2 L/h 及び 302 L であった。チカグレロルの $t_{½}$及び MRT の平均はそれぞれ 8.65 時間及び 8.87 時間であった。AR-C124910XX については、投与後 2.5 時間（中央値）（範囲 1.5～4 時間）に C_{max} に到達し、$t_{½}$及び MRT の平均はそれぞれ 10.01 時間及び 13.6 時間であった。チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比の平均はそれぞれ 40%及び 60%であった。本試験では有害事象は報告されなかった。

結論：チカグレロルの市販用製剤 90 mg を日本人健康男性被験者に単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを得た。日本人健康男性被験者にチカグレロル 90 mg を単回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.2 海外第Ⅰ相臨床薬理試験

2.7.2.2.1.2.1 試験 SC-532-5169（単回投与用量漸増試験 1）

目的及びデザイン：チカグレロルの懸濁液 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg を単回経口投与（用量 30 mg については 7 日間の休薬期間後、再投薬）したときの安全性及び忍容性を評価した単回投与、用量漸増、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験。健康男性及び女性被験者 25 例（平均年齢 32 歳、範囲 19～51 歳）が空腹時に服薬した。

結果：0.1 及び 0.3 mg を投与したとき、チカグレロルの血漿中濃度は定量下限（LLOQ）未満で、薬物動態パラメータは算出できなかった。チカグレロル 1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 投与時（用量 30 mg は 2 度投与）の $t_{½}$はそれぞれ 4.1、6.3、7.6、8.5、7.1 及び 8.3 時間であった。用量 1.0 及び 3.0 mg においては終末相が確認される前に血漿中濃度が LLOQ 未満になったために $t_{½}$が短くなっている可能性が考えられた。用量 1.0～100 mg において、C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加していた。全身曝露量における個体差は比較的大きく、変動係数は 16～44%の範囲であった。用量 30 mg の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは 2 度の投与間で同様であった。インピーダンス血小板凝集測定法による投与 2 時間後の平均 IPA は用量 30 mg でそれぞれ 47%及び 43%であり、用量 100 mg では 51%（10 μmol/L ADP）及び 76%（3 μmol/L ADP）であった。残存血小板計数法により測定した IPA はチカグレロルの用量増加とともに増加し、また ADP の濃度の増加とともに減少した。用量－反応性は同じ ADP 濃度で評価した場合に認められた。用量 30 及び 100 mg の投与後 2 時間で、テンプレート出血時間は平均でそれぞれ 418 秒（2.2 倍）及び 817 秒（4 倍）まで延長し、個別値ではそれぞれ最大 915 秒（4.7 倍）及び 1800 秒（8 倍）まで延長した。IPA とテンプレート出血時間との間には明瞭な相関は認められなかった。インピーダンス血小板凝集測定法及び残存血小板計数法による測定で同じ IPA を得るためには 3 倍の異なる ADP 濃度が必要であった。つまり、10 μmol/L ADP 存在下におけるインピーダンス血小板凝集測定法では 30 μmol/L ADP 存在下における残存血小板計数法による測定値と同程度の IPA が得られ、2 種類の測定法による ADP 濃度に対する反応性は相対的には一致することを示している。残存血小板計数法による測定では変動は少なかった。処置期間中に最も多く報告された緊急の処置を要する有害事象は紫斑 17 例［68%］（うち 7 名［47%］はプラセボ群）及び頭痛 10 例［40%］（うち 7 例［47%］はプラセボ群）であった。その他の有害事象はすべて試験期間を通じて 3 例以下で観察されたものであった。被験者 2 例が有害事象のために治験薬を服用することなく脱落しており、1 例（被験者番号 [redacted]、0.3 mg 群）は膝に深い切り傷を負い、別の 1 例（被験者番号 [redacted]、1 mg 群）は投薬前に乳酸脱水素酵素及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇が見られた。

結論：チカグレロルの $t_{½}$は 1.0～100 mg の用量範囲で 4.1～8.3 時間であった。C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した。チカグレロルの忍容性は検討した用量範囲において高く、治験薬の投与と安全性評価項目には明らかな関連は認められなかった。

2.7.2.2.1.2.2 試験 SC-532-5171（単回投与用量漸増試験 2）

目的及びデザイン：チカグレロルの懸濁液 30、100、200、300、400 及び 500 mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価した単回投与、用量漸増、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験。健康男性及び女性被験者 13 例（平均年齢 39 歳、範囲 24～55 歳）が空腹時に服薬した。各被験者は 5 つすべての投与期に参加しており、各投与期の間には 7 日の休薬期間を設けた。

結果：すべての用量群において、同様の血漿中濃度推移のパターンが認められた。チカグレロルに対する活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度比はいずれの用量群でも概ね 30～40%であった。全血を用いてインピーダンス血小板凝集測定法で測定したところ、チカグレロルの 30～400 mg は 3 及び 10 µmol/L ADP 誘発の血小板凝集を用量に応じて阻害した。チカグレロル 100～400 mg を投与したとき、次の投与期までには作用が減弱していたものの、各投与の 2 時間後の 3 及び 10 µmol/L ADP 誘発 IPA はそれぞれ 98%以上及び 95%以上であった。誘発濃度 10 及び 30 µmol/L の ADP を用い、抗凝固剤であるクエン酸塩またはヘパリンの存在下で残存血小板計数法により測定した IPA はチカグレロル 30～400 mg の用量範囲で用量増加とともに増加した。予測された通り、平均凝集阻害作用は ADP の高濃度で減弱した。チカグレロル 100～400 mg を投与したとき、クエン酸塩存在下における 10 及び 30 µmol/L ADP 誘発 IPA は投与後 2 時間でそれぞれ 63～90%及び 50～84%に達したが、次の投与期までには作用は減弱していた。同様の結果はヘパリン処理した検体においても得られており、10 及び 30 µmol/L ADP 誘発 IPA は投与後 2 時間でそれぞれ 64～87%及び 46～83%であった。チカグレロル 30～400 mg 投与により、多血小板血漿を用いて光透過血小板凝集能測定法により測定された 5 及び 20 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終及び最大凝集率を測定）は用量に応じて阻害された。最終凝集率を測定した場合の平均 IPA はチカグレロル 100～400 mg の投与後 2 時間で 94～97%（5 µmol/L ADP）及び 88～95%（20 µmol/L ADP）であった。最大凝集率を測定した場合の平均 IPA はチカグレロル 100～400 mg の投与後 2 時間で 77～81%（5 µmol/L ADP）及び 67～75%（20 µmol/L ADP）であった。最終及び最大凝集率を測定した場合の IPA は次の投与期までには減弱していた。チカグレロルの投与によりテンプレート出血時間が延長したが、明瞭な用量－反応関係は認められなかった。チカグレロル 100、200、300 及び 400 mg の投与後 2 時間の平均テンプレート出血時間はそれぞれ 462 秒（3 倍）、473 秒（2.6 倍）、436 秒（2.5 倍）及び 341 秒（7.4 倍）まで延長した。テンプレート出血時間の解釈の困難さから、用量 500 mg の投与は実施されなかった。最も多く報告された有害事象は紫斑 12 例［92%］で実薬及びプラセボ群で同様の頻度であった。紫斑については多くの症例で治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」又は「たぶん関連あり」と判断された。浮動性めまい及び眼の異常はどちらも 3 例［23%］であった。その他の有害事象は試験期間中 2 例以下で報告されたものであった。被験者 1 例（被験者番号 [redacted]、4[redacted]歳男性）では試験中止に至った有害事象（重篤でない）として失神が認められた。この有害事象は Visit 3 の投薬前（治験薬 100 mg を最初に服薬してから 10 日目）に発症したものであり、治験責任医師により治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。有害事象の発現率と治験薬の用量とに明確な傾向は認められなかった。

結論：本試験ではチカグレロルと代謝物の両方において、C_{max} 及び AUC は用量と比例関係があり、t_{max}、$t_{½}$及び経口クリアランスは被験者及び用量間で一貫していた。チカグレロル 30～

400 mg 投与は ADP 誘発血小板凝集作用を用量に応じて阻害し、3 つの血小板凝集能測定法では高用量においてほぼ完全に近い阻害が認められた。チカグレロルは本試験での用量範囲において良好な忍容性を示した。チカグレロルの用量と安全性評価項目との間に明確な関係は認められなかった。明瞭な用量－反応関係は認められなかったものの、チカグレロルの投与によりテンプレート出血時間は増加した。

2.7.2.2.1.2.3 試験 D5130C00049（単回投与用量漸増試験 3）

目的及びデザイン：チカグレロル錠を単回経口漸増投与したときの安全性及び忍容性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、単回投与用量漸増試験。試験期間を通じて各被験者に 1 度だけ、チカグレロルの 900、1260 及び 1620 mg のいずれかを単回投与した。健康男性及び女性被験者 16 例（平均年齢 27 歳、範囲 19～41 歳）が治験に参加し、チカグレロル 900 mg、1260 mg 及びプラセボがそれぞれ 6 例、6 例及び 4 例に投与された。チカグレロル 1260 mg で消化管障害に関する中止基準に該当したため、予定していた第 3 番目の用量群（1620 mg）の 8 例は無作為割付けされなかった。

結果：チカグレロルの用量増加とともに AUC 及び C_{max} は概ね用量比例的に増加が認められた。チカグレロル 1260 mg を投与したとき 2 倍超の t_{max}（中央値）を観測し、$t_{½}$は僅かではあるが 12～16 時間と確実に増加が認められた。親化合物に対する代謝物の C_{max} 比及び AUC 比は用量に応じて変化しなかった。チカグレロル 1260 mg を投与したときのテンプレート出血時間は 900 mg 投与時よりも延長した。チカグレロル 900 mg 又は 1260 mg を投与された被験者とプラセボを投与された被験者を比較したところ、呼吸器パラメータに対するチカグレロル投与の影響は認められなかった。治験に関連した有害事象を発現した被験者数は用量増加（900 mg から 1260 mg）に伴って増え、発現率はそれぞれ 33%及び 100%であった。チカグレロル 1260 mg を投与された被験者 3 例では消化管障害（悪心、嘔吐、腹痛）が認められ、これにより次用量への増加を中止することとなった。更にチカグレロル 1260 mg を投与された被験者 1 例において、1 件の重篤な有害事象（失神を伴う洞停止、高度房室ブロック、心室補充調律）が発生し、チカグレロルとの関連性ありと判断された。本被験者は 1 分以内に後遺症なしに回復し、伝導障害又は伝導ブロックを生じることなく正常な洞調律が再開した。本被験者のチカグレロルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは投与後 1 時間まではチカグレロル 1260 mg 群の中央値未満であり、1260 mg 群の他の被験者と同程度の値を示した。1260 mg 群の被験者 1 例で呼吸困難が認められた。

結論：チカグレロル 900 mg の単回投与は健康被験者における最大耐量であると判断された。消化管の有害事象が用量規制の要因であった。AUC 及び C_{max} は概ね用量に比例して増加した。

2.7.2.2.1.2.4 試験 SC-532-5239（反復投与用量漸増試験）

目的及びデザイン：チカグレロル錠を反復投与（50、100、200、300、400 及び 600 mg 1 日 1 回投与及び 50、100、200 及び 300 mg 1 日 2 回投与）したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討した単施設、単盲検、プラセボ対照、並行群間、無作為化試験。また、[redacted]クロピドグレルを負荷用量として 300 mg を単回投与した後、75 mg 1 日 1 回を 13 日間投与した。健康男性及び女性被験者 48 例（平均年齢 37 歳、範囲 20～64 歳）が無作為化された（チカグレロル群 28 例、チカグレロルのプラセボ群 4 例、クロピドグレル群 14 例、クロピドグレルのプラセボ群 2 例）。

結果：チカグレロル及び代謝物の体内動態は予測可能な挙動を示し、C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{τ}$）は用量増加に対して概ね用量比例的に増加を示した（用量を 2 倍にした

とき、C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2.2 倍及び 2.4 倍増加）。チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の $t_{½}$及び t_{max} は用量に依存せず、チカグレロルの経口クリアランス（CL/F）も用量に依存しなかった。チカグレロルのすべての用量について、用量の増加とともに IPA には阻害の程度及び作用の持続時間の増加が認められた。トラフ血漿中濃度において、1 日 2 回投与は同じ 1 日量を 1 日 1 回投与するよりも良好な IPA を維持しており、14 日目においてチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与と 200 mg 1 日 1 回投与はクロピドグレルで認められたものと同程度であった。チカグレロルの 100 mg 以上を 1 日 2 回投与、300 mg 以上を 1 日 1 回投与した場合には、クロピドグレルと比べ、1 日を通して高い平均 IPA が得られ、IPA の日内変動を減らすことができた。最大凝集率で評価した場合や 5 μmol/L ADP を用いた場合でも同様の結果が得られた。チカグレロルは投与後 1.5～3 時間に C_{max} に到達し、平均 $t_{½}$は約 6～13 時間であった。活性を保持する代謝物の平均曝露量は親化合物の約 30～40%であった。投与量を 2 倍にしたときのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は 2.2～2.4 倍に増加した。チカグレロルの血漿中濃度の増加により IPA は高くなった。チカグレロル群とクロピドグレル群との間に明確なテンプレート出血時間の違いは認められなかった。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は筋肉痛及び歯肉出血であった。筋肉痛は試験のパート A でチカグレロルを投与された被験者 3 例で報告されたが、パート B ではチカグレロルの高用量群でも報告はなかった。歯肉出血はクロピドグレルを投与された被験者 2 例（14%）及びチカグレロルを投与された被験者 1 例（4%）で報告された。試験期間中、トランスアミナーゼの上昇が有害事象として 2 件報告されており、このため被験者 1 例は試験から脱落し、もう一方の発生についてはその他の有害事象として報告した。更に有害事象として報告しなかったが、被験者 4 例で基準値上限（50 IU/L）を超える ALT 値が認められた。

結論：AUC 及び C_{max} は概ね用量比例的に増加し、反復投与における薬物動態は単回投与から予測可能であった。チカグレロルのすべての用量について、用量（チカグレロルの体内動態は 50～600 mg 1 日 1 回投与及び 50～300 mg 1 日 2 回投与の用量範囲において線形で安定していることが示されている）の増加とともに IPA には阻害の程度及び作用の持続時間の増加が認められた。トラフ（24 時間値）において、チカグレロルの 50 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 1 回投与における IPA は定常状態におけるクロピドグレルと同程度であった。チカグレロル 100 mg 以上を 1 日 2 回投与したとき、1 日を通してクロピドグレルよりも高い平均血小板凝集抑制能を示し、その日内変動も小さかった。概して本試験の用量範囲において、チカグレロル反復投与の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.2.5 試験 D5130C00013（ADME 試験）

目的及びデザイン： ヒトに ^{14}C-チカグレロルを経口投与したときの主排泄経路と代謝プロファイルを検討した非盲検、単施設、非無作為化試験。6 名の健康男性被験者（平均年齢 46 歳、範囲 41～54 歳）に ^{14}C-チカグレロル 200 mg を懸濁液として単回経口投与した。

結果：チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX は投与後 1.5 及び 3.0 時間でそれぞれ C_{max} に達した。放射能の総回収率は平均 84.3%で、尿中に 26.5%、糞中に 57.8%が回収された。放射能の血漿中／血液中濃度比は平均 1.69 であった。尿中、糞中及び血漿中には計 10 種類の代謝物が検出され、放射能の大部分はチカグレロル及び同定済みの代謝物であった。投与した薬物の大部分は糞中へと排泄され、その内訳はチカグレロル（投与量の 27.0%）及び AR-C124910XX（投与量の 21.7%）であった。未変化体のチカグレロルと AR-C124910XX の尿中排泄率の平均はそれぞれ投与量の約 0.02%及び 0.04%であった。尿中の放射能の大部分は不活性代謝

物 AR-C133913XX とそのグルクロン酸抱合体であった。ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。本試験では 2 件の有害事象（頭痛と発疹）が報告された。

結論：投与した放射能の総回収率は 84.3%（糞中に 57.8%、尿中に 26.5%）であった。血漿中及び糞中の放射能は主にチカグレロル及び AR-C124910XX であり、尿中放射能は主に AR-C133913XX 及びそのグルクロン酸抱合体であった。チカグレロル及び AR-C124910XX は赤血球に強く浸透したり結合したりはしなかった。尿中へのチカグレロル及び AR-C124910XX の回収率はいずれも投与量の 1%未満であり、このことは両化合物の消失が代謝型であり、腎障害はチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露に影響しないことを示唆している。

2.7.2.2.1.3 チカグレロルの体内動態及び薬力学に対する内因性要因の影響

2.7.2.2.1.3.1 試験 D5130C00014（年齢及び性別）

目的及びデザイン：チカグレロル 200 mg を単回経口投与時の薬物動態、薬力学に対する性別及び年齢の影響を検討する健康被験者 40 例（非高齢被験者男女各 10 例：年齢 18～45 歳、高齢被験者男女各 10 例：年齢 65 歳以上）を対象とした非盲検、並行群間試験。チカグレロル、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度及び IPA を測定した。計 39 例が試験を完了した。

結果： いずれの年齢層及び性別群においても、チカグレロルは速やかに吸収され、中央値で投与後 2.5～3.0 時間に t_{max} が観測され、AR-C124910XX へ速やかに代謝された（t_{max} の中央値：3.0～3.5 時間）。チカグレロルの AUC 及び C_{max} は男性と比べて女性でそれぞれ 37%及び 52%高く、非高齢者と比べて高齢者でそれぞれ 52%及び 63%高かった。AR-C124910XX についても、同様の結果が得られた。すべての群において投与後 4 時間の平均 IPA（最終凝集率を測定）は 90%超であった。IPA_{max}（最終及び最大凝集率を測定）は非高齢男性（それぞれ 99.5%及び 73.3%）では投与後 4 時間に、非高齢女性（それぞれ 97.4%及び 7.25%）、高齢男性（それぞれ 95.3%及び 65.2%）及び高齢女性（それぞれ 93.0%及び 63.6%）では投与後 8 時間に観測された。有害事象の報告は少なく、内訳は頭痛、悪心及び胸部絞扼感であった。被験者 1 例が治験薬を服用した概ね 1 日と 3 時間後に観察された血管迷走神経性失神のために試験から脱落した。チカグレロルの忍容性・安全性には、性別や年齢による違いは認められなかった。

結論：健康被験者にチカグレロルを単回経口投与したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は男性に比べ女性で約 40～50%高く、また非高齢者に比べて高齢者で 50～60%高かった。すべての群において、IPA_{max} は投与後 2 時間までに観測され、投与後 4 時間までに平均 IPA（最終凝集率を測定）は 90%超となり、IPA_{max} と同程度の効果は投与後 8 時間まで維持された。

2.7.2.2.1.3.2 試験 D5130C00054（中国人単回反復投与試験）

目的及びデザイン：中国人健康被験者にチカグレロル 90 及び 180 mg を単回及び 1 日 2 回（bd）反復投与したときのチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を評価した 2 用量群、非盲検、単施設、単回及び反復投与試験。26 例の中国人健康男性及び女性被験者（90 mg 群：平均年齢 31 歳、範囲 22～44 歳、180 mg 群：平均年齢 28 歳、範囲 21～33 歳）を各用量に無作為割り付けした。

結果：チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は投与後 0.5～1 時間に定量可能範囲内に達し、それぞれ投与後約 2 時間及び 2.5～3 時間で C_{max} に到達した。チカグレロルの吸収及び AR-C124910XX への代謝は速やかであることが示唆された。視覚的にはチカグレロル及び AR-

C124910XX は投与 2 日目に定常状態に到達した。チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度の変動（fluctuation）はチカグレロルを 90 及び 180 mg 反復投与したときで同様であった。チカグレロル 90 及び 180 mg を反復投与したとき、チカグレロルの累積係数の平均値はそれぞれ 1.8 及び 2.1 であり、AR-C124910XX の累積係数の平均値はそれぞれ 1.8 及び 2.0 であった。これら累積係数はチカグレロル及び AR-C124910XX の平均 $t_{½}$（9～15 時間）から予想される値と概ね一致した。チカグレロルの $t_{½}$、t_{max} 及び CL/F と AR-C124910XX の $t_{½}$及び t_{max} の値は 1 日 2 回 1 週間投与で、チカグレロルの用量に依存しなかった。チカグレロルを 90 及び 180 mg の用量で反復投与したとき、チカグレロルの体内動態は線形であり、反復投与の期間を通して安定していた。肝機能異常の有害事象のために 90 mg 群の 2 例が途中脱落した。これら途中脱落した症例の有害事象は中等度で、その他の有害事象はすべて軽度であった。90 mg 群の 12 例中 1 例で有害事象（鼻出血）が、180 mg 群の 14 例中 4 例で有害事象（呼吸困難 3 例、歯肉出血 1 例）が観察された。有害事象の発現率は 90 mg 群で 12 例中 3 例（25%）、180 mg 群で 14 例中 7 例（50%）であった。

結論：中国人健康被験者にチカグレロルを 90 及び 180 mg の用量で反復投与したとき、チカグレロルの体内動態は線形であり、反復投与の期間を通して安定していた。チカグレロルの用量を 90 mg から 180 mg に増量したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は概ね用量比例的であった。中国人健康被験者にチカグレロルの 90 及び 180 mg を単回及び反復投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.3.3 試験 D5130C00015（腎障害）

目的及びデザイン：重度腎障害者及び腎機能の正常な被験者にチカグレロル 180 mg を空腹時投与したときのチカグレロルの体内動態及び薬力学を比較した多施設共同、単回投与、非無作為化、非盲検、並行群間試験。男性及び女性重度腎障害者 10 例（平均年齢 67 歳、範囲 41～80 歳）を組み入れ、年齢や体重を合わせた腎機能の正常な男性及び女性被験者 10 例（平均年齢 63 歳、範囲 33～72 歳）と比較した。

結果：チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の $t_{½}$及び t_{max} と親化合物に対する代謝物の C_{max} 比及び AUC 比は 2 群間で同様であり、チカグレロルへの吸収、チカグレロルから AR-C124910XX への代謝、チカグレロル及び AR-C124910XX の消失には腎障害による影響はほとんどないことが示された。腎障害者におけるチカグレロルの AUC 及び C_{max} は健康被験者よりも約 20%低く、AR-C124910XX の AUC は 17%高かった。しかしながら、腎障害者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量、特に AUC では個体間でのばらつきが大きかった（変動係数で 64～74%）。腎障害者においてチカグレロルの曝露量が低く、また大きくばらついていた一因として、クレアチニンクリアランス（CrCL）が 20 mL/min 未満であった 3 例（その他の症例では CrCL は 20 mL/min を超えていた）においてチカグレロルの C_{max} 及び AUC が低値であったことが考えられた。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量の差は AUC 及び C_{max} の個体間のばらつきと比べると比較的小さく、概してチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は健康被験者と重度腎障害者とで大きな違いはないと推察された。血漿蛋白結合に 2 群間で違いはなく、健康被験者におけるチカグレロルの非結合型分率は 0.16%、重度腎障害者においては 0.21%であり、AR-C124910XX の非結合型分率は健康被験者で 0.18%、重度腎障害者で 0.20%であった。最終及び最大凝集率を測定した場合の IPA_{max}、$AUEC_{0-24}$ 及び $AUEC_{0-72}$ の平均は重度腎障害者と健康被験者間で同様であったが、重度腎障害者でその反応性に大きな個体間のばらつきが認められた。チカグレロル 180 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好で、臨床上

問題となる出血は認められなかった。重度腎障害者における有害事象の発現率は健康被験者と同程度であった。

結論：チカグレロルの体内動態及び IPA に腎障害による影響はほとんどなかった。これらの結果は腎障害者において用量調整が必要ないことを示すものである。

2.7.2.2.1.3.4 試験 D5130C00016（肝障害）

目的及びデザイン：軽度肝障害者と肝機能の正常な健康被験者に絶食条件下でチカグレロル 90 mg を投与したときのチカグレロルの体内動態と薬力学を比較した単施設、単回投与、非無作為化、非盲検、並行群間試験。軽度肝障害者 10 例（平均年齢 57 歳、範囲 41～74 歳）及び肝障害者と個別に被験者背景（人種、性別、年齢±5 歳、喫煙習慣及び体重±5 kg）を合わせた健康被験者 10 例（平均年齢 58 歳、範囲 42～78 歳）を組み入れた。

結果：平均で軽度肝障害者におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC は肝機能の正常な被験者よりもそれぞれ 12%及び 23%高く、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 17%及び 66%高かった。チカグレロルから AR-C124910XX への代謝は 2 群間で同様であり、t_{max}（中央値）は 2.0 時間であった。親化合物に対する代謝物の C_{max} 比及び AUC 比はそれぞれ 0.2946 及び 0.4509 であった。AR-C124910XX の $t_{½}$は肝障害者で 15 時間と、肝機能の正常な被験者の 9.9 時間より長かった。概して、チカグレロル及び AR-C124910XX の IPA は軽度肝障害者と肝機能の正常な被験者との間で違いはなかった。検討した用量において、臨床上問題となる安全性上の懸念は認められなかった。

結論：平均で軽度肝障害者におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC は肝機能の正常な被験者より高かった。肝機能の正常な被験者との比較で、軽度の肝障害が IPA に影響を及ぼさないことが認められた。肝機能の正常な被験者及び軽度肝障害者において、チカグレロル 90 mg の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.3.5 試験 D5130C00028（高齢者の呼吸機能への影響）

目的及びデザイン：健康高齢被験者を対象として、呼吸パラメータに対するチカグレロルの影響を評価した単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、薬物動態・薬力学試験。年齢 55～74 歳の健康な高齢被験者 12 例（男性 6 例、女性 6 例）に 2 期クロスオーバー法でチカグレロル（450 mg 単回負荷投与に続いて 180 mg 1 日 2 回 4 日間投与）又はプラセボを投与した。

結果：チカグレロルは速やかに吸収され、t_{max} 中央値は 1 日目で 2.0 時間、4 日目で 2.0 時間であった。チカグレロルを投与したとき、速やかに活性を保持する代謝物 AR-C124910XX が生成し、t_{max} 中央値は 1 日目で 2.5 時間、4 日目で 2.0 時間であった。チカグレロルを投与したときの 1 日目及び 4 日目における C_{max} 比（AR-C124910XX／チカグレロル）の幾何平均値はそれぞれ 34%及び 44%、AUC 比はそれぞれ 44%及び 58%であった。チカグレロル投与期間中の呼吸パラメータの変化はプラセボ投与期間中と同様であり、いずれにおいても著しいばらつきが認められた。チカグレロル投与期間中の FEV_1、FVC 及び FEV_1/FVC の平均変化量は、プラセボ投与期間中の平均変化量と同程度であった。同様に、呼吸数、1 回換気量又は分時換気量の変化についても、チカグレロル投与期間中とプラセボ投与期間中の間で臨床的に明らかな差は認められなかった。心肺運動負荷試験（パルスオキシメトリー、血圧、心拍数、分時換気量、呼吸数、1 回換気量）により評価した運動能について、チカグレロル投与時とプラセボ投与時の間に差は認められなかった。Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnoea Index により評価した呼吸感覚の悪化及び息切れの自覚の変化について、プラセボ投与期間中と比較してチカグレロル投与期間中で悪化や変化

は認められなかった。チカグレロル投与期間中に認められたパルスオキシメトリー値は、プラセボ投与期間中と同程度であった。また、チカグレロルの総血漿中濃度と呼吸パラメータの変化の間に明らかな関連性は認められなかった。健康高齢被験者に高用量のチカグレロルを初回負荷量として投与したが、チカグレロルによる呼吸パラメータの悪化を示唆する有害事象の報告はなく、呼吸に関連する有害事象の報告もなかった。高頻度に報告された有害事象は鼓腸であり、健康高齢被験者 2 例（各投与時 1 例）で発現した。各 1 例で発現した他の有害事象の重症度は軽度であった。

結論：健康高齢被験者にチカグレロル 450 mg を単回負荷投与した後、180 mg を 1 日 2 回 4 日間投与したとき、呼吸パラメータに変化はみられなかった。

2.7.2.2.1.3.6 試験 D5130C00034（慢性閉塞性肺疾患／喘息）

目的及びデザイン：軽度の喘息患者及び軽度～中等度の慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、呼吸パラメータに対するチカグレロルの影響を評価した単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、薬物動態・薬力学試験。喘息患者 11 例（平均年齢 46 歳、範囲 35～58 歳）及び慢性閉塞性肺疾患患者 7 例（平均年齢 57 歳、範囲 55～62 歳）の合計 18 例の患者に 2 期クロスオーバー法でチカグレロル（450 mg 単回負荷投与に続いて 180 mg 1 日 2 回 4 日間投与）又はプラセボを投与した。

結果：喘息患者において、チカグレロルは速やかに吸収され、1 日目及び 4 日目の t_{max} 中央値は 2.0 時間であった。チカグレロルを投与したとき、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX が速やかに生成され、1 日目及び 4 日目の t_{max} は中央値で 2.0 時間であった。チカグレロルを投与したときの 1 日目及び 4 日目における C_{max} 比（AR-C124910XX／チカグレロル）の幾何平均値はそれぞれ 26%及び 34%、$AUC_{0\text{-}12}$ 比はそれぞれ 32%及び 41%であった。慢性閉塞性肺疾患患者において、チカグレロルは速やかに吸収され、1 日目及び 4 日目の t_{max} 中央値はいずれも 2.0 時間であった。AR-C124910XX の 1 日目及び 4 日目の t_{max} 中央値についても、未変化体と同じであった。チカグレロルを投与したときの 1 日目及び 4 日目における C_{max} 比（AR-C124910XX／チカグレロル）の幾何平均値はそれぞれ 24%及び 45%、$AUC_{0\text{-}12}$ 比はそれぞれ 29%及び 52%であった。チカグレロル投与時の呼吸パラメータの変化はプラセボ投与時と同様であり、いずれにおいても著しいばらつきが認められた。喘息患者群及び慢性閉塞性肺疾患患者群ともに、チカグレロル投与時の FEV_1、FVC 及び FEV_1/FVC の平均変化量は、投与期を通してプラセボ投与時の平均変化量と同程度であった。喘息患者群及び慢性閉塞性肺疾患患者群のいずれにおいても、個々の患者のスパイロメトリー値にチカグレロル投与時とプラセボ投与時の間で顕著な差は認められなかった。喘息患者群及び慢性閉塞性肺疾患患者群ともに、心肺運動負荷試験（パルスオキシメトリー、血圧、心拍数、分時換気量、呼吸数、1 回換気量）により評価した運動能について、チカグレロル投与時とプラセボ投与時の間に差は認められなかった。Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnoea Index により評価した呼吸感覚の悪化及び息切れの自覚の変化について、プラセボ投与時と比較してチカグレロル投与時で悪化や変化は認められなかった。チカグレロル投与時に認められたパルスオキシメトリー値の変化は、投与期を通してプラセボ投与時と同程度であった。喘息患者群及び慢性閉塞性肺疾患患者群のいずれにおいても、チカグレロルの総血漿中濃度と呼吸パラメータの変化の間に明らかな関連性は認められなかった。喘息患者 5 例（45%）で合計 7 件の有害事象が報告され、うち 3 件はチカグレロル投与時、4 件はプラセボ投与時に発現した。慢性閉塞性肺疾患患者 3 例（43%）で 13 件の有害事象が報告され、うち 11 件はチカグレロル投与時、2 件はプラセボ投与時に発現した。その他の重要な有害事象として、呼吸困難が 2 例（喘息

患者 1 例：プラセボ投与時、慢性閉塞性肺疾患患者 1 例：チカグレロル投与時）で報告されたが、いずれも重篤なものではなく、治験薬の投与中止を必要とせず、処置なしに回復した。

結論：喘息患者又は慢性閉塞性肺疾患患者にチカグレロルを投与したとき、検討した用量で呼吸パラメータに変化はみられなかった。

2.7.2.2.1.4 チカグレロルの体内動態及び薬力学における外因性要因の影響

2.7.2.2.1.4.1 試験 D5130C00022（ケトコナゾールとの相互作用）

目的及びデザイン：チカグレロルの体内動態に及ぼすケトコナゾールの影響を検討した単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー薬物相互作用試験。男性及び女性健康被験者 14 例（平均年齢 30 歳、範囲 20～45 歳）を組み入れ、ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回で 10 日間反復投与し、試験 4 日目にチカグレロル 90 mg 単回投与した。

結果：チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータはケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回投与によって変化し、チカグレロルとケトコナゾールとの併用投与によりチカグレロルの C_{max} は 135%増加し、AUC は 632%増加した。さらにチカグレロルとケトコナゾールとの併用投与は AR-C124910XX の C_{max} を 89%減少させ、AUC を 56%減少させた。チカグレロルとケトコナゾールの投与期間中、健康被験者 6 例で有害事象が認められ、チカグレロル単独での投与期間中に健康被験者 4 例で有害事象が認められた。2 例の被験者では、いずれの投与期においても少なくとも 1 件の有害事象が認められた。1 例の健康被験者では有害事象（右脚ブロック）のためにチカグレロルとケトコナゾールの投与後に途中脱落しており、2 例の健康被験者ではチカグレロルとケトコナゾールの投与後に出血に関連したその他の有害事象（血腫、痔出血）が認められた。すべての有害事象は軽度であり、1 件を除いて措置を講じることなく回復した。有害事象の件数は概して 2 つの投与群で同程度であった。

結論：本試験成績から、チカグレロルは CYP3A4 の基質であり、ケトコナゾールのような強力な CYP3A 阻害剤との併用投与はチカグレロルの代謝を強く阻害し、チカグレロルの曝露量を増加させることが示された。強力な CYP3A 阻害剤の併用は避けるべきである。ケトコナゾールの併用時及び非併用時におけるチカグレロルの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.4.2 試験 D5130C00040（ジルチアゼムとの相互作用）

目的及びデザイン：チカグレロルの体内動態に及ぼすジルチアゼム併用投与の影響を評価した無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、単施設試験。男性及び女性健康被験者 18 例（平均年齢 33 歳、範囲 18～44 歳）を組み入れ、ジルチアゼム 240 mg 1 日 1 回を 14 日間反復投与し、試験初日及び 8 日目の朝にチカグレロル 90 mg 単回経口投与した。

結果：チカグレロルとジルチアゼムの併用投与はチカグレロルの C_{max} を 69%及び AUC を 174%増加させ、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} を 38%及び AUC を 13%減少させた。チカグレロルはジルチアゼムの体内動態パラメータを変化させず、ジルチアゼムの C_{max} 及び AUC の調整済み 90%CI は予め設けた 0.80～1.25 の範囲内に収まっていた。有害事象、身体所見、臨床検査による安全性の評価において、臨床的に問題となる所見はなかった。

結果：チカグレロルとジルチアゼムの併用投与はチカグレロルの曝露量を中程度に増加させ、AR-C124910XX の曝露量に影響を及ぼさなかった。概して、検討した用量においてチカグレロルとジルチアゼムの併用投与の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.4.3 試験 D5130C00039（リファンピシンとの相互作用）

目的及びデザイン：チカグレロルの体内動態に及ぼすリファンピシンの併用投与の影響を評価した非盲検、単一群、単施設試験。男性及び女性健康被験者 18 例（平均年齢 34 歳、範囲 24～45 歳）を組み入れ、試験初日及び 15 日目にチカグレロル 180 mg 単回投与し、試験 4～17 日目にリファンピシン 600 mg 1 日 1 回反復投与した。

結果：チカグレロルとリファンピシンの併用投与はチカグレロルの C_{max} を 73%減少させ、AUC を 86%減少させた。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} はチカグレロルとリファンピシンの併用投与による影響を比較的受けなかったが、AUC は 46%減少した。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量の変化は親化合物と代謝物の AUC の比を約 0.54 から 2.1 へと変化させた。ADP（20 μmol/L）誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均はチカグレロル投与時には 94.4%（投与後 8 時間値）～70.4%（投与後 24 時間値）、チカグレロルとリファンピシンの併用投与時には 97.1%（投与後 2 時間値）～14.7%（投与後 24 時間値）の範囲であった。チカグレロルとリファンピシンとの併用投与は IPA_{max}、$AUEC_{0-12}$ のいずれも変化させなかったが、$AUEC_{0-24}$ は 27.3%（95%CI：-721.9～-346.1）低くなった。チカグレロルの血漿中濃度に対する IPA（最終凝集率を測定）曲線の E_{max} の推定値はチカグレロル単独及びリファンピシンの併用時で 90%を超えていた。有害事象、身体所見、臨床検査による安全性の評価において、臨床的に問題となる所見はなかった。

結論：チカグレロルとリファンピシンの併用投与はチカグレロルの C_{max} を 73%減少させ、AUC を 86%減少させた。AR-C124910XX の C_{max} は変化しなかったが、AUC は 46%減少した。リファンピシンは個々の IPA_{max} 及び $AUEC_{0-12}$ のいずれにも影響しなかった。

2.7.2.2.1.4.4 試験 D5130C00017（ミダゾラムとの相互作用、経口投与）

目的及びデザイン：チカグレロルとミダゾラムとを併用投与したとき、CYP3A4/3A5 を介した主な代謝経路（ミダゾラムから 1-水酸化ミダゾラムへの代謝）にチカグレロルの反復経口投与が及ぼす影響を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 28 例（平均年齢 25 歳、範囲 19～35 歳）を無作為割付けした。各期において、健康被験者に試験初日から 6 日にチカグレロル 400 mg を 1 日 1 回投与し、試験 6 日目にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。

結果：チカグレロル併用下ではミダゾラムの C_{max} は 27%減少し、AUC は 32%減少した。生成量の少ない代謝物である 4-水酸化ミダゾラムの全身曝露量については、C_{max} は 35%減少し、AUC_{0-t} は 47%減少した。主要代謝物である 1-水酸化ミダゾラムの全身曝露量は変化しなかった。チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$は、ミダゾラム併用下において変化しなかった。有害事象、身体所見、臨床検査による安全性の評価において、臨床的に問題となる所見はなかった。

結論：チカグレロルとミダゾラムの併用投与はミダゾラムの C_{max} を 27%減少させ、AUC を 32%減少させた。4-水酸化ミダゾラムの C_{max} は 35%減少し、AUC_{0-t} は 47%減少した。ミダゾラムの併用投与はチカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態濃度に影響を及ぼさなかった。検討した用量でチカグレロルとミダゾラムの併用投与の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.4.5 試験 D5130C00032（ミダゾラムとの相互作用、経口及び静脈内投与）

目的及びデザイン：定常状態におけるチカグレロル濃度が静脈内及び経口投与されたミダゾラムの曝露量に影響を及ぼすかどうかを検討した被盲検、無作為化、4 期クロスオーバー試験。ミダゾラムの単独投与又はチカグレロルと併用投与の両条件下で、更にミダゾラム 7.5 mg 経口投与群及び 2.5 mg 静脈内投与群を設けた。チカグレロルの併用投与時は、チカグレロルの初回負荷量 270 mg に続いて 180 mg 1 日 2 回 6 日間投与を行い、その初日及び 7 日目にミダゾラムを投与した。これら 4 群のいずれかに男性及び女性健康被験者 28 例（平均年齢 25 歳、範囲 18～45 歳）を無作為割付した。

結果：チカグレロル濃度が定常状態に達している条件下でミダゾラムを経口投与すると、1-水酸化ミダゾラムの C_{max} は 10%減少し、AUC は変化しなかった。また 4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 40%、42%減少した。チカグレロル濃度が定常状態に達している条件下でミダゾラムを静脈内投与したときには、1-水酸化ミダゾラムの AUC は変化しなかったが、4-水酸化ミダゾラムの AUC は 23%減少した。チカグレロルの初回負荷量投与時にミダゾラムを経口投与すると、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 14%及び 19%減少し、静脈投与した場合には AUC は 9%減少した。チカグレロルの初回負荷量投与時にミダゾラムを経口投与すると、1-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC は影響を受けなかったが、4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 31%及び 33%減少した。チカグレロルの初回負荷量投与時にミダゾラムを静脈内投与したところ、1-水酸化ミダゾラムの AUC は影響を受けなかったが、4-水酸化ミダゾラムの AUC は 24%減少した。ミダゾラムの経口投与はチカグレロルの C_{max} 及び AUC_{τ}には影響をせず、静脈内投与した場合のチカグレロルの C_{max} 及び AUC_{τ}に対する影響は経口投与時と同じであった。有害事象、身体所見、臨床検査による安全性の評価において、臨床的に問題となる所見はなかった。

結論：ミダゾラムの曝露量減少は中程度であり、これらの変化の程度に基づくとチカグレロルは CYP3A5 の弱い阻害剤に分類されると考えられた。チカグレロルの体内動態は変化しなかった。

2.7.2.2.1.4.6 試験 D5130C00024（シンバスタチンとの相互作用）

目的及びデザイン：シンバスタチンの体内動態に及ぼすチカグレロルの併用投与の影響を評価した非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 24 例（平均年齢 29 歳、範囲 18～45 歳）をシンバスタチン 80 mg 単独投与群又はチカグレロルとシンバスタチンの併用投与群に無作為割付けした。併用投与群では、チカグレロル 180 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与（初回負荷量として 270 mg 単回投与を実施）し、試験初日及び 5 日目にシンバスタチン 80 mg を投与した。

結果：チカグレロルとシンバスタチンの併用投与はシンバスタチンの C_{max} 及び AUC をそれぞれ 81%及び 56%増加させた。同様の曝露量増加がシンバスタチンアシドでも認められた。シンバスタチンとチカグレロルの併用投与はチカグレロルの $C_{ss,max}$ を 14%増加させ、$AUC_{ss,\tau}$には影響を及ぼさなかった。チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量はシンバスタチンの存在下において変化しなかった。有害事象及び身体所見、臨床検査値を含む安全性評価項目において、臨床上問題となるような所見は認められなかった。

結論：チカグレロルとシンバスタチンの併用投与はシンバスタチンの C_{max} 及び AUC をそれぞれ 81%及び 56%増加させ、シンバスタチンアシドの C_{max} 及び AUC をそれぞれ 64%及び 52%増加させた。シンバスタチンをチカグレロルと併用投与したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量に有意な変化は認められなかった。

2.7.2.2.1.4.7 試験 D5130C00025（アトルバスタチンとの相互作用）

目的及びデザイン：アトルバスタチンの体内動態に及ぼすチカグレロルの影響を評価した二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 24 例（平均年齢 32 歳、範囲 18～44 歳）を無作為割付けし、チカグレロル 90 mg 又はプラセボ 1 日 2 回を 7 日間反復投与（初回負荷量として 270 mg 単回投与を実施）し、試験 5 日目にアトルバスタチン 80 mg を投与した。

結果：チカグレロル併用投与時には、アトルバスタチンアシドの AUC は平均 36%増加（被験者によってばらつきがあり、14%の減少から 3 倍増加までの幅を有する）し、C_{max} は 23%増加（被験者によってばらつきがあり、58%の減少から 5.25 倍増加までの幅を有する）した。その他のアトルバスタチンの代謝物についても同様の AUC 及び C_{max} の増加（13～55%）が認められた。アトルバスタチンカルシウムとチカグレロルの併用投与はチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータに影響を及ぼさなかった。有害事象、身体所見、臨床検査による安全性の評価において、臨床的に問題となる所見はなかった。

結論： チカグレロルとアトルバスタチンの併用投与はアトルバスタチンアシドの C_{max} を 23%増加させ、AUC を 36%増加させた。その他のアトルバスタチンの代謝物についても同様の AUC 及び C_{max} の増加（13～55%）が認められた。チカグレロルの体内動態パラメータは変化しなかった。

2.7.2.2.1.4.8 試験 D5130C00051（トルブタミドとの相互作用）

目的及びデザイン：トルブタミドの体内動態に及ぼすチカグレロルの影響を評価した無作為化、（チカグレロルについて）二重盲検、2 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 23 例（平均年齢 30 歳、範囲 21～39 歳）を無作為割付けし、チカグレロル 180 mg 又はプラセボ 1 日 2 回を 9 日間反復投与し、試験 5 日目にトルブタミドを投与した。トルブタミドは非盲検で投与した。

結果：トルブタミド及び主要代謝物である 4-水酸化トルブタミドの体内動態パラメータはチカグレロルの併用投与によって変化しなかった。チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX（主要代謝物）の体内動態パラメータはトルブタミドの単回投与によって変化しなかった。プラセボ投与期間中に発疹が発現した 1 例及びプラセボとトルブタミドの投与期間中に高血圧が発現した 1 例の合計 2 例の被験者が有害事象のために脱落した。2 例以上で発現した有害事象は浮動性めまい、頭痛、結膜炎、血腫であった。最も件数の多かった有害事象は頭痛であった。有害事象の大部分は軽度であり、皮膚乾燥及び高血圧の 2 件を除いて措置を講じることなく回復した。

結論：チカグレロルとトルブタミドの併用投与はトルブタミド及びその代謝物である 4-水酸化トルブタミドの体内動態パラメータを変化させなかった。チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態はチカグレロルとトルブタミドの併用投与によって変化しなかった。検討した用量でチカグレロルとトルブタミドの併用投与の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.4.9 試験 D5130C00073（Venlafaxine との相互作用）

目的及びデザイン：健康被験者を対象とした venlafaxine の体内動態に及ぼすチカグレロルの影響及びチカグレロルの体内動態に及ぼす venlafaxine の影響を評価するための非盲検、一順序、クロスオーバー試験。25 名の男性及び女性健康被験者（平均年齢 26 歳、範囲 18～43 歳）初日にチ

カグレロル 180 mg を単回投与した後、4 日目に venlafaxine 37.5 mg を 1 日 2 回投与し、続けて 5～10 日目に venlafaxine 75 mg を 1 日 2 回投与した。9 日目にはチカグレロル 180 mg を単回投与した。

結果：チカグレロル及び AR-C124910XX の t_{max} 及び $t_{½}$の中央値、並びに venlafaxine 及び O-desmethylvenlafaxine の t_{max} は単独投与時と併用投与時で類似していた。チカグレロル単独投与時に対する venlafaxine 併用投与時のチカグレロルの AUC 比及び C_{max} 比（幾何平均）の 90%信頼区間はそれぞれ 82.78～97.14%及び 85.03～109.61%であり、相互作用なしとする 80～125%の範囲内であったことから、venlafaxine はチカグレロルの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。同様に AR-C124910XX の AUC 比及び C_{max} 比の 90%信頼区間はそれぞれ 97.28～116.21%及び 96.10～117.78%であり、80～125%の範囲内であったことから、venlafaxine は AR-C124910XX の曝露量にも影響を及ぼさないことが示された。チカグレロルは venlafaxine の総曝露量（AUC_{τ}）に影響を及ぼさず、venlafaxine 単独投与時に対するチカグレロルとの併用投与時の venlafaxine の AUC_{τ} 比の 90%信頼区間は 106.27～114.52%と 80～125%の範囲に完全に収まっていた。しかしながら、venlafaxine 単独投与時に対するチカグレロルとの併用投与時の venlafaxine の C_{max} は 122%（90%信頼区間 111.80～132.75%）であった。チカグレロルは O-desmethylvenlafaxine の曝露量に影響を及ぼさず、AUC_{τ}比及び C_{max} 比の 90%信頼区間はそれぞれ 96.61～100.85%及び 98.34～104.65%であり、80～125%の範囲内であった。Venlafaxine の併用時及び非併用時におけるチカグレロルの忍容性は概して良好であった。

結論：チカグレロルと venlafaxine の併用投与はチカグレロルの体内動態に影響を及ぼさず、また O-desmethylvenlafaxine の曝露量（AUC_{τ}及び C_{max}）及び venlafaxine の総曝露量（AUC_{τ}）に影響を及ぼさなかったが、venlafaxine の C_{max} はチカグレロル併用下で 22%高かった。総合的に判断して、チカグレロルは CYP2D6 を介した薬物代謝に影響しないことが示された。

2.7.2.2.1.4.10 試験 D5130C00074（シクロスポリンとの相互作用）

目的及びデザイン：健康被験者を対象としたチカグレロルの体内動態に及ぼすシクロスポリンの影響及びシクロスポリンの体内動態に及ぼすチカグレロルの影響を評価するための単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験。男性健康被験者 26 例（平均年齢 24 歳、範囲 19～43 歳）をチカグレロル 180 mg 単独、シクロスポリン 600 mg 単独、或いはチカグレロル 180 mg とシクロスポリン 600 mg の併用で単回投与した。

結果：チカグレロルの AUC 及び C_{max} は、シクロスポリンの併用下でそれぞれ 183%及び 130%高かった。また AR-C124910XX の AUC はシクロスポリン併用下で 32.5%高く、C_{max} は 15%低かった。チカグレロル及び AR-C124910XX の t_{max} 及び $t_{½}$は単独投与時と併用投与時で類似していた。それに対して、チカグレロルの併用投与はシクロスポリンの曝露量に影響を及ぼさなかった。男性健康被験者にチカグレロルとシクロスポリンを併用投与したときの忍容性は概して良好であった。

結論：シクロスポリンの併用投与により、チカグレロルの AUC 及び C_{max} をそれぞれ 183%及び 130%増加し、また AR-C124910XX の AUC は 32.5%増加する一方、C_{max} は 15%減少した。チカグレロルの併用投与はシクロスポリンの体内動態に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.1.4.11 試験 D5130C05265（ジゴキシンとの相互作用）

目的及びデザイン：チカグレロルと併用投与したときのジゴキシンの体内動態を比較した無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 20 例（平均年齢 44 歳、範

囲 22～59 歳）を無作為割付けし、チカグレロル 400 mg 又はプラセボ 1 日 1 回を 16 日間投与し、試験 6 日目にジゴキシン 0.25 mg 1 日 2 回を投与した。続けて試験 7～14 日目にジゴキシン 0.25 mg をチカグレロル又はプラセボとともに 1 日 1 回投与した。ジゴキシンは非盲検で投与した。

結果：チカグレロルとジゴキシンの併用投与はジゴキシンの $C_{ss,max}$ を 75%、$C_{ss,min}$ を 31%、$AUC_{ss,\tau}$を 28%増加させたが、チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータはジゴキシンの併用投与によって変化しなかった。定常状態における 1 投与間隔（τ）に亘る未変化体のジゴキシンの尿中排泄量の累積は 24%増加し、血漿からのジゴキシンの腎クリアランスはチカグレロル併用投与時で変化しておらず、チカグレロル併用投与によりジゴキシンのバイオアベイラビリティが高くなることを示唆していると考えられた。ジゴキシン $t_{½}$はチカグレロル併用投与時で 10 時間増加した。最も頻度の高かった有害事象は挫傷（チカグレロル＋ジゴキシン群で 4 例、プラセボ＋ジゴキシン群で 1 例）、口内炎（チカグレロル＋ジゴキシン群で 3 例）、頭痛（チカグレロル＋ジゴキシン群で 4 例、プラセボ＋ジゴキシン群で 2 例）及び関節痛（プラセボ＋ジゴキシン群で 2 例）で、併用により増加する傾向があった。被験者 1 例でチカグレロル投与後に紫斑と発疹のために試験から脱落した。

結論：チカグレロルはジゴキシンの体内動態に影響を及ぼした。ジゴキシンはチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に影響を与えなかった。健康被験者にジゴキシンの反復投与下でチカグレロルを反復投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.4.12 試験 D5130C00005（アスピリンとの相互作用）

目的及びデザイン：アスピリンと併用投与したときのチカグレロルの体内動態を評価した非盲検、無作為化、2 処方、2 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 16 例（平均年齢 37 歳、範囲 21～54 歳）を無作為割付けし、チカグレロル単独、若しくはアスピリンとの併用で、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回を 5 日間反復投与（試験初日から 5 日目まで）し、200 mg 1 日 2 回を 5 日間反復投与（試験 6 日目から 9 日目まで、試験 10 日目は 200 mg を 1 日 1 回投与）した。アスピリンは 300 mg 1 日 1 回を 10 日間反復投与した。

結果：チカグレロル 50 及び 200 mg 1 日 2 回投与したときのチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータはアスピリン 300 mg 1 日 1 回の併用投与による影響を受けなかった。チカグレロル 50 mg 1 日 2 回反復投与において、ADP 誘発 IPA は最低値で約 70%、最高値で 90%を観測し、チカグレロル 200 mg 1 日 2 回反復投与においては ADP 誘発 IPA は投与後 12 時間まで 95%以上であった。チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与（試験 5 日目）と 200 mg 1 日 2 回投与（試験 10 日目）の ADP 誘発血小板凝集をアスピリンの併用時と非併用時とで比べると、ADP 誘発血小板凝集にアスピリンの影響は認められなかった。チカグレロル 50 及び 200 mg 1 日 2 回投与においてコラーゲン誘発 IPA は約 5～20%であるが、アスピリンとの併用投与ではコラーゲン誘発血小板凝集を約 65～75%阻害し、アスピリンとチカグレロルの相加作用が認められている。アスピリンとチカグレロルを 9 日間併用投与したとき、Lancet テンプレート出血時間（中央値）はベースラインから 2.1 倍（範囲 1.0～20.0 倍）増加したのに対し、アスピリンとの非併用投与時では 1.4 倍（範囲 0.8～5.1 倍）であった。テンプレート（Simplate I®）法を用いたとき、チカグレロル 9 日間反復投与後のテンプレート出血時間はアスピリンの併用時、非併用時の両方で同じであった（6.7 倍、範囲 5.5～15.0 倍）。テンプレート出血時間は 200 mg 投与ではアスピリンの併用時、非併用時の両方で、ほぼすべて 30 分より長かった。最も発現率の高かった有害事象は頭痛と点状出血であった。被験者 3 例が有害事象のために脱落しており、その内訳は、出血時間延長に関連した鼻出血を発現した 1 例（チカグレロル 50 mg 1 日 2 回＋アス

ピリン）、血腫、点状出血及び蕁麻疹を発現した 1 例（チカグレロル 200 mg 1 日 2 回＋アスピリン）及び歯肉炎を発現した 1 例（チカグレロル 200 mg 1 日 2 回）であった。

結論：チカグレロル 50 及び 200 mg を 1 日 2 回投与後のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態はアスピリン 300 mg 1 日 1 回併用投与によって変化しなかった。チカグレロル 50 及び 200 mg 1 日 2 回投与による ADP 誘発 IPA はアスピリン 300 mg 1 日 1 回併用投与によって影響を受けなかった。チカグレロルとアスピリンの併用投与はチカグレロル単独投与時と比べてコラーゲン誘発 IPA を増加させた。アスピリンとの併用投与におけるチカグレロルの 50 及び 200 mg 1 日 2 回投与の忍容性は概して良好であった。

2.7.2.2.1.4.13 試験 D5130C00006（ヘパリンとの相互作用）

目的及びデザイン：未分画ヘパリンと併用した際のチカグレロルの安全性と忍容性を評価した非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 30 例（平均年齢 37 歳、範囲 19～45 歳）をチカグレロルとヘパリンの併用投与群（朝にチカグレロル 180 mg 投与し、その 2 時間後に未分画ヘパリン 100 IU/kg 静脈内投与）、チカグレロル 180 mg 単独投与群、若しくは未分画ヘパリン 100 IU/kg 単独投与群に無作為割付した。

結果：チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータに、ヘパリンの併用投与による有意な変化は認められなかった。チカグレロル単独投与時と比べて、チカグレロルとヘパリンの併用投与において ADP 誘発血小板凝集（最終及び最大凝集率を測定）に変化は認められなかったが、IPA_{max}（最終凝集率を測定）及び $AUEC_{2\text{-}12}$ がそれぞれ 4.0%及び 7.3%減少し、IPA_{max}（最大凝集率を測定）が 4.0%減少した。これらの変化は統計的には有意であったものの、その減少幅は小さく、臨床上意義のあるものでないと考えられた。ヘパリン誘発の血小板活性化がこれらの結果に影響を及ぼしたのではないかと考えられる。チカグレロルとヘパリンの併用投与とヘパリン単独投与との比較から、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPPT）及び活性凝固時間（ATC）で評価したヘパリンの薬理作用にはチカグレロルの影響はなかった。ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）とチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中総濃度との関係をモデル解析したときの推定パラメータはチカグレロル単独投与時とチカグレロル及びヘパリンの併用投与時とで僅かに違っていた。チカグレロルをヘパリンと併用投与したとき、平均として EC_{50} は 31%増加し、E_{max} は 8%減少したが、この違いは臨床上意義のあるものではないと考えられた。出血に関連した有害事象は報告されなかった。被験者 1 例でチカグレロル投与後及びチカグレロルとヘパリンの併用投与後に呼吸困難が 2 件認められた。これら有害事象は重篤ではないと判断され、試験終了までに回復した。

結論：チカグレロルとヘパリンを併用投与したとき、単回投与時のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態にヘパリンは影響を及ぼさなかった。チカグレロルとヘパリンの併用投与はチカグレロル単独投与と比べて、IPA に臨床上問題となる影響を及ぼさないことが示された。またチカグレロルとヘパリンの併用投与は aPTT 及び ACT により評価したヘパリンの薬理作用に影響を及ぼさなかった。健康被験者においてチカグレロルとヘパリンの併用による単回投与に出血に関連した有害事象も認められず、概して忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.4.14 試験 D5130C00007（エノキサパリンとの相互作用）

目的及びデザイン：エノキサパリンと併用したときのチカグレロルの安全性と忍容性を評価した非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 30 例（平均年齢 35 歳、範囲 22～45 歳）をチカグレロルとエノキサパリンの併用投与群（朝にチカグレロル 180 mg 投与

し、その 2 時間後にエノキサパリン 1 mg/kg 皮下投与）、チカグレロル 180 mg 単独投与群、若しくはエノキサパリン 1 mg/kg 単独投与群に無作為割付した。

結果：チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態にはチカグレロルとエノキサパリンの併用投与による有意な変化は認められなかった。チカグレロルとエノキサパリンの併用投与において、チカグレロル単独投与時と比べて ADP 誘発 IPA（最終及び最大凝集率を測定）には違いが認められなかった。チカグレロルとエノキサパリンの併用投与において、エノキサパリン単独投与時と比べて第 Xa 因子濃度には違いが認められなかった。濃度－作用曲線は併用投与群と単独投与群で非常に類似しており、薬力学モデルにおけるパラメータ推定値はチカグレロルとエノキサパリンの併用投与時に EC_{50} が少し減少する傾向が認められたことを除いて同様であった。出血に関連した有害事象として皮下注射部位での血腫 1 件が被験者 1 例で認められ、程度は軽度で、治験実施医師により処置に関連したものと判断された。

結論：チカグレロルとエノキサパリンとの併用投与はチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に影響を及ぼさなかった。またチカグレロルとエノキサパリンの併用投与において、チカグレロル単独投与と比べて IPA には違いが認められず、エノキサパリン単独投与と比べて第 Xa 因子濃度にも違いが認められなかった。健康被験者においてチカグレロルとエノキサパリンの併用による単回投与の忍容性は概して良好であった。

2.7.2.2.1.4.15 試験 D5130C00042（経口避妊薬との相互作用）

目的及びデザイン：チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与及び 1 相性経口避妊薬である Nordette™（エチニルエストラジオール 0.03 mg＋レボノルゲストレル 0.15 mg）の相互作用の可能性について評価した女性健康被験者を対象に二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、プラセボ対照試験。試験開始前の 2 カ月以上に亘って、Nordette™に対して忍容性を示した女性健康被験者 24 例（平均年齢 32.7 歳、範囲 19～43 歳）を Nordette™とチカグレロルの併用投与群、又は Nordette™とプラセボの併用投与群に無作為割付した。エチニルエストラジオール 0.03 mg＋レボノルゲストレル 0.15 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、チカグレロル 90 mg 又はプラセボ 1 日 2 回を併用投与した。

結果：レボノルゲストレルの体内動態パラメータにチカグレロルの併用投与による変化は認められなかった。チカグレロルの C_{min} と活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{min} の増加が投与 21 日目に認められたことを除いて、本試験におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} は概して健康被験者を対象に実施したこれまでの試験と同程度の値を示した。この投与 21 日目における C_{min} の増加は月経周期のなかでの CYP3A4 の変動、つまり CYP3A4 活性が月経周期中黄体期に減少することに起因する可能性がある。エチニルエストラジオールの曝露量はチカグレロル併用投与時で 20～30%増加した。内因性ホルモン（プロゲステロン、17βエストラジオール、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び性ホルモン結合グロブリン（SHBG））の値に 2 群間で違いは認められなかった。更に、プロゲステロン値は両群ともに黄体期には低い値を維持しており、排卵が生じないことを示唆していた。避妊効果はチカグレロルとエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルを併用投与したときにも維持されていた。有害事象が報告された症例の割合はチカグレロルとエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルの併用投与群と、プラセボとエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルの投与群で同程度であった。周期の後に破綻出血がみられた被験者 2 例は、エストロゲンの影響が強かったと考えられる。

結論：チカグレロルと Nordette™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 20～30%増加したが、レボノルゲストレルの曝露量は変化しなかった。Nordette™をチカグレロルと

併用するかどうかで、内因性ホルモン（LH、FSH、エストラジオール及びプロゲステロン）、エストロゲン担体蛋白及び SHBG に変化はなかった。21 日に亘る投与期間において、経口避妊薬とチカグレロルの反復経口投与の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.4.16 試験 D5130C00026（デスモプレシンとの相互作用）

目的及びデザイン：チカグレロルの薬力学及び体内動態に及ぼすデスモプレシンの影響を検討した無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー試験。男性及び女性健康被験者 21 例（平均年齢 29 歳、範囲 20～43 歳）を無作為割付けし、チカグレロル初回負荷量 270 mg の後、180 mg 1 日 2 回を 5 日間投与し、5 日目にデスモプレシン 0.3 μg/kg 又は生理食塩水を静脈内持続投与した。

結果：チカグレロルとデスモプレシンの併用投与はチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータに影響を及ぼさなかった。チカグレロル単独投与時と比べて、チカグレロルとデスモプレシンの併用投与は出血時間及び ADP 誘発 IPA に影響を及ぼさなかった。デスモプレシンが IPA に影響を及ぼさなかったことは、デスモプレシンが主に血小板粘着能を通して作用しており、血小板凝集阻害の可逆性に対して無視できるほどの影響しか持たないことを示唆している。統計的に有意ではなかったが、出血時間が短くなる傾向が認められた。血小板機能分析装置 PFA-100™の閉塞時間はチカグレロルと生理食塩水の併用投与群と比べて、チカグレロルとデスモプレシンの併用投与群でより速やか（21～35 秒）で、投与後 2.5 及び 4 時間でデスモプレシンの作用は同程度であった。ベースライン値に対する止血時間の最小値の比についても、デスモプレシン併用群で有意に小さかった。この違いに伴う臨床的意義は不明である。AUEC 及びベースライン値に対する止血時間の最大値の比の両方で測定されたように、デスモプレシン併用投与において、von Willebrand 因子抗原及びリストセチンコファクターにおいて増加が認められた。3～5 時間に最大効果に達しており、投与後約 2.5～4 時間に PFA100™により測定される止血作用の最大効果と一貫性があった。デスモプレシンの薬力学的効果が期待通りであったことは、von Willebrand 因子抗原及びリストセチンコファクターの結果から示せた。有害事象の発現率はチカグレロル／デスモプレシンの併用群の被験者で 26%、チカグレロル／生理食塩水群で 20%と同程度であった。最も発現率が高かった有害事象は頭痛であり、チカグレロル／デスモプレシン併用群で 21.1%、チカグレロル／生理食塩水投与群では 15.0%であった。挫傷及び斑状出血の発現は稀であり、チカグレロル／生理食塩水投与群の患者でより多く発現した。挫傷の発現率はチカグレロル／デスモプレシン併用群で 5.3%、チカグレロル／生理食塩水投与群で 10.0%であり、斑状出血の発現率はチカグレロル／生理食塩水投与群で 5.0%であった。

結論：チカグレロルとデスモプレシンの併用投与はチカグレロル単独投与と比べてチカグレロルの体内動態及びテンプレート出血時間、IPA に変化を及ぼさなかった。PFA-100™で測定した止血作用に減弱が認められた。デスモプレシン持続投与により期待される薬理作用を示唆する von Willebrand 因子抗原及びリストセチンコファクターの増加が認められた。検討された用量においてチカグレロルとデスモプレシンの併用投与の忍容性は概して良好であった。

2.7.2.2.1.5 母集団解析

2.7.2.2.1.5.1 海外第Ⅲ相試験（試験 D5130C05262；PLATO 試験）における母集団薬物動態解析

目的：急性冠症候群患者にチカグレロルを投与したときのチカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を説明するモデルを構築するとともに、薬物動態に及ぼす患者の影響因子を探索すること。

解析データ：PLATO 試験（試験 D5130C05262）の薬物動態評価サブグループより採取したチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度データ及び患者背景を、DISPERSE2 試験（試験 D5130C00002）のデータと併合し、非線形混合効果モデル（NONMEM）により母集団薬物動態モデルを構築した。アジア人患者 573 例*及び黒人患者 76 例*を含む、合計 6990 例のチカグレロルを処方された患者データを用いて、最終モデルを構築した。

* PLATO 試験では症例報告書（CRF）に Race（人種）と Ethnic group（民族）の情報が収集された。 本解析では PLATO 試験の薬物動態評価サブグループのうち、Race が Oriental であった患者（Ethnic group が African、African-American 及び African-Caribbean であった患者を除く）及び Ethnic group が Asian、Chinese 及び Japanese であった患者をアジア人とし、Race が Black であった患者及び Ethnic group が African、African-American 及び African-Caribbean であった患者を黒人患者として解析を行った。

方法：チカグレロルの母集団薬物動態モデルはチカグレロルの血漿中濃度データのみを用いて構築した。初期の構造モデル（structual model）は DISPERSE2 試験（試験 D5130C00002）を対象として、チカグレロルの血漿中濃度を頻回測定した患者データへの視覚的な観点から提起し、候補モデルにおける NONMEM で算出された目的関数値（OFV）を比較することによって選択した。その後、DISPERSE2 試験及び PLATO 試験（試験 D5130C05262）の併合データに拡張していった。続けて、決定した薬物動態パラメータに変量効果と共分散項を追加して、チカグレロルの基本モデル（basic model）を構築した。最後に特定の 32 個の共変量について変数増加法及び変数減少法によってチカグレロルの共変量モデル（covariate model）を構築した。

活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の母集団薬物動態モデルはチカグレロルと AR-C124910XX の血漿中濃度の併合データを用いて構築し、チカグレロルの消失速度の一定の割合が AR-C124910XX の生成速度となるモデルが得られた。チカグレロルの薬物動態に関する構造モデルとそのパラメータ推定値はチカグレロルの母集団薬物動態解析で得られた推定値で固定し、チカグレロルから AR-C124910XX への代謝される割合は ^{14}C-チカグレロルを用いたヒト ADME 試験（試験 D5130C00013）から導き出した 0.22 とした。チカグレロルの際と同じ手順で、AR-C124910XX の構造モデル、基本モデル及び共変量モデルを構築した。

チカグレロル及び AR-C124910XX の共変量モデルの開発に際して、変数増減法を用いて共変量の影響を検討した。共変量の選択基準は前もって定めた有意水準 1%とするとともに、臨床上影響がある基準として薬物動態パラメータの 20%の変動を定めた。結果の解釈可能性及びチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度データへの GOF（Goodness of fit）から最終モデルを評価した。

結果：DISPERSE2 試験及び PLATO 試験における初回来院時のチカグレロルのバイオアベイラビリティは、他の来院時よりも 21%（95%CI：19～22%）低かった。人種はチカグレロルのバイオアベイラビリティに影響しており、アジア系の患者におけるバイオアベイラビリティは白人患

者よりも 39%（95%CI：33～46%）高い一方で、黒人患者におけるバイオアベイラビリティは 18%（95%CI：6～28%）低かったが、いずれも影響の程度は小さかった。チカグレロルの経口クリアランスは喫煙及び CYP3A 誘導薬／阻害剤併用の影響を受け、経口クリアランスは喫煙習慣のある患者において 22%（95%CI：19～25%）高く、中程度の CYP3A 誘導薬併用の患者において 110%（95%CI：52～192%）高い一方で、中程度の CYP3A 阻害剤併用の患者において 64%（95%CI：39～73%）低かった。

AR-C124910XX のクリアランスは来院時期、性別、喫煙、CYP3A 誘導薬併用の影響が認められた。初回来院時の AR-C124910XX のクリアランスは他の来院時よりも 18%（95%CI：17～19%）低く、女性患者のクリアランスは男性患者より 31%（95%CI：30～33%）低かった。喫煙習慣のある患者の AR-C12491XX のクリアランスは非喫煙患者と比べ 28%（95%CI：25～30%）低く、チカグレロルと CYP3A 誘導薬を併用している患者のクリアランスは併用していない患者と比べ 99%（95%CI：77～124%）高かった。

結論：人口統計、生化学検査値、疾患、バイオマーカー、7 分類の併用薬といった事前に決めた 32 個の影響因子のうち、人種（アジア人、黒人）、性別、習慣的喫煙、中等度の CYP3A 阻害剤及び中等度の CYP3A 誘導薬は少なくとも 1 つ以上の薬物動態パラメータに影響を及ぼす有意な共変量であった。中等度の CYP3A 阻害剤及び中等度の CYP3A 誘導薬でチカグレロル及び AR-C124910XX のクリアランスの母集団平均に中程度の変化を及ぼしたことを除いて、これら統計学的有意となった因子の影響は概して小さかった。

2.7.2.2.1.5.2 海外第Ⅲ相試験（試験 D5130C05262；PLATO 試験）における母集団薬物動態／薬力学解析

【安全性】

目的：安全性評価項目に対する曝露量－作用関係の探索的解析における目的を以下に示す。

- チカグレロルのみ又は AR-C124910XX を加えたチカグレロルの血漿中曝露量と臨床における安全性評価項目（Major bleeding、Minor bleeding 及び Major bleeding+Minor bleeding の合計、呼吸困難及び R-R 間隔の延長）に対する潜在的な曝露量－作用関係を記述するモデルを構築すること
- 臨床における安全性評価項目に関連するリスク因子の潜在的影響を評価すること

解析データ：安全性評価項目におけるリスク因子の評価は試験 D5130C05262（PLATO 試験）でチカグレロル群に割り付けられ、少なくとも 1 回は治験薬を服用した患者を対象に行った。曝露量－作用の解析における対象として、薬物動態評価用の検体を採取する二つの来院時のどちらかでチカグレロル及び AR-C124910XX の両方の体内動態パラメータが得られている患者を選択した。リスク因子の評価は当該患者を除外した 9236 例の患者で行い、曝露量－作用モデルの構築は 6366 例の患者を用いて行った。呼吸困難における曝露量－作用モデルの構築においては疾患モデルを得るために、クロピドグレル群の患者 9186 例も含めた。

方法：出血に対する解析では、イベント発生時間にワイブル分布を仮定したパラメトリック時間分析を行った。最初のイベント発生時間のみを考慮した。試験期間中のいつでも CABG（冠動脈バイパス術）及び PCI（経皮的冠動脈インターベンション）の施行は可としており、施行後の概ね 7 日間の出血の発現リスク増加を見積もるために、3 種類の出血について CABG 及び PCI 施行後 7 日間はリスクが高い（つまり、CABG 及び PCI を経時的に変化するリスク因子である）とするモデルを構築した。R-R 間隔の延長に対してロジスティック回帰を、呼吸困難に対しては比例オッズモデルを用いた。チカグレロル処方に起因しない呼吸困難発現の確率を見積もるために、

クロピドグレル群のデータをもとに疾患モデルを構築した。最初にイベント発生リスクの評価において重要なリスク因子の洗い出しのために、チカグレロル群のすべての患者を対象として曝露量を考慮せずにステップワイズ法にてリスク因子分析を行い、最終的にそれぞれの評価項目に対してひとつのリスク因子モデルを構築した。その後、特定されたリスク因子と母集団薬物動態解析から推定された定常状態におけるチカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量を用いて、イベント発生リスクに対する曝露量－作用関係評価を行った。最後に変数減少法により曝露量－作用モデルにおいて有意ではないと考えられたリスク因子を取り除いた。

結果（出血）：Major bleeding に対する曝露量－作用関係は平坦で、初回来院時におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の総曝露量（$C_{ss,av}$）の合計が最初の Major bleeding 発現までの時間に対する有意な影響因子であった。初回来院時の総 $C_{ss,av}$ が 770～2063 nmol/L（総 $C_{ss,av}$ の分布の上位及び下位 10%に相当）を示す患者（年齢 62 歳－解析対象患者の中央値、CABG 及び PCI の施行なしを想定）が 1 年以内に Major bleeding を発現する確率は 2.8～3.2%であった。

Minor bleeding に対しては、曝露量－作用関係を得ることができなかった。これまでに出血を発現しておらず、CABG 及び PCI が施行されていない 62 歳の患者が 1 年以内に Minor bleeding を発現する確率は 4%であったが、出血の発現歴のある患者では 8%であった。

Major bleeding+Minor bleeding の合計に対する曝露量－作用関係は平坦で（図 1）、2 回目の来院時におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の総 $C_{ss,av}$ が最初の Major bleeding+Minor bleeding の発現までの時間に対する有意な影響因子であった。2 回目の来院時の総 $C_{ss,av}$ が 911～2453 nmol/L（総 $C_{ss,av}$ の分布の上位及び下位 10%に相当）を示す患者（年齢 62 歳、これまでに出血を発現しておらず、CABG 及び PCI の施行なしを想定）が 1 年以内に Major bleeding+Minor bleeding を発現する確率は 5.5～6.5%であった。一方、bleeding の発現歴のある患者が 1 年以内に Major bleeding+Minor bleeding を発現する確率は 14.7～17.1%であった。

Major bleeding、Minor bleeding 若しくは Major bleeding+Minor bleeding を発現する確率は、年齢とともに増加し、CAGB 及び PCI の施行例で高かった。

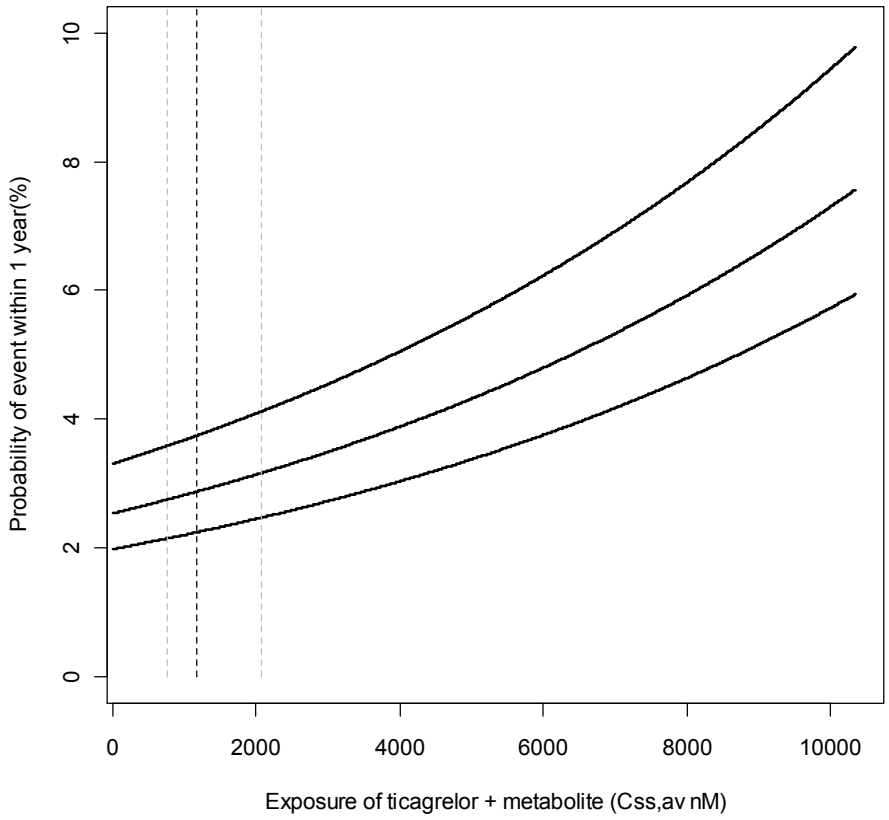


図 1　　初回来院時における総曝露量と 1 年以内に Major bleeding を発現する確率の関係

注：総曝露量としてチカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態における平均血漿中濃度の合計（$C_{ss,av}$）を用い、解析対照集団は冠動脈バイパス術或いは経皮的冠動脈インターベンションが施行されていないチカグレロルの投与患者が薬物動態評価グループの患者（年齢 48、62 及び 77 歳；年齢分布の 10 パーセント点、中央値及び 90 パーセント点に相当）とした。

PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints 図 17 から引用

結果（呼吸困難）：構築した疾患モデルに基づくと、呼吸困難発現の確率は投与初期の 90 日間は一定であるが、その後は経時的に減少していった。

チカグレロルの $C_{ss,av}$ と呼吸困難との曝露量－作用関係は線形モデルで記述され、呼吸困難の発現率はチカグレロルの曝露量増加に応じて増加した。チカグレロルの作用は初回投与後、時間とともに低下し、投与 90 日以降ではチカグレロルの曝露量に起因する呼吸困難発現の確率が増加しないことがモデル解析の結果から認められた。初回来院時のチカグレロルの $C_{ss,av}$ が 508～1461 nmol/L（$C_{ss,av}$ の分布の上位及び下位 10%に相当）を示す呼吸困難のリスク因子を有さない患者が 4 日目に呼吸困難を経験する確率は 2.2～2.8%であった。

最終的に構築された呼吸困難に対する曝露量－作用モデルでは、呼吸困難の発現歴を有する者、元喫煙者、糖尿病患者、ST 上昇型急性心筋梗（STEMI）又は非 ST 上昇型急性心筋梗

（NSTEMI）患者、女性及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者において呼吸困難発現のリスクが高まることが明らかとなった。

結果（R-R 間隔の延長）：3 秒以上又は 5 秒以上の R-R 間隔の延長に対する曝露量－作用関係は得られなかった。

3 秒以上の R-R 間隔の延長が発現する確率は、不安定狭心症の患者及び糖尿病患者では高く、また初回来院日で高かった。

不安定狭心症の既往を有する患者では 5 秒以上の R-R 間隔の延長を発現する確率は高く、呼吸困難の発現が認められた患者及び心筋梗塞の既往のある患者では、5 秒以上の R-R 間隔の延長を発現する確率は低かった。

結論：Major bleeding 及び Major bleeding+Minor bleeding の合計に対して確立された曝露量－作用関係は平坦であった。呼吸困難については時間依存的な曝露量－作用関係が得られ、その時間依存性は治療期間の開始時で特に顕著であった。チカグレロルの曝露量の違いのみで呼吸困難発現の確率が受ける影響は大きくなく、臨床上の意義はないものと判断された。Minor bleeding 及び 3 秒以上又は 5 秒以上の R-R 間隔の延長に対する曝露量－作用関係は得られなかった。

安全性評価項目（出血、呼吸困難及び R-R 間隔の延長）に対して曝露量－作用モデルの検討において、これら評価項目に対する曝露量－作用関係は比較的平坦であることが一貫して認められ、この結果は個々の患者に対して用量調整を必要としないことを示唆している。

【有効性】

目的：有効性評価項目に対する曝露量－作用関係の探索的解析における目的を以下に示す。

- チカグレロルのみ又は AR-C124910XX を加えたチカグレロルの血漿中曝露量と臨床における有効性主評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中及びそれらの複合要因による死亡）に対する潜在的な曝露量－作用関係を記述するモデルを構築すること
- 臨床における有効性主評価項目に関連するリスク因子の潜在的影響を評価すること

解析データ：有効性評価項目におけるリスク因子の評価は試験 D5130C05262（PLATO 試験）でチカグレロル群に割り付けられ、少なくとも 1 回は治験薬を服用した患者を対象に行った。曝露量－作用の解析における対象として、薬物動態評価用の検体を採取する二つの来院時のどちらかでチカグレロル及び AR-C124910XX の両方の体内動態パラメータが得られている患者を選択した。リスク因子の評価は当該患者を除外した 9236 例の患者で行い、曝露量－作用モデルの構築は 6366 例の患者を用いて行った。

方法：イベント発生時間にワイブル分布を仮定したパラメトリック時間分析を行った。最初のイベント発生時間のみを考慮した。最初にイベント発生リスクの評価において重要なリスク因子の洗い出しのために、チカグレロル群のすべての患者を対象として曝露量を考慮せずにステップワイズ法にてリスク因子分析を行い、最終的に 4 つの評価項目に対してひとつのリスク因子モデルを構築した。その後、特定されたリスク因子と母集団薬物動態解析から推定された定常状態におけるチカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量を用いて、イベント発生リスクに対する曝露量－作用関係評価を行った。最後に変数減少法により曝露量－作用モデルにおいて有意ではないと考えられたリスク因子を取り除いた。

結果：複合的な有効性評価項目については、年齢、クレアチニン値、アスピリン用量及び N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）値はイベント発生リスクを増加させ、肥満指数（BMI）はイベント発生リスクを低下させた。さらに糖尿病患者、高血圧患者及び末梢動脈疾患患者並びに心筋梗塞、脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者でイベント発

生リスクは高かった。STEMI 患者におけるイベント発生リスクは NSTEMI 患者と比して高く、不安定狭心症患者におけるイベント発生リスクは NSTEMI 患者と比して低かった。

心血管死については、年齢、クレアチニン値、無作為割付後の時間経過、アスピリン用量、NT-proBNP 値はイベント発生リスクを増加させた。さらに糖尿病患者、脂質異常症を併発していない患者及び脳卒中又は TIA の既往歴のある患者でイベント発生リスクは高かった。NSTEMI 患者と比して、STEMI 患者或いはその他の患者におけるイベント発生リスクは高かった。不安定狭心症患者ではイベント発生リスクに影響を及ぼさなかった。無作為割付時に侵襲的治療を予定された患者におけるイベント発生リスクは、薬物治療を計画された患者と比して低かった。

心筋梗塞については、アスピリン用量及び NT-proBNP 値はイベント発生リスクを増加させた。さらに冠動脈疾患（CAD）患者、糖尿病患者、高血圧患者及び心筋梗塞、脳卒中又は TIA の既往歴のある患者におけるイベント発生リスクは高かった。不安定狭心症患者又は STEMI 患者におけるイベント発生リスクは、NSTEMI 患者と比して低かった。

脳卒中については、年齢及び NT-proBNP 値はイベント発生リスクを増加させた。さらに脳卒中又は TIA の既往歴のある患者及び糖尿病患者におけるイベント発生リスクは高かった。

結論：検討した用量での曝露量－作用曲線がほぼ平坦であったために、いずれの有効性評価項目についてもそれらしい曝露量－作用関係を得ることはできなかった。

すべての有効性評価項目に対するイベント発生リスクを増加させるリスク因子として、糖尿病、脳卒中又は TIA の既往歴及び NT-proBNP 値の増加が特定された。これらのリスク因子はチカグレロルを処方されたすべての患者に対して導き出されたものであるから、患者集団全体についても関連する。

概して、臨床データはリスク因子を含むモデルにより十分に記述できた。

2.7.2.2.1.5.3 アジア共同第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析

目的：対象患者におけるチカグレロルの母集団薬物動態を検討し、人口統計学、併用療法及び併存疾患の状態によるチカグレロルの薬物動態への影響を評価するとともに、チカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態における曝露量と、様々な安全性及び有効性の評価項目との関係を評価する。また、対象患者におけるチカグレロルの定常状態における平均血漿中濃度を、試験 D5130C05262（PLATO 試験）で得た白人患者及びアジア人患者の結果と比較検討する。

方法：試験 D5130C00027 における急性冠症候群患者 324 例と試験 D5130C00065 における安定期の冠動脈疾患患者 86 例とをプールした血漿中濃度及び患者背景を用いて、チカグレロルの母集団薬物動態モデルを構築し、次いで AR-C124910XX の母集団薬物動態モデルを構築した。母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデルにより実施した。共変量モデル検討のために年齢、体重、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）、S-アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、肥満度指数（BMI）、クレアチニンクリアランス（CLCR）、性別、民族、試験、喫煙情報、CYP3A 阻害剤の併用、CYP3A 誘導薬の併用、Pgp 阻害剤及び誘導薬の併用、及びプロトンポンプ阻害剤の併用といった内的要因及び外的要因を収集したが、CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導薬及び Pgp 誘導薬の併用例は解析集団の 10%未満であったため、共変量の検討は行わなかった。共変量は変数増加法及び変数減少法によって行い、共変量の統計的有意性は目的関数値（OFV）に基づいて行った。また、統計的有意差検定に加えて、最終モデルの共変量すべてに対して全身曝露量に対する影響の大きさを確認した。民族間比較及び曝露量－作用関係の検討のために、定常状態におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の平均血漿中濃度を個々の患者におけるクリアランスの posthoc 値から算出した。日本人患者にお

ける定常状態濃度を日本人以外のアジア人患者と比較するとともに、PLATO 試験のアジア人患者集団（PLATO 試験の薬物動態評価サブグループのうち、CRF に入力された Race が Oriental であった患者*及び PLATO 試験の白人 PK 患者集団*とも比較した。出血イベントと主要有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）に対する曝露量－作用関係を探索的に検討するために、イベントのあった患者となかった患者における定常状態濃度を視覚的に比較する。

* PLATO 試験では症例報告書（CRF）に Race（人種）と Ethnic group（民族）の情報が収集された。ここでは PLATO 試験の薬物動態評価サブグループのうち、Race が Oriental であった患者（Ethnic group が African、African-American 及び African-Caribbean であった患者を除く）及び Ethnic group が Asian、Chinese 及び Japanese であった患者を PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団とし、Race が Caucasian であった患者（Ethnic group が African、African-American、African-Caribbean、Asian、Chinese、Japanese 及び Hispanic であった患者を除く）を PLATO 試験の白人 PK 患者集団とした。

結果：

【母集団薬物動態解析】

チカグレロルの血漿中濃度は 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまった。年齢 67 歳（解析集団の中央値）の患者におけるチカグレロルのクリアランスは 12.1 L/h であった。年齢はチカグレロルのクリアランスの有意な共変量であり、年齢 67 歳の患者を基準に考えると、年齢分布の下位及び上位 5%に当たる 46 歳及び 83 歳の患者におけるクリアランスはそれぞれ 135%（95%CI：124～148%）及び 84.2%（95%CI：80.1～88.5%）であった。この年齢による影響により、83 歳の患者における曝露量は 46 歳の患者と比べて 60%高くなった。最終モデルにおける個体間変動（CV）は 42.3%であった。チカグレロルの最終モデルにおいてチカグレロルのクリアランスの 22%が AR-C124910XX の生成に寄与していると仮定した上で、AR-C124910XX の血漿中濃度は 2-コンパートメントモデルによって記述できた。性別、体重、年齢及び試験が AR-C124910XX のクリアランスに対する有意な共変量であることが示された。体重 64 kg（解析集団の中央値）の患者を基準に考えると、体重分布の下位及び上位 5%に当たる 46.0 kg 及び 88.0 kg の患者におけるクリアランスはそれぞれ 85.8%（95%CI：80.1～93.2%）及び 113%（95%CI：107～124%）であり、年齢 67 歳の患者を基準に考えると、46 歳及び 83 歳の患者におけるクリアランスはそれぞれ 132%（95%CI：122～143%）及び 85.3%（95%CI：81.6～89.2%）であった。女性患者におけるクリアランスは男性患者よりも 32.1%（95%CI：24.2～40.0%）低く、また試験 D5130C00065 におけるクリアランスは試験 D5130C00027 よりも 26%（95%CI：16～36%）高かった。体重 88 kg の患者における AR-C124910XX の曝露量は 46 kg の患者よりも 25%低く、女性患者における曝露量は男性患者よりも 47%高く、また年齢 83 歳の患者における曝露量は 46 歳の患者よりも 55%高かった。最終モデルにおける個体間変動（CV）は 32.4%であった。共変量によるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量への影響は概して中程度であった。

【民族間比較】

試験 D5130C00027 の日本人患者と日本人以外のアジア人患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態平均血漿中濃度に民族間差は認められなかった。また試験 D5130C00027 における日本人患者の全身曝露量は PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団と同程度であり、PLATO 試験の白人 PK 患者集団よりも約 40%高かった。

【曝露量－作用関係】

出血イベントのあった患者と出血イベントのなかった患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量の箱ひげ図は重なり合っており、チカグレロル及び AR-C124910XX の

全身曝露量の累積度数分布曲線は患者間で類似していた。チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量と出血イベントとの間には明確な曝露量－作用関係は認められなかった。主要有効性評価項目に対する曝露量－作用関係は認められなかった。

試験 D5130C00027 と PLATO 試験の侵襲的治療予定例の PK 患者集団との比較においても、民族間比較及び曝露量－作用関係に関する同様の結果が認められた。

結論：母集団薬物動態解析から以下の結果が導かれた。

- 年齢はチカグレロルのクリアランスに対する有意な共変量であり、全身曝露量は加齢とともに増加することが示された。年齢、体重、性別及び試験は AR-C124910XX のクリアランスに対する有意な共変量であり、全身曝露量は加齢とともに増加し、体重増加に対して減少した。また女性における全身曝露量は男性よりも高く、試験 D5130C00065 における全身曝露量は試験 D5130C00027 よりも低かった。これら共変量による影響は中程度で、臨床的意義はないと考えられた。
- 試験 D5130C00027 における日本人患者及び日本人以外のアジア人患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量には民族間差は認められなかった。試験 D5130C00027 における日本人患者の全身曝露量は PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団と同程度であり、PLATO 試験の白人 PK 患者集団よりも約 40%高かった。
- チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は出血イベントのあった患者となかった患者とで重なっており、その累積度数分布曲線は類似していた。チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量と出血イベントとの間には明確な曝露量－作用関係は認められなかった。
- 主要有効性評価項目に対する曝露量－作用関係は認められなかった。
- PLATO 試験の侵襲的治療予定例の PK 患者集団を用いた検討においても、同様の民族間比較及び曝露量－作用関係の結果が認められた。

2.7.2.2.1.5.4 国際共同第Ⅲ相試験（試験 D5132C00001；PEGASUS 試験）における母集団薬物動態解析

目的：

【母集団薬物動態解析】

チカグレロル 60 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を記述する母集団薬物動態モデルを構築するとともに、チカグレロル及び AR-C124910XX の CL/F に影響を及ぼす共変量を評価すること。また、患者個々のチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（定常状態平均血漿中濃度、$C_{ss,av}$）を推定すること。

【曝露量－作用関係】

母集団薬物動態モデルから予測されるチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量と有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）、安全性の主要評価項目（TIMI の定義による Major bleeding）の潜在的な関係を視覚的に探索すること。

方法：

【母集団薬物動態解析】

投与 4、8 及び 12 カ月におけるチカグレロル及び活性を保持する代謝物である AR-C124910XX の全身曝露量を評価するために、米国、ドイツ、チェコ共和国、ポーランド、ハンガリー、カナダ及び日本から PEGASUS 試験に参加した 4426 例の患者（全患者の約 3 分の 1）から血漿を採取し、それぞれ 11348 点及び 11283 点のチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度が得られた。母集団薬物動態解析の対象患者の患者背景は患者全体と類似しており、年齢の中央値は 64 歳で、75 歳を超える患者の割合は 11%であった。また母集団薬物動態解析の対象患者の大部分（84%）が白人で、体重の中央値は 83 kg、男性の割合は 79%であった。母集団薬物動態解析対象となった日本人の割合（12%）は試験全体における割合（2%）よりも高く、母集団薬物動態解析対象となったアジア人患者の 93%が日本人であった。母集団薬物動態解析対象となった 1 例（0.2%）を除いて全員が日本居住者であった。母集団薬物動態解析の対象患者に占めるヒスパニック系又はラテン系（自己申告に基づく）の割合（2%）は試験全体に占める割合（12%）よりも低かった。母集団薬物動態解析対象となった黒人患者の症例数は事前に定めた共変量の検討を行う 2%の基準を満たしてはいたが、99 例と少なかった。

チカグレロル及び AR-C124910XX の母集団薬物動態解析は逐次的に行い、人種／民族（アジア人、黒人、日本人及びヒスパニック系／ラテン系）、年齢（65～75 歳／>75 歳）、性別、体重及び喫煙について共変量の検討を行った。共変量の探索はチカグレロル及び AR-C124910XX の CL/F に対して、変数増加法（$p<0.01$）及び変数減少法（$p<0.001$）により行った。

【曝露量－作用関係】

PEGASUS 試験の母集団薬物動態解析で構築した最終モデルに基づき、チカグレロルを少なくとも 1 回は投与された患者に対して、すべてのチカグレロルを服用していたものとしてチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（$C_{ss,av}$）を予測した。視覚的な曝露量－作用関係解析は、Kaplan-Meier プロット及び箱髭図を用いて行った。Kaplan-Meier プロットでは、プラセボ群及びチカグレロル群（$C_{ss,av}$ の四分位点で 4 分割した）における心血管性イベントの発生のなかった患者の割合、或いは TIMI の定義による Major bleeding の発現のなかった患者の割合を示した。箱髭図では、イベント発生の有無別に $C_{ss,av}$ を比較した。

結果：

【母集団薬物動態解析】

チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態は一次吸収（代謝物については一次生成）及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルによく当てはまった。チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に時間依存性は認められず、血漿検体を採取した期間にわたって薬物動態に変動は認められなかった。チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は概ね用量比に応じて増加しており、概して 60 mg 投与時よりも 90 mg 投与時で全身曝露量は高かった。チカグレロルの CL/F の母集団平均は 60 mg 投与群で 17.0 L/h、90 mg 投与群で 15.4 L/h と用量間で類似しており、個体間変動は 47%と中程度であった。また、AR-C124910XX の CL/F の母集団平均は 60 mg 投与群で 11.1 L/h、90 mg 投与群で 9.95 L/h と用量間で類似しており、個体間変動は 37%と中程度であった。チカグレロルの定常状態における推定平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）の中央値（90%分布範囲）は 60 mg 投与群で 606 nmon/L（333～1245 nmol/L）、90 mg 投与群で 998 nmol/L（546～2029 nmol/L）であり、AR-C124910XX の推定 $C_{ss,av}$ の中央値はチカグレロルの約 37%であった。チカグレロル及び AR-C124910XX の総 $C_{ss,av}$ は 60 mg 投与群で 849 nmon/L（468～1675 nmol/L）、90 mg 投与群で 1381 nmol/L（790～2771 nmol/L）であった。チカグレロルの CL/F に対する共変量探索結果を図 2に示す。チカグレロルの CL/F の母集団平均に 20%を超える影響を及ぼすような共変量はなく、個体間変動の大部分は患者背景等によって説明することができなかった。

- 体重の重い患者（110 kg を想定）では体重が 83 kg（中央値）の患者と比べて CL/F は平均 6%（95%CI：4～9%）高く、体重の軽い患者（50 kg を想定）では体重が 83 kg の患者と比べて CL/F は平均 10%（95%CI：6～14%）低かった。
- 喫煙者では CL/F が平均 8%（95%CI：4～13%）増加した。
- 女性患者では男性患者と比べて CL/F は平均 11%（95%CI：8～15%）低かった。
- 高齢患者（>75 歳及び 65～75 歳）では 65 歳未満の患者と比べて、CL/F はそれぞれ平均 15%（95%CI：10～20%）及び 8%（95%CI：5～11%）低かった。
- ヒスパニック系／ラテン系の患者及び黒人患者では CL/F に統計学的有意差は認められなかった。
- 日本人患者では非日本人患者と比べて、CL/F は平均 16%（95%CI：12～20%）低かった。

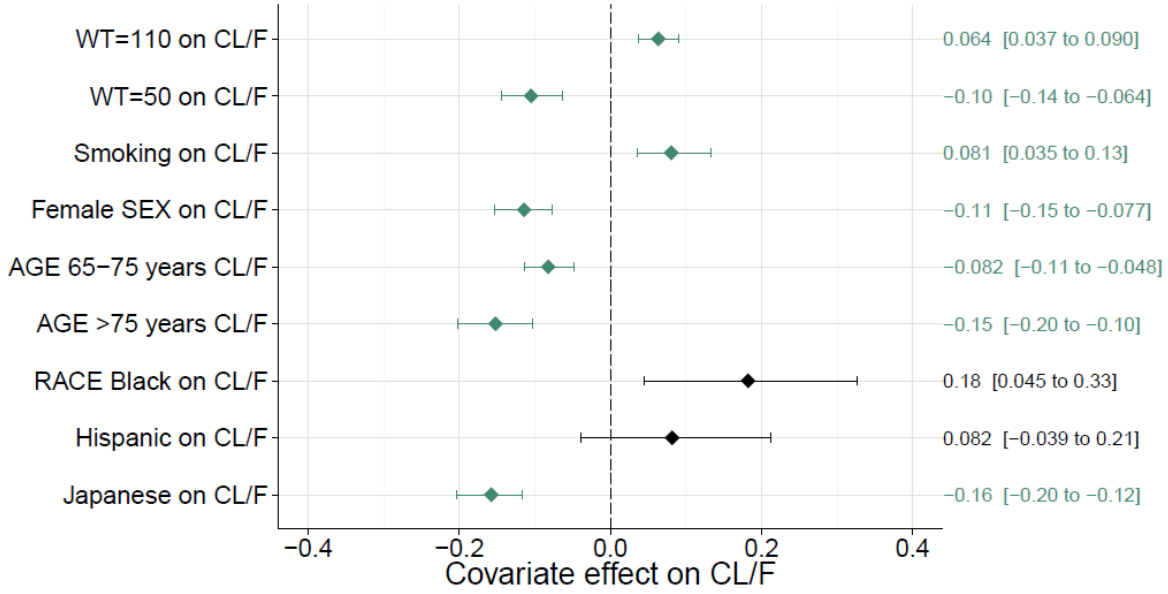


図 2　　チカグレロルの CL/F 及び共変量（内因性及び外因性要因）間の関連性に関するフォレストプロット（PEGASUS 試験）

菱形の点はパラメータ推定値の中央値を、誤差棒はブートストラップ法に基づく 95%CI を示す。統計学的に有意な共変量ーパラメータの関係（p<0.001）は最終モデルを基に作成した（緑色で表示）。統計学的に有意ではなかった共変量ーパラメータの関係についてはフルモデルに基づき作成した（黒色で表示）。「ヒスパニック系」はヒスパニック系又はラテン系と自己申告した患者を取りまとめた。
PEGASUS Population PK Report 図 7 から引用（一部改編）

AR-C124910XX の CL/F に対する共変量探索結果を図 3に示す。AR-C124910XX の CL/F の母集団平均に 35%を超える影響を及ぼすような共変量はなく、個体間変動の大部分は患者背景等によって説明することができなかった。

- 体重の重い患者（110 kg を想定）では体重が 83 kg の患者と比べて CL/F は平均 26%（95%CI：24～29%）高く、体重の軽い患者（50 kg を想定）では体重が 83 kg の患者と比べて CL/F は平均 34%（95%CI：32～37%）低かった。
- 喫煙者では CL/F が 12%（95%CI：8～16%）増加した。

- 女性患者では男性患者と比べて CL/F は平均 29%（95%CI：26～31%）低かった。
- 高齢患者（>75 歳及び 65～75 歳）では 65 歳未満の患者と比べて、CL/F はそれぞれ平均 26%（95%CI：23～30%）及び 15%（95%CI：12～17%）低かった。
- ヒスパニック系／ラテン系の患者及び黒人患者では CL/F に統計学的有意差は認められなかった。
- 日本人患者では非日本人患者と比べて、CL/F は平均 17%（95%CI：14～20%）低かった。

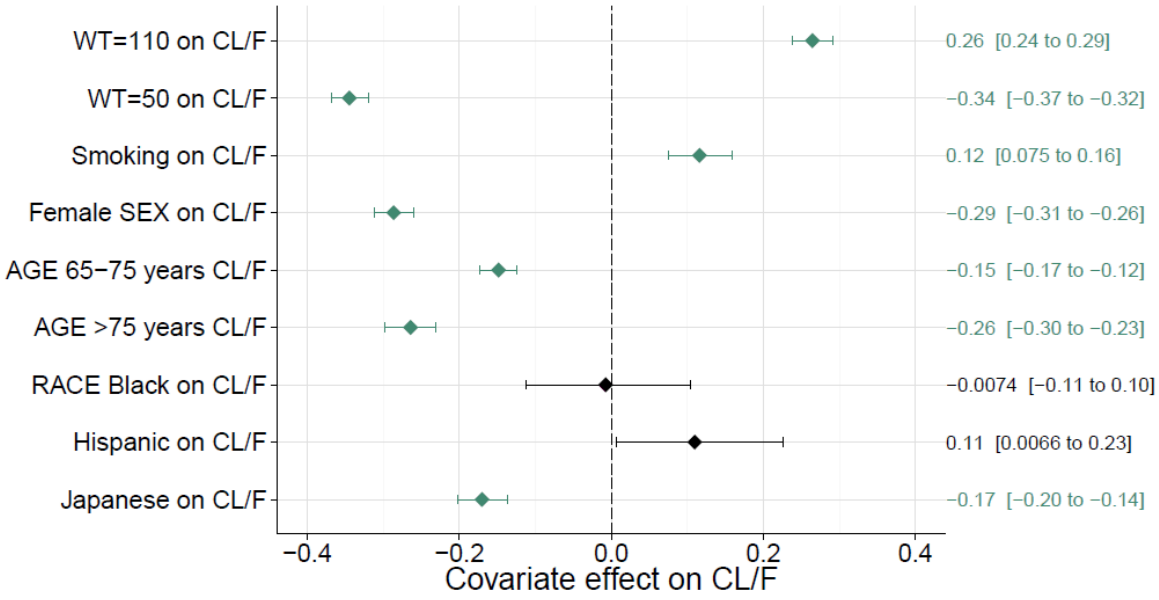


図 3　AR-C124910XX の CL/F 及び共変量（内因性及び外因性要因）間の関連性に関するフォレストプロット（PEGASUS 試験）

菱形の点はパラメータ推定値の中央値を、誤差棒はブートストラップ法に基づく 95%CI を示す。統計学的に有意な共変量ーパラメータの関係（p<0.001）は最終モデルを基に作成した（緑色で表示）。統計学的に有意ではなかった共変量ーパラメータの関係についてはフルモデルに基づき作成した（黒色で表示）。「ヒスパニック系」はヒスパニック系又はラテン系と自己申告した患者を取りまとめた。
PEGASUS Population PK Report 図 10 から引用（一部改編）

CL/F を低下させるいずれの共変量についても、その共変量を有する患者群の曝露量（チカグレロル 60 mg 投与後のチカグレロル及び AR-C124910XX の総曝露量）がその共変量を有さない患者群と比して 40%よりも高くなることはなかった。

【曝露量－作用関係（有効性）】

チカグレロルを投与された患者における心血管性イベント（主要有効性評価項目としての、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）の発生リスクは、プラセボを投与された患者と比して低いことが認められた（臨床的有効性 2.7.3 項）。チカグレロルを投与された患者において、明らかな曝露量－作用関係は認められなかった。チカグレロルの曝露量を単独で曝露量－作用関連の評価に用いた場合と、チカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の総曝露量を曝露量－作用関連の評価に用いた場合とで、その関係は類似していた（図 4）。チ

カグレロル群の曝露量分布に基づいて分類した 4 つの患者群の Kaplan-Meier プロットは、曝露量に関係なく、いずれもプラセボ群のそれから離れていることが示された。

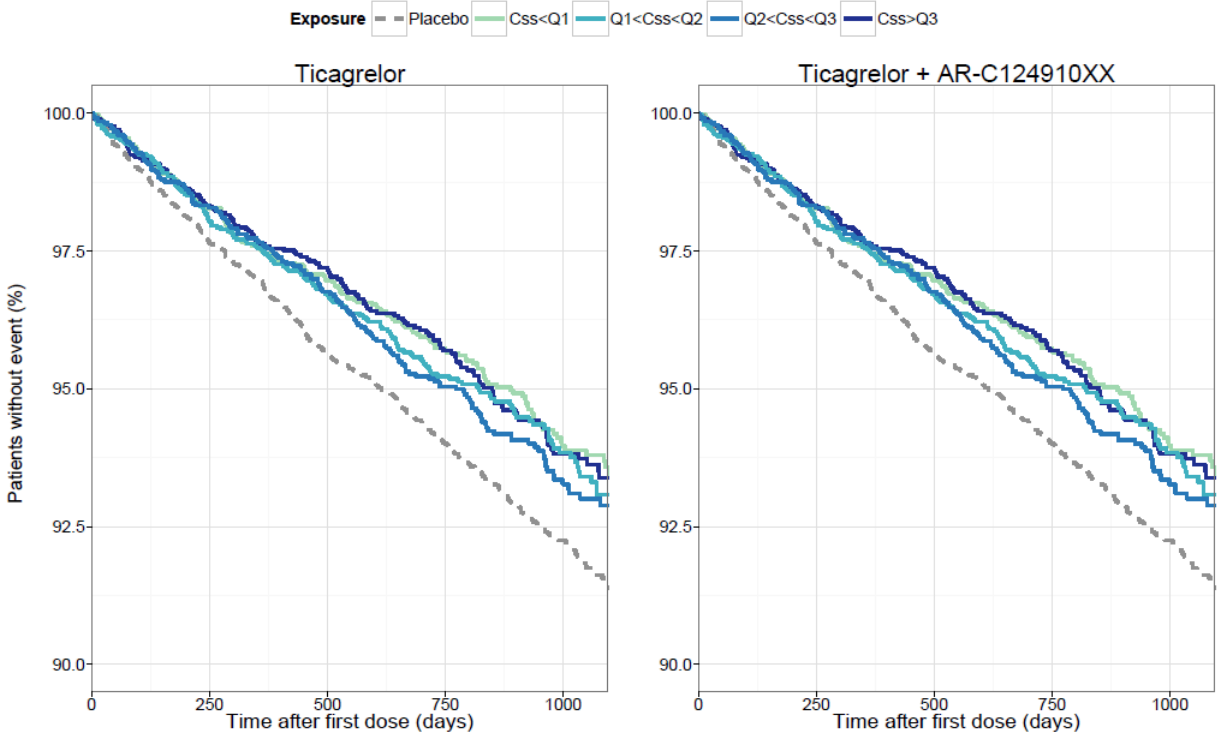


図 4　　心血管性イベント（主要有効性評価項目）に対する曝露量－作用関係の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験）

PEGASUS Population PK Report 図 15 から引用

心血管性イベント発生の有無別に $C_{ss,av}$ の箱髭図を図 5に示す。心血管性イベントが発生した患者における $C_{ss,av}$ は発生しなかった患者の $C_{ss,av}$ と大きく重なっており、Kaplan-Meier プロットにおいて明確な曝露量－作用関係が認められなかったことを裏付けるものであった。

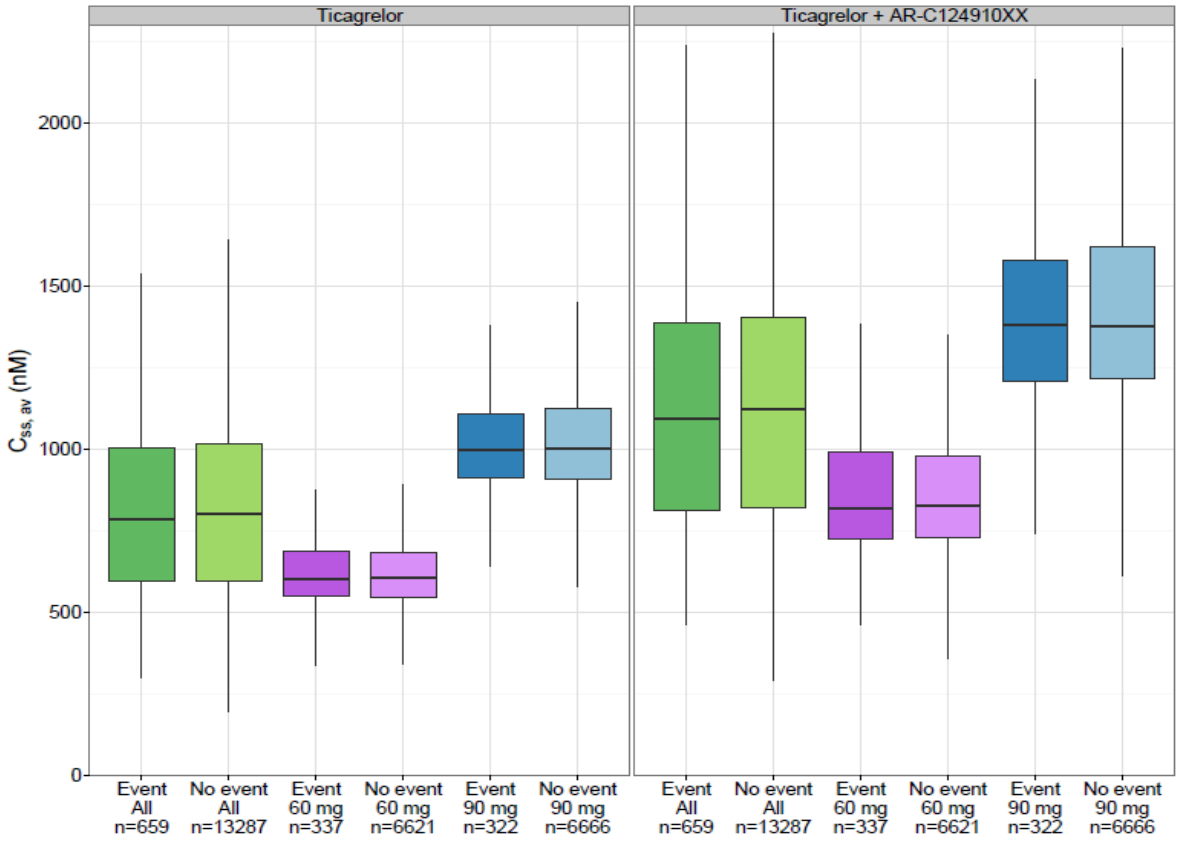


図 5　　心血管性イベント（主要有効性評価項目）発生の有無別の $C_{ss,av}$ の箱髭図（PEGASUS 試験）

箱の底辺及び上辺はそれぞれ 25 パーセント点、75 パーセント点を表し、箱中の線は中央値を表す。ひげの先端は箱の長さの 1.5 倍を限度としたデータの最大値又は最小値を表わす。
PEGASUS Population PK Report 図 14 から引用

【曝露量－作用関係（安全性）】

チカグレロルを投与された患者における安全性の主要評価項目（TIMI の定義による Major bleeding）の発生率は、プラセボを投与された患者と比して平均的に高かった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項）。曝露量－作用関係に関して傾向が認められており（図 6）、チカグレロル群の曝露量分布に基づいて 4 群に分類した場合、曝露量の低い 2 群では曝露量の高い 2 群と比べて TIMI の定義による Major bleeding の発現リスクが若干低いことが示された。しかし、曝露量分布に基づいて分類した患者群間におけるリスクの差は僅かであった。チカグレロルの曝露量を単独で曝露量－作用関連の評価に用いた場合と、チカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の総曝露量を曝露量－作用関連の評価に用いた場合とで、その関係は類似していた。

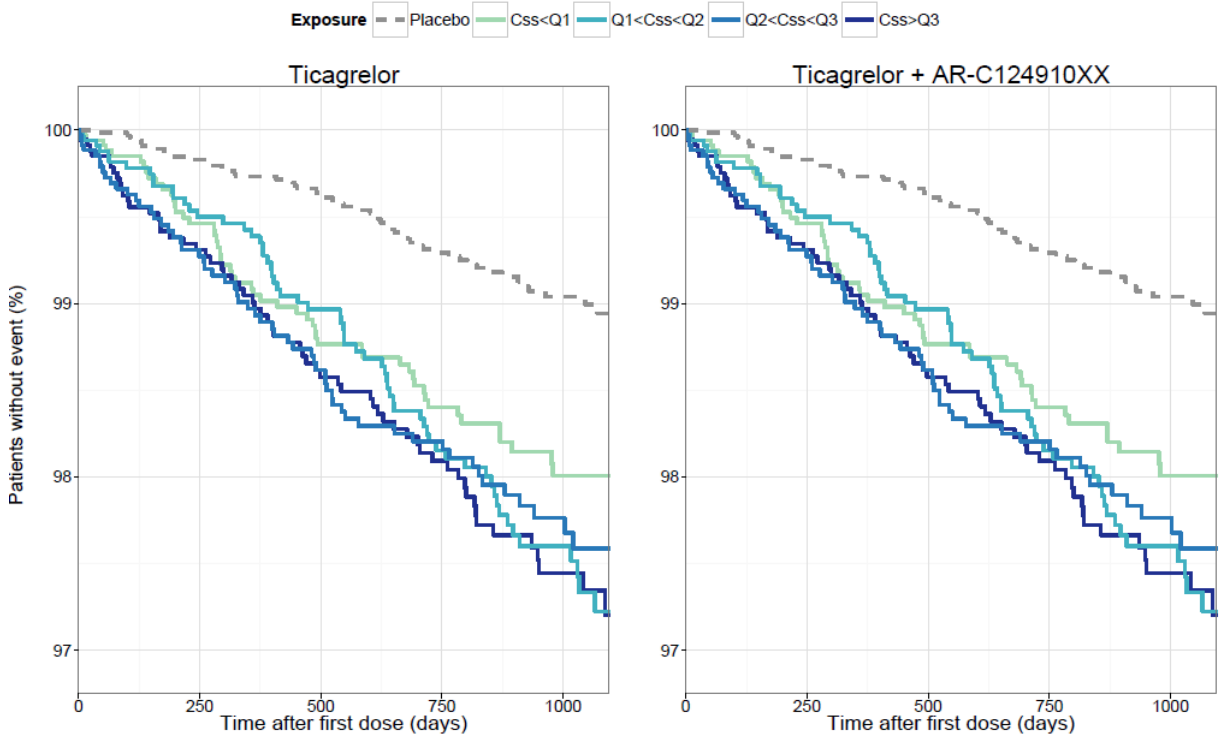


図 6　　TIMI の定義による Major bleeding（安全性の主要評価項目）に対する曝露量－作用関係の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験）

PEGASUS Population PK Report 図 17 から引用

TIMI の定義による Major bleeding 発現の有無別に $C_{ss,av}$ の箱髭図を図 7に示す。TIMI の定義による Major bleeding を発現した患者の $C_{ss,av}$ は発現しなかった患者の $C_{ss,av}$ と大きく重なっていた。

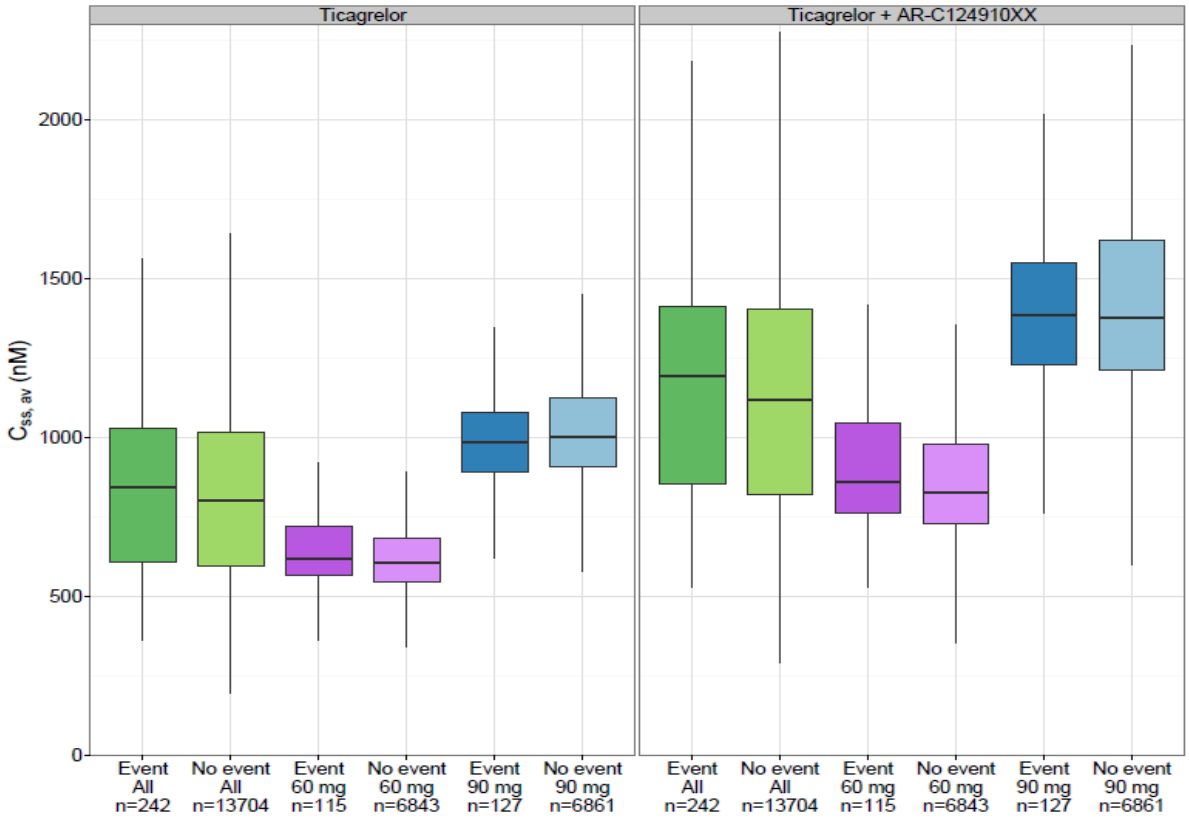


図 7　　TIMI の定義による Major bleeding（安全性の主要評価項目）発現の有無別の $C_{ss,av}$ の箱髭図（PEGASUS 試験）

箱の底辺及び上辺はそれぞれ 25 パーセント点、75 パーセント点を表し、箱中の線は中央値を表す。ひげの先端は箱の長さの 1.5 倍を限度としたデータの最大値又は最小値を表わす。
PEGASUS Population PK Report 図 16 から引用

2.7.2.2.1.6　　チカグレロルの薬力学試験

2.7.2.2.1.6.1　　試験 D5130C05261（チカグレロルとアスピリンの併用及びクロピドグレルとアスピリンの併用）

目的及びデザイン：チカグレロルとアスピリンの反復併用投与時とクロピドグレルとアスピリンの反復併用投与時で、血小板凝集阻害作用の程度を比較する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、2 期クロスオーバー試験。健康な男性及び女性被験者 16 例（平均年齢 35 歳、範囲 18～53 歳）を無作為割付けし、チカグレロルとアスピリンの併用（アスピリン 300 mg 負荷投与に続いて投与 2 日目及び投与 3 日目に 75 mg 、投与 4 日目～投与 8 日目にアスピリン 75 mg とチカグレロル 200 mg 1 日 2 回を併用投与、投与 9 日目にアスピリン 75 mg とチカグレロル 200 mg 1 日 1 回を併用投与）又はクロピドグレルとアスピリンの併用（アスピリン 300 mg 負荷投与に続いて投与 2 日目及び投与 3 日目に 75 mg、投与 4 日目にクロピドグレル 300 mg 負荷投与、投与 5 日目～投与 9 日目にアスピリン 75 mg とクロピドグレル 75 mg を併用投与）を投与した。

結果：投与 4 日目の初回投与において、チカグレロルが投与後 2 時間に 94%の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を示したのに対して、クロピドグレルは投与後 4 時間で 61%であった。チカグレロル初回投与後の IPA_{max}（最終凝集率を測定）の平均値はクロピドグレル初回負荷量 300 mg 投与後に比べて 50%高く、初回投与から次の投与までの 1 投与間隔内で一貫して、チカグレロルによる高い血小板凝集阻害作用は維持され、IPA_{max}（最終凝集率を測定）はクロピドグレルに比べて 13%高かった。また、IPA_{max} 及び最大血小板凝集阻害到達時間（$TIPA_{max}$）の個体差は、最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合ともに、チカグレロル投与時にはクロピドグレル投与時よりも小さかった。初回投与後の IPA_{max}（最終凝集率を測定）は、チカグレロル投与時には 16 例中 11 例が 100%で、残りの被験者も 80%を超えていた。一方、クロピドグレル投与時には 16 例中 7 例が 80%以上、6 例が 30～80%未満、3 例が 15～30%未満であった。チカグレロル投与では全例が投与後 2～4 時間以内に IPA_{max} を示したが、クロピドグレルでは投与後 12 時間においても 25%の被験者が IPA_{max} に達しなかった。反復投与後投与 9 日目における ADP 誘発 IPA の傾向は両薬剤とも初回投与後の場合と同様であったが、チカグレロル投与時とクロピドグレル投与時の差は顕著ではなかった（最終凝集率を測定した場合の IPA_{max} の平均値はチカグレロルで 100%、クロピドグレルで 88%）。投与 4 日目及び投与 9 日目においてチカグレロルとアスピリン併用投与後 2 時間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値はそれぞれ 94%及び 99%であり、これに対して投与 3 日目のアスピリン単独投与では 12%であった。コラーゲン誘発 IPA は、投与 4 日目及び投与 9 日目のいずれにおいても、クロピドグレルとアスピリンの併用時（IPA_{max} 約 60～70%）に比べて、チカグレロルとアスピリンの併用時（IPA_{max} 約 80%）で高かった。投与 4 日目及び投与 9 日目において、アスピリンと併用した場合のコラーゲン誘発 IPA の平均値は、チカグレロル及びクロピドグレルともにアスピリン単独投与時に比べて約 2 倍高い値を示した。チカグレロルとアスピリンの併用投与時では、アスピリン単独投与時に比べて、初回投与後及び反復投与後のテンプレート出血時間がそれぞれ 3 倍及び 6 倍延長したが、クロピドグレルとアスピリンの併用時では延長はみられなかった。チカグレロルの血漿中濃度と出血時間との間に予測できる関連性はみられなかった。有害事象の報告は少なく、チカグレロルとアスピリン及びクロピドグレルとアスピリンの両併用で発現件数及び重症度に差はなかった。チカグレロルとアスピリンの併用で鼻出血が 1 件認められたが、クロピドグレルとアスピリンの併用では出血の有害事象の報告はなかった。

結論：チカグレロルとアスピリンの併用投与は、クロピドグレルとアスピリンの併用投与に比べて、より高く一貫した ADP 誘発 IPA を示した。チカグレル及びクロピドグレルともに、アスピリンと併用した場合、アスピリン単独投与に比べて高いコラーゲン誘発 IPA を示した。チカグレロルとアスピリンの併用によりテンプレート出血時間が延長したが、チカグレロルの血漿中濃度と出血時間との間に予測できる関連性はみられなかった。健康被験者にアスピリン併用下でチカグレロルを反復投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.6.2 試験 D5130C00029（チカグレロル及びクロピドグレルの初回負荷量の比較）

目的及びデザイン：チカグレロルの初回負荷量及びクロピドグレルの初回負荷量を投与したときの ADP 誘発 IPA を、ADP 濃度が 20、50、100 µmol/L のときの血小板凝集（*ex vivo*）を評価することにより比較した単回投与、無作為化、二重盲検、3 期クロスオーバー試験。健康な男性及び女性被験者 24 例（平均年齢 50 歳、範囲 25～62 歳）を無作為割付けし、チカグレロル 270 mg、チカグレロル 540 mg 又はクロピドグレル 600 mg を投与した。

結果：チカグレロルの 2 用量では、$TIPA_{max}$（最終凝集率を測定）が 2 時間であり、クロピドグレル 600 mg の 12 時間と比べて、顕著に短かった。また、IPA_{max} もチカグレロルの 2 用量ではほぼ 100%を示したのに対して、クロピドグレルでは 90%未満であった。チカグレロルの 2 用量ともに、投与後 12 時間にわたってクロピドグレルよりも高い AUEC 値を示した。血漿中濃度（チカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の総和）に対する 20、50、100 μmol/L の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の E_{max}（シグモイド型の濃度－作用曲線から得られる最大効果）はそれぞれ 94.5%、90.0%及び 85.0%であった。血漿中濃度（チカグレロルと AR-C124910XX の総和）に対する各濃度の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の EC_{50}（E_{max} の 50%有効濃度）はそれぞれ 73.2、111.7 及び 185.2 ng/mL であった。有害事象、身体検査、臨床検査による安全性の評価において、臨床的に問題となる所見はなかった。

結論：チカグレロルの 270 及び 540 mg はいずれも、クロピドグレル 600 mg と比べて、速やかに、高い血小板凝集阻害作用を示した。血漿中濃度と IPA（最終凝集率を測定）の関係から、20 μmol/L の ADP で誘発した血小板凝集はほぼ完全に阻害されるが、ADP 濃度が高くなると E_{max} は減少することが示された。EC_{50} の推定値が ADP 濃度の増加にともなって増加したことから、高濃度の ADP で同程度の血小板凝集阻害作用を得るにはチカグレロルと AR-C124910XX の高い血漿中濃度が必要であることが示された。チカグレロルの高用量を負荷投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.1.6.3 試験 D5130C00037（QTc 評価）

目的及びデザイン：健康被験者を対象として、チカグレロル 900 mg 単回経口投与後の 24 時間における心室再分極に対する影響について、時間を一致させた QTcX（試験固有の補正式により心拍数の影響を補正した QT 間隔）の変化量の最大値を測定することにより、プラセボと比較した単施設、無作為化、二重盲検、陽性対照、3 期クロスオーバー試験。健康男性被験者 36 例（平均年齢 25 歳、範囲 20～37 歳）に 3 期クロスオーバー法でチカグレロル 900 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回投与した。

結果：投与後 24 時間までの QTcX の平均値は、チカグレロル投与時とプラセボ投与時で同様であり、この期間中の変動も同程度であった。チカグレロル投与時の QTcX を反復測定 ANCOVA によりプラセボ投与時と比較した結果、すべての評価時点で、平均の処方間差の点推定値は 5 ms を超えず、その両側 95%信頼区間の上限は 10 ms を超えなかった。チカグレロル又はモキシフロキサシン投与時の QTcX 延長（平均 QTcX のプラセボ投与時との差）の最大値は投与後 12 時間に認められ、チカグレロルで 2.26 ms（両側 95%信頼区間上限は 6.05 ms）、モキシフロキサシンでは 11.92 ms（両側 95%信頼区間上限は 15.81 ms）であった。QTcF、QTcB 及び QTtang についても、チカグレロル投与時とプラセボ投与時との処方間差の両側 95%信頼区間の上限は 10 ms を超えなかった。一方、モキシフロキサシン投与時の QTcX をプラセボ投与時と比較した結果、投与後 24 時間を除くすべての評価時点で、平均値の処方間差の点推定値は 5 ms を超え、その両側 95%信頼区間の上限は 10 ms を超えた。平滑化した QTcX 間隔のベースラインからの変化量の最大値は、チカグレロル、プラセボ及びモキシフロキサシンのいずれでも、投与後 24 時間までのすべての評価時点で、30 ms を超えなかった。チカグレロルの血漿中濃度と QTcX 間隔延長との間に明らかな関連性はみられなかった。QTcF、QTcB 及び QTtang についても、同様の結果が得られた。安全性評価において、臨床的に問題となる懸念はなかった。

結論：チカグレロルの血漿中濃度と QTcX 間隔延長の間に明らかな関連性は認められなかった。本試験は QT 間隔の変化を検出するのに十分な感度を備えていた。健康被験者にチカグレロル 900 mg を単回投与したときの忍容性は概ね良好であった。

2.7.2.2.1.6.4 試験 D5130C00050（尿酸）

目的及びデザイン：健康被験者に食事管理下でチカグレロルを投与したときの尿酸値に対する影響を検討した二重盲検、反復投与、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験。健康男性被験者 24 例（平均年齢 33.6 歳、範囲 22～45 歳）をチカグレロル 90 mg 又はプラセボの 1 日 2 回、5 日間投与に無作為割付けした。

結果：チカグレロル初回投与後 8 時間の血清尿酸値（5.7 mg/dL）はプラセボ投与時（5.5 mg/dL）に比べて 3.6%高く、最終投与後 48 時間までプラセボ投与時に比べて高値が持続したが、最終投与後 72 時間には、血清尿酸値はベースライン値にまで回復した。また、プラセボ投与時と比較して、チカグレロルの最終投与後では、血清ヒポキサンチン値及びキサンチン値がそれぞれ 25.2%（約 9.5 μmol/L vs 約 11.9 μmol/L）及び 20.4%（約 2.30 μmol/L vs 約 2.77 μmol/L）高かった。24 時間の尿中尿酸排泄量は、プラセボ投与時と比較して、チカグレロルの初回投与後で 7%多かった（619.33 mg vs 662.77 mg）。チカグレロルの最終投与後では、24 時間の尿中尿酸排泄量に初回投与後で認められたような増加はみられなかったが、12～24 時間後の尿中尿酸排泄量がプラセボ投与時と比較して 25%増加（297.70 mg vs 372.38 mg）し、尿酸の腎クリアランス（12～24 時間）が 1.28 mL/分増加（6.71 mL/分 vs 7.98 mL/分）した。血清尿酸値をプラセボ補正した場合、チカグレロルの初回投与後と比較して、最終投与後 0 時間で 0.45 mg/dL の増加が認められ、この血清尿酸値増加は投与後 12 時間まで持続した。チカグレロルを反復投与したときの血清ヒポキサンチン値及びキサンチン値は、初回投与後に比べて最終投与後でそれぞれ 1.5 及び 0.4 μmol/L 増加した。また、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比はチカグレロルの投与前後で変化はなく、1 日目と 5 日目の間でも変化しなかった。チカグレロル又は活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度と薬力学的評価項目（血清尿酸値、キサンチン値及びヒポキサンチン値）の間に明らかな関連性は認められなかった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止の報告はなかった。チカグレロル投与時の 1 例で有害事象として結膜出血が報告された。血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

結論：チカグレロル投与後の血清尿酸値の増加は平均約 10%と僅かで、かつ可逆的であり、臨床的に懸念される個別高値は認められなかった。チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 5 日間投与しても、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均値に変化はなく、チカグレロルが CYP3A4 を介する代謝に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.2.1.6.5 試験 D5130C00067（冠血流）

目的及びデザイン：治験薬投与前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の変化を推定することにより、アデノシン負荷時冠血流速度に対するチカグレロルの影響をプラセボと比較した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、単施設、第 I 相単回投与試験。健康男性被験者 40 例（平均年齢 24 歳、範囲 20～31 歳）をチカグレロル 180 mg 又はプラセボの単回投与に無作為割付けした。探索的目的は、健康被験者にアデノシンとチカグレロルとを併用したときの、テオフィリン静注前後の呼吸困難症状を Borg Scale（Kendrick et al 2000）及び定性的質問票により評価し、プラセボと比較検討することであった。

結果：チカグレロル投与は、プラセボ投与に比べて、アデノシン負荷による冠血流速度増加を有意に増強し、アデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の増加はプラセボ投与時の 4%（95%信頼区間: -1%～10%）に対して 15%（95%信頼区間: 9%～21%）であった（p=0.008）。テオフィリン静注前に対するテオフィリン静注後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の変化には、チ

カグレロル投与時とプラセボ投与時の間で有意差はみられなかった。テオフィリンがチカグレロル投与時とプラセボ投与時で同様にアデノシンによる血管拡張作用を抑制したことから、アデノシン負荷による冠血流速度増加を増強したチカグレロルの作用はアデノシン受容体を介したもので、特殊な作用経路によるものではないことが示唆された。テオフィリン静注前後の基礎（アデノシン非負荷時）冠血流速度の変化は、チカグレロル投与時とプラセボ投与時で同様であり、テオフィリン静注により冠血流速度は基礎レベルまで減少した。健康被験者にアデノシン及びテオフィリンを投与したときのチカグレロル 180 mg 単回投与は安全性に問題なく、良好な忍容性が確認された。

ベースラインで呼吸困難の報告例はなかった。アデノシン投与により呼吸困難感に用量に関連した増加がみられ、Borg scale 値の増加として示された。チカグレロル投与は呼吸困難感を顕著に増加させたが、プラセボ投与前後では差は認められなかった。テオフィリン静注はチカグレロル及びプラセボ投与時ともに呼吸困難感を顕著に減少させた。

結論：チカグレロルは、プラセボに比べて、アデノシン負荷による冠血流速度増加を増強した。テオフィリンにより、チカグレロル投与後のアデノシン負荷時冠血流速度増加はプラセボ投与後と同程度に阻害された。チカグレロル投与時とプラセボ投与時でテオフィリン静注前後の基礎（アデノシン非負荷時）冠血流速度の変化は同じであった。Borg scale で評価したアデノシン負荷時の呼吸困難は、チカグレロル投与で増加し、アデノシン受容体アンタゴニストであるテオフィリン静注後回復したことから、チカグレロルを投与された患者の一部で報告された呼吸困難はアデノシンを介している可能性が示唆された。

2.7.2.2.1.6.6 試験 D5130C00065（アジア共同第Ⅱ相試験）

目的及びデザイン：安定期の冠動脈疾患を有する日本人を含むアジア人患者を対象に、チカグレロルの 45 又は 90 mg 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 4 週間投与したときの IPA（最終凝集率を測定）を評価した無作為化、二重盲検、並行群間、国際（アジア）多施設共同試験。合計 139 例（うち日本人 118 例）の安定期の冠動脈疾患を有する日本人を含むアジア人の男性及び女性患者（平均年齢 63 歳、範囲 35～80 歳）がチカグレロル 45 又は 90 mg 1 日 2 回、又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回に無作為割付けされた。投与 28 日目における ADP 誘発 IPA を評価した。

結果：チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群はチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与の両群と比べて、良好な血小板凝集阻害作用を示した。本試験における平均 IPA（最終凝集率を測定）は DISPERSE 試験と比べて低値傾向にあり、特に、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群で顕著であった。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群間での平均 IPA（最終凝集率を測定）の差は本試験と DISPERSE 試験とで類似していた。チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の平均 IPA（最終凝集率を測定）は、DISPERSE 試験ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と近い値だったが、本試験ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも常に高かった。日本人患者において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群におけるチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）はチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の約 2 倍であり、用量比例性が示された。日本人患者における薬物動態は日本人以外のアジア人患者と大きな違いはなかった。投与 4 週目におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ は日本人患者の方が DISPERSE 試験における白人患者と比べて 1.3～1.5 倍高値であった。本試験において大きな安全性上の懸念はなかった。

結論：安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者及び日本人以外のアジア人患者において、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 回投与よりも良好な血小板凝集阻害作用を示した。日本人患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は日本人以外のアジア人患者と大きな違いは認められず、また DISPERSE 試験における白人患者よりも 1.3～1.5 倍高値であった。本試験において大きな安全性上の問題はなかった。

2.7.2.2.1.6.7 試験 D5130C00008（DISPERSE 試験）

目的及びデザイン：アテローム性動脈硬化症患者を対象に、アスピリンと併用してチカグレロルを 50 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回又は 400 mg 1 日 1 回投与したときの薬力学的効果をクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回とアスピリンを併用投与した場合と比較検討する多施設共同試験。投与 14 日目及び 28 日目における ADP 誘発及びコラーゲン誘発の血小板凝集に対する阻害作用（1 日目の投与前ベースライン値に対する割合）、及び投与 28 日目における出血時間並びに投与 1 日目投与前から投与 28 日目の出血時間の患者ごとの変化を評価した。

結果：安全性解析対象集団の 200 例（平均年齢 63 歳、範囲 34～84 歳）のうち 34 例で治験実施計画書からの重大な逸脱があり、治験実施計画書適合解析対象集団には 166 例が採用された。投与 1 日目では、すべてのチカグレロル投与群で ADP 誘発血小板凝集に対する阻害作用が認められ、その程度はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも大きく、作用発現は速やか（2 時間）であった。チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群の ADP 誘発 IPA の平均値は、低用量の各チカグレロル投与群と比較して最も高かった。投与 14 日目及び 28 日目では、チカグレロル投与群の ADP 誘発 IPA の平均値は、50 mg 1 日 2 回投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と同程度、より高用量の各チカグレロル投与群ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも高かった。高用量のチカグレロル投与群間では、阻害作用の程度に差はみられなかった（約 10%未満）。ADP 誘発 IPA は、最終凝集率を測定した場合と最大凝集率を測定した場合で同程度であった。また、安全性解析対象集団の結果と治験実施計画書適合解析対象集団の結果は同様であった。コラーゲン誘発 IPA についても、チカグレロルとクロピドグレルで同様の効果が確認された。いずれの投与群でも、平均出血時間は各投与群の投与前値と比較して延長した（平均してチカグレロル投与群で 5.3～6.8 分、クロピドグレル投与群で 5.6 分の延長）。投与 28 日目の平均出血時間は、すべてのチカグレロル投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも長かったが、出血時間とチカグレロルの用量との関連性はみられなかった。最終凝集率及び最大凝集率のいずれを測定した場合でも、IPA とチカグレロルの平均曝露量との間に E_{max} 関係が確認された。チカグレロルの血漿中濃度増加に対して、平均 IPA_{max} は、最終凝集率を測定した場合は 90%、最大凝集率を測定した場合は 70%で頭打ちとなった。定常状態（投与 28 日目）における平均 IPA（最終凝集率を測定）は、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群で 58%、100 mg 1 日 2 回投与群で 84%であり、これより高用量であっても IPA の増加はみられなかった。治験薬投与期間中、Major bleeding は全体でチカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群の 1 例に 1 件（胃腸出血）発現したのみであった。Minor bleeding は全体で 82 例に発現し、このうち 75 例（92%）では軽度、7 例（8%）では中等度であった。Minor bleeding の発現には、チカグレロルの用量が高いほど増加する傾向がみられた。最も多く報告された出血事象は、チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群ともに挫傷であった。出血を除く有害事象の中で最も多く報告されたのは、呼吸困難であり、その発現には明らかにチカグレロルの用量との関連性がみられた。

結論：アテローム性動脈硬化症患者にチカグレロルを 50 mg 1 日 2 回したとき、投与 1 日目の時点で、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回に比べて高い ADP 誘発 IPA が認められ、その程度はチ

カグレロルの用量に伴って大きくなり、チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群で最も高かった。投与 14 日目及び 28 日目では、チカグレロル投与群の ADP 誘発 IPA の平均値は、50 mg 1 日 2 回投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と同程度、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 1 回投与群ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも高かった。投与 28 日目の平均出血時間は、すべてのチカグレロル投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも長かった。最終凝集率又は最大凝集率のいずれを測定した場合でも、IPA とチカグレロルの平均曝露量との間に E_{max} 関係が確認された。チカグレロルの血漿中濃度増加に対して、平均 IPA_{max} は、最終凝集率を測定した場合は 90%、最大凝集率を測定した場合は 70%で頭打ちとなった。本試験の対象である症候性のアテローム性動脈硬化症患者において、チカグレロルの安全性プロファイルは許容できると考えられた。

2.7.2.2.1.6.8 試験 D5130C00002（DISPERSE2 試験）

目的及びデザイン：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した。また、クロピドグレル未投与患者を対象に、チカグレロルをアスピリンと併用したときの薬力学作用を、クロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較検討するサブスタディを実施し、クロピドグレル未投与患者と試験前からクロピドグレル投与中の患者で投与 1 日目のチカグレロルの血小板凝集阻害作用を比較した。合計 990 例の被験者（平均年齢 63 歳、範囲 30～93 歳）をチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群に無作為割付けし、4、8 又は 12 週間にわたり投与を行った。チカグレロル投与群の被験者全体の半数がチカグレロル 270 mg の負荷投与を受け、クロピドグレル投与群の被験者全員が、登録時に既にクロピドグレル投与を受けている場合を除いて、クロピドグレル 300 mg の負荷投与を受けた。

結果：安全性解析対象集団において、治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した ICAC の判定による全ての出血の発現率は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群で 9.6%、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群で 7.7%及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群で 8.0%であり、投与群間で差はなかった。ただし、投与群間差の 95%信頼区間から、クロピドグレルに比べてチカグレロルでは全ての出血の発現率が最大で 4～6%増加する可能性が示唆された。治験実施計画書適合解析対象集団における結果もこの知見を裏付けるものであった。Minor bleeding の発現率は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群で 2.7%（9/334 例）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群で 3.7%（12/323 例）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群で 1.2%（4/327 例）であり、チカグレロルの用量増加にともなって増加する傾向が示唆された。クロピドグレル未投与患者において、定常状態（投与 4 週目）では、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群と 180 mg 1 日 2 回投与群の間で用量比例を上回る $AUC_{ss,\tau}$ の増加が認められ、チカグレロルの $C_{ss,max}$ はほぼ用量に比例して増加した。

投与 1 日目のチカグレロル 90、180 及び 270 mg による ADP 誘発 IPA は、試験前からクロピドグレル投与中の患者及びクロピドグレル未投与患者のいずれにおいても、クロピドグレル 300 mg に比べて低かった。試験前からクロピドグレル投与中の患者において、すべての用量のチカグレロルで抗血小板作用の追加効果が認められた。投与 4 週目において、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与により、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べて高い ADP 誘発 IPA が得られ、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与では、中間の効果が得られた。臨床エンドポイントについては、投与群間で明白な差は認められなかったが、心筋梗塞の発生率はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群で 2.7%、180 mg 1 日 2 回投与群で 2.1%であったのに対して、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回

投与群では 4.3%であり、チカグレロルでは、Major bleeding の発現率が増加することなく、クロピドグレルに比べて高い有効性が得られる可能性が示唆された。

チカグレロルの全般的な安全性プロファイルはクロピドグレルと類似しており、死亡、重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率に差は認められなかった。出血に関連する有害事象の発現は、Mimimal bleeding を除いて、各投与群で類似していた。Mimimal bleeding の発現率は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群に比べて、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及び 180 mg 1 日 2 回投与群で高かった。呼吸困難に関連する用語としての息切れ感を発現した被験者数は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及び 180 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 35 例（10%）及び 51 例（16%）であり、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の 21 例（6%）に比べて多かった。試験期間中、血液学的検査値及び血液生化学検査値に著しい変化は認められなかった。無症候性の R-R 間隔延長の発現率は、チカグレロル投与群で高かった。

結論：安全性解析対象集団において、治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した ICAC の判定による全ての出血（致命的／生命を脅かす Major bleeding、その他の Major bleeding 及び Minor bleeding）の発現率は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群で 9.6%、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群で 7.7%、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群で 8.0%であり、投与群間で差はなかった。治験実施計画書適合解析対象集団における結果もこの知見を裏付けるものであった。出血性イベントについて、関連するすべての副次的評価項目により主要評価項目における知見が裏付けられ、全体としての発現プロファイルに投与群間で明らかな差は認められなかった。

2.7.2.2.1.6.9 試験 D5130C00030（RESPOND 試験）

目的及びデザイン：クロピドグレル反応例又は非反応例であることを事前に確認された安定期の冠動脈疾患を有する外来患者を対象に、チカグレロルの抗血小板作用をクロピドグレルと比較した無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験。主要目的はクロピドグレル非反応例であることを事前に確認された患者において、チカグレロルの IPA に及ぼす影響を評価し、クロピドグレルと比較検討することであった。合計 98 例の患者がクロピドグレル群（初回負荷量 600 mg の後、75 mg 1 日 1 回を 2 週間投与）又はチカグレロル群（初回負荷量 180 mg の後、90 mg 1 日 2 回を 2 週間投与）に無作為割付けされ、ウォッシュアウト期間なしの 2 期クロスオーバーデザインで実施された。クロピドグレル反応例については投与期間第 1 期の後、半数のみが処方の切り替えを行った。

結果：維持用量を 2 週間投与した後のチカグレロルの t_{max}、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ の平均値はクロピドグレル反応例と非反応例で類似していた。定常状態（投与 14 日目）では、チカグレロル投与時の IPA は、クロピドグレル投与時に比べて、投与後のどの評価時点においても高く維持された（$P<0.05$）。クロピドグレル非反応例では、チカグレロル投与へ切り替えることにより、より高く一貫した IPA が得られた（投与 14 日目において、絶対値で平均 26.6～36.6%増加した）。定常状態（投与期間第 2 期の投与 14 日目）において、クロピドグレル反応例でクロピドグレルからチカグレロルへ切り替えることにより IPA は絶対値で平均 26.4%高くなった。クロピドグレル反応例でチカグレロルからクロピドグレルへ切り替えることにより IPA は絶対値で平均 24.5%低くなった。チカグレロルの血小板凝集抑制作用は患者のクロピドグレルに対する反応性に影響されなかった。

クロピドグレル非反応例と反応例のいずれにおいてもチカグレロルにより高い E_{max} 値（それぞれ 73.1～99.2%及び 94.9～99.7%）が得られたことから、チカグレロルは患者のクロピドグレルに対する反応性に関わらず、今回検討した用量範囲で血小板凝集を完全に阻害することが示唆された。また、トラフ時のチカグレロルの血漿中濃度は、EC_{50} の推定値よりも 2 倍以上高かった。こ

の結果から、チカグレロルを 90 mg 1 日 2 回投与したときのチカグレロルの血漿中濃度は 1 投与間隔の最終時点でも十分に高く、1 投与間隔内で一貫して高い IPA が維持されることが確認された。

結論：チカグレロルの体内動態はクロピドグレル反応例と非反応例で類似しており、チカグレロルをクロピドグレル投与中止後 24 時間に投与したとき、チカグレロルの体内動態はクロピドグレルの残留濃度による影響を受けなかった。クロピドグレル非反応例と反応例のいずれにおいてもチカグレロル投与による IPA は高いことが示された（投与後 4～8 時間で 74～96%）。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 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 24.5%低くなった。患者における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切り替えることができた。

2.7.2.2.1.6.10 試験 D5130C00048（OFFSET 試験)

目的及びデザイン：チカグレロルの抗血小板作用の発現及び消失をクロピドグレルと比較検討した多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験。安定期の冠動脈疾患患者を対象に、初回投与後 2 時間時点の IPA（光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）、及び最終投与後の IPA（光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）の作用－時間曲線の傾きにより評価した。合計 123 例の患者をチカグレロル群（初回負荷量 180 mg の後、維持用量 90 mg 1 日 2 回）又はクロピドグレル群（初回用量 600 mg の後、維持用量 75 mg 1 日 1 回）のいずれかに割り付け、約 6 週間投薬した。

結果：

抗血小板作用の発現：クロピドグレル投与群に比べて、チカグレロル投与群の IPA は初回投与後 24 時間までのすべての評価時点で統計学的に有意に高かった（P<0.0001）。チカグレロル投与群の血小板凝集阻害作用は初回投与後 0.5 時間までに速やかに発現し（IPA はクロピドグレル投与群 8.3%に対して、チカグレロル投与群 40.7%）、クロピドグレル投与群での投与後 8 時間における最高値（50%）に近かった。初回投与後 1 時間の IPA はクロピドグレル投与群の 22.5%に対し、チカグレロル投与群では 79.2%とチカグレロル投与群の最高値に近い値であり、投与後 2 時間までに最大効果に達した。チカグレロル投与群では維持用量投与期においても、一貫してクロピドグレル投与群より高い IPA が維持された。同様の結果は、初回投与後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）、5 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率及び最大凝集率を測定）、2 μg/mL コラーゲン誘発 IPA 及び 20 μmol/L ADP 誘発 IPA においても認められた。作用発現時の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA_{max} 及び $AUEC_{0\text{-}8}$ の最小二乗平均はクロピドグレル投与群と比べてチカグレロル投与群でそれぞれ 34.8%及び 328.9%·h 大きい値であり、$TIPA_{max}$ はクロピドグレル投与群に比べてチカグレロル投与群で 4.8 時間短かった。最大凝集率を測定した場合の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA_{max}、$TIPA_{max}$ 及び $AUEC_{0\text{-}8}$ と、最終凝集率及び最大凝集率を測定した場合の 5 μmol/L ADP 誘発 IPA_{max}、$TIPA_{max}$ 及び $AUEC_{0\text{-}8}$ においても、同様の結果が認められた。

抗血小板作用の消失：最終投与後、クロピドグレル投与群と比べてチカグレロル投与群では投与後 4～72 時間後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）において、より速やかな作用の消失が示された。作用―時間曲線の傾き（%/h）はチカグレロル投与群で-1.037、クロピドグレル投与群で-0.482 であった（P<0.0001）。維持用量の最終投与後、IPA（最終凝集率を測定）の平均値は投与後 24 時間までのすべての評価時点でチカグレロル投与群はクロピドグレル投与群より高値であったが、投与後 24 時間時点では両投与群の IPA は類似していた。チカグレロル維持用量の最終投与後 72 時間（3 日目）の IPA の平均値はクロピドグレル最終投与後 5 日目の値と同程度であり、また、チカグレロルでの 5 日目の IPA の平均値はクロピドグレルでの 7 日目の値

と同程度（プラセボとの間に統計学的有意差なし）で、チカグレロルによる残留抗血小板作用のベースライン値への回復はクロピドグレルと比べて非常に速やかであることが示唆された。チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度（総和）と IPA（最終凝集率を測定）との関係において、E_{max} 値は 90%よりも高かったことから、本試験の対象とした患者集団に本試験で検討された用法・用量のチカグレロルを投与したとき、チカグレロルとその活性代謝物が血小板凝集を十分に阻害することが示唆された。

結論：チカグレロルは速やかに血小板凝集阻害作用を発現し、初回負荷量 180 mg の投与後 0.5 時間に IPA の平均値は 47%を示した。この IPA 値はクロピドグレル 600 mg の投与後 8 時間に得られる最大効果 50%と同程度である。チカグレロル投与後約 2 時間で IPA は最高値（約 88%）に達し、投与後 2～8 時間にわたって 87～89%を維持していた。チカグレロルの血小板凝集阻害作用の消失はクロピドグレルに比べて速やかで、チカグレロル維持用量投与中の IPA（最終凝集率を測定）はクロピドグレルと比べて概ね 20～30%高かったが、投与後 24 時間時点ではチカグレロルとクロピドグレルの IPA は同程度であった。したがって、チカグレロル 1 日 2 回投与中に 1 回投与漏れがあった場合でも、クロピドグレル 1 日 1 回投与時に匹敵する IPA が維持されると考えられる。血小板凝集測定により評価した作用の発現と消失の結果は、血小板活性化を示すマーカー検査によって評価した結果とよく一致した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、チカグレロルの薬物動態学的特性及び薬力学的特性を評価した臨床薬理試験を通して得られた結果を比較・解析する。また、薬物動態（2.7.2.3.1.7項）及び薬力学（2.7.2.3.2.9項及び2.7.2.3.2.10項）に影響する内因性及び外因性の要因に関連する結果についても考察する。

2.7.2.3.1 チカグレロルの体内動態

健康被験者及び安定期の冠動脈疾患患者、急性冠症候群患者、陳旧性心筋梗塞患者にチカグレロルを経口投与したときの薬物動態的特性について本項に記載する。チカグレロルの静脈内投与との比較による絶対バイオアベイラビリティ評価やチカグレロルの体内動態に及ぼす食事の影響評価の試験については生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項参照。本項では、チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータに基づき、解析と比較を行った。

2.7.2.3.1.1 吸収

チカグレロルは経口投与後、速やかに吸収され、薬理活性を保持する代謝物 AR-C124910XX に代謝される。チカグレロル及び AR-C124910XX の t_{max} はともに 1.5～4 時間である（図 8）。AR-C124910XX の血漿中濃度推移は概ねチカグレロルと並行しており、その AUC 及び C_{max} は概してチカグレロルの 30～40%である。チカグレロル及び AR-C124910XX の平均 AUC 及び C_{max} は 30～1260 mg の用量範囲（錠剤での検討用量範囲 50～900 mg）においてほぼ用量比例的に増加する。

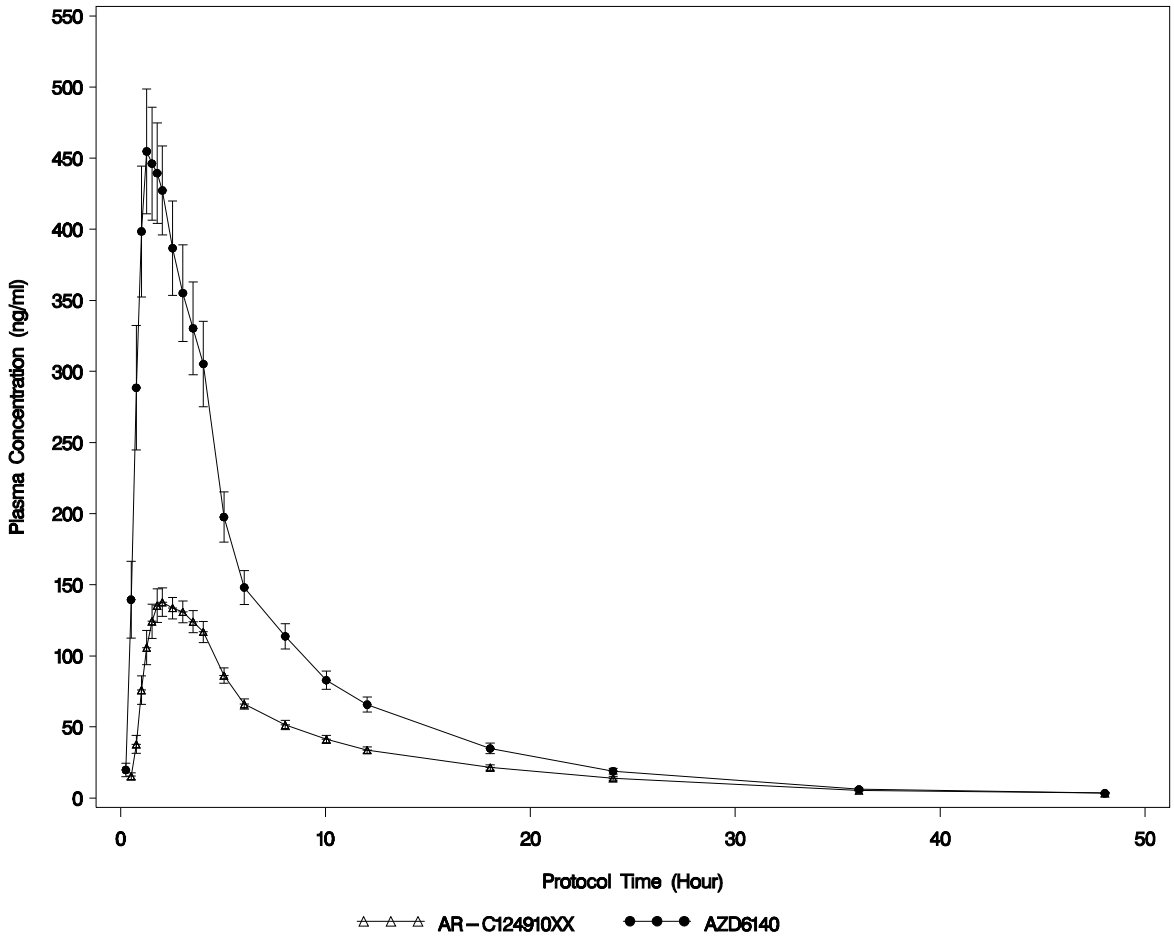


図 8　外国人健康被験者にチカグレロル 90 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の平均血漿中濃度推移

試験 D5130C00055 の治験総括報告書 表 11.2.3 及び 11.2.4 から引用

生物薬剤学試験において、健康被験者 12 例にチカグレロル 90 mg を単回経口投与及び 15 mg を 30 分間の単回静脈内持続投与したときチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティは平均で 36%（範囲 25.4～64.0%）であった（試験 D510C00038、第 5 部 3.1.1 項参照）。チカグレロルの代謝及び AR-C124910XX の生成に関連する主要な CYP 酵素は CYP3A4（及び CYP3A5）であることから、チカグレロルのバイオアベイラビリティが比較的低いことは、初回通過代謝が大きいことを示唆しているものと思われる。チカグレロルに対する AR-C124910XX の AUC 比は静脈内投与時で 0.173、経口投与時で 0.53 であり、チカグレロルの代謝には主に初回通過代謝が関与しており、消化管及び肝臓で AR-C124910XX が生成する。

[redacted]を用いてチカグレロル懸濁液 100 mg を小腸上部、小腸下部、又は上行結腸内で放出することで、消化管各部位からの薬物吸収を評価した（試験 SC-532-5238 参照）。消化管の 3 つの部位でチカグレロルを放出したとき、薬物の放出部位が消化管下部になるに従い、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は減少し、吸収は低下することが示唆された。経口錠剤と比べて、小腸上部、小腸下部及び上行結腸でチカグレロル懸濁液を放出

したときのバイオアベイラビリティはそれぞれ 115.6%、98.2%及び 54.6%であった。チカグレロルを小腸上部及び小腸下部内で放出したときと比べて、上行結腸内で放出したときの t_{max} は遅延した。

チカグレロルの体内動態に及ぼす食事の影響を試験 SC-532-5239 で探索的に検討した。チカグレロル 200 mg（1 日 1 回又は 1 日 2 回投与）を食後投与すると、チカグレロルの曝露量は約 25%増加した。チカグレロル 200 mg 1 日 1 回投与群において食後投与したとき AUC_{τ}は 20%、C_{max} は 17%増加したのに対し、チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与群において食後投与したとき AUC_{τ}は 31%、C_{max} は 11%増加した。チカグレロル 200 mg（1 日 1 回又は 1 日 2 回投与）を食後投与したとき、空腹時投与と比べて AR-C124910XX の体内動態への顕著な影響は認められなかった。本試験における探索的な食事の影響の評価成績に応じて、製剤17＊ 及び 製剤18＊ 錠剤（試験 D5130C00033、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項参照）を用いて最終的な食事の影響試験が行われた。高脂肪食の摂取によりチカグレロルの AUC が 21%増加し、AR-C124910XX の C_{max} が 22%減少したが、チカグレロルの C_{max} 及び AR-C124910XX の AUC は変化しなかった。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量に対する摂食の影響は小さく、臨床上の意義がほとんどないと考えられたので、チカグレロルは食後或いは空腹時のいずれでも投与可能と結論付けた。この結果に基づき、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験ではチカグレロルの投与は食事の制限を行わなかった。

2.7.2.3.1.2 分布

チカグレロル 15 mg を静脈内投与したとき、定常状態分布容積は 87.5 L であり、これは体内水分量（約 42 L）の 2 倍に相当することからチカグレロルは組織に広範に分布又は結合しないと考えられた（試験 D5130C00038、第 5 部 3.1.1 項参照）。

チカグレロル及びその代謝物のヒト血漿蛋白結合を *in vitro* 平衡透析法により検討したところ、チカグレロルでは>99%、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX では 99.9%及び不活性代謝物 AR-C133913XX では 52.4%であった。検討した濃度範囲内で、3 つの化合物の蛋白結合率に濃度依存性は認められなかった。血球結合率は概ね 16%であり、チカグレロルは血球への親和性が低く、透過性も低いことが示された。本結果は ADME 試験成績でも認められ、^{14}C-チカグレロルを単回経口投与したときの血液中及び血漿中の総放射能から求めた血漿と血液中の総放射能の $AUC_{0\text{-}t}$ 比の平均は 1.69 で、チカグレロル及び代謝物が血球に過剰に浸透又は結合しないことを示唆している（薬物動態試験の概要文 2.6.4 項参照）。

チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿蛋白結合は臨床薬理試験 3 試験（加齢の影響及び性差の検討試験 D5130C00014、腎障害の影響試験 D5130C00015 及び肝障害の影響試験 D5130C00016）において評価している。チカグレロル及び AR-C124910XX の蛋白結合率はこれら被験者において>99%と高く、チカグレロル及び AR-C124910XX の蛋白結合は加齢、性別、腎機能及び肝機能の影響を受けないと推察される。血漿中の代謝物のフリー体濃度の定量限界は肝障害の影響試験の被験者の多くで感度が不十分であった。概して、チカグレロルは血漿蛋白と高率で結合し、非結合率は検討した対象集団において違いはなく、また濃度依存的ではなかった。

2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

試験 D5130C00013 では ^{14}C-チカグレロル 200 mg を健康被験者 6 例に単回投与し、チカグレロルの吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。投与した総放射能の平均回収率は 84.3%であり、糞中へ排泄された放射能は 57.8%であり、尿中の 26.5%よりも多かった。計 10 種類の代謝物が尿中、

糞中及び血漿中に認められ、その放射能の大部分はチカグレロル及び同定された代謝物が占めていた（図 9）。投与量の大部分が糞中に排泄され、その内訳はチカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX であった。尿中の主要代謝物は活性のない AR-C133913XX とそのグルクロン酸抱合体であった。ヒトに特異的な代謝物は同定されなかった。ヒトにおけるチカグレロルの推定代謝経路を図 9に示す。

チカグレロル及び AR-C124910XX の尿中排泄率の平均はそれぞれ 0.02%及び 0.04%であることから、両化合物は主に腎臓以外から消失し、腎障害は両化合物の曝露量にほとんど影響しないことが考えられる。

糞中に排泄された放射能は、吸収されなかった放射能と排出された放射能の総和である。生理学的に Pgp と CYP3A が消化管に発現している点は、チカグレロル及び代謝物が吸収・代謝され、再び消化管腔内に排出されるサイクル（refluxing）を引き起こす。もしチカグレロルが消化管上皮を通過する間に代謝を受けるのであれば、refluxing は絶対バイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼす。加えて、チカグレロル及び／又は AR-C124910XX の腸肝循環が refluxing に加わって、吸収及び初期の分布相における血漿中濃度推移に影響を及ぼしている可能性もある。事実、AR-C124910XX は循環血中の主な代謝物であるものの、尿中にはほとんど認められないため、胆汁排泄されるものと思われる。

ヒトに放射能標識チカグレロルを投与した試験において、AR-C124910XX はヒトにおけるチカグレロルの主要代謝物であることが示された。多くの臨床薬理試験で得られた未変化体と代謝物の曝露量の比は概して反復投与又は異なる時期で評価した際にも被験者内で一貫していた。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量における個体差は概ね 32～37%であり、CYP3A4/5 により代謝される基質ではしばしば認められる個体差である。薬物動態パラメータ分布に代謝酵素の遺伝多型（例えば、CYP3A5）を示唆するような二峰性、又は多峰性は認められなかった。

チカグレロル及び AR-C124910XX の $t_{½}$の平均値はそれぞれ約 7.2 時間（範囲 5.9～8.4 時間）及び 8.5 時間（範囲 5.9～20.0 時間）であった。臨床薬理試験における薬物動態パラメータはモデルに依らない解析により算出した。チカグレロル及び AR-C124910XX の分布は多コンパートメント性を示唆するものではなかった。$t_{½}$は試験間で異なっているが、これは短い採血時間（つまり、36 時間以下）の間で吸収が初期の分布相評価の妨げになったためであると思われる。

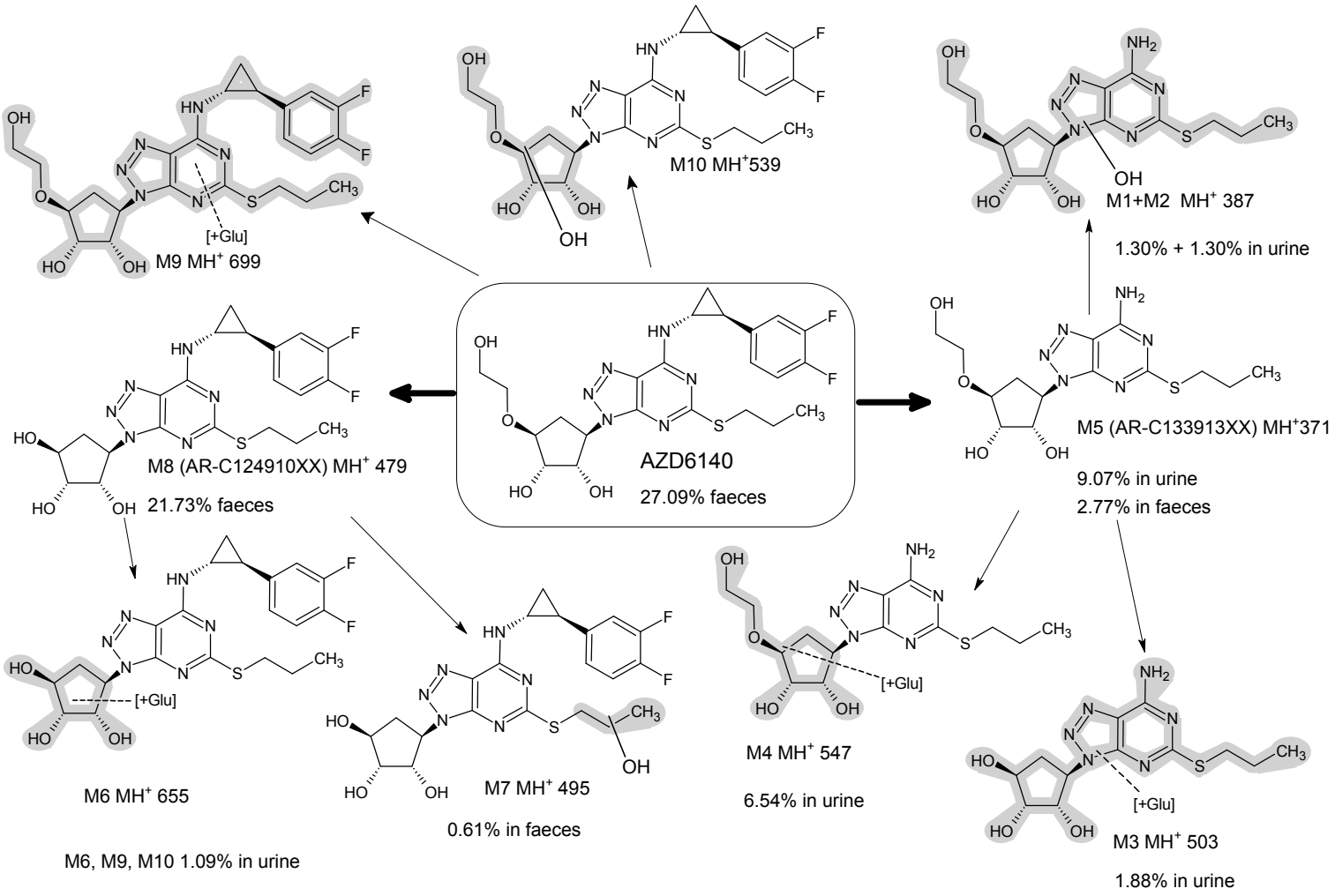


図 9　　ヒトにおける推定代謝経路

試験 208066 の報告書 図 62 から引用。第 4 部 2.2.4 項参照

2.7.2.3.1.4 用量比例性

単回経口投与時、チカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は用量範囲 30～1260 mg に亘って用量とともに増加した（単回用量漸増試験 SC-532-5169、試験 SC-532-5171 及び試験 D5130C00049 参照）。これらの試験において非線形性は認められず、並行群間試験での症例数が少なかったために用量比例性の統計的な評価は行っていない。反復用量漸増試験 SC-532-5239 において、投与量 50～300 mg 1 日 2 回投与での線形性の解析を実施し、用量が 2 倍に増加したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量ともに約 2.2～2.4 倍に増加することが示された。50～600 mg の単回投与又は 50～300 mg の 1 日 2 回投与時の白人及び日本人におけるチカグレロルと AR-C124910XX の曝露量を用量で補正した AUC 比及び C_{max} 比（表 2）は一部で用量比例的ではなかった。しかし、AUC 及び C_{max} 比の大部分は 0.7～1.3 であり、用量比例性からの変動は重要でないか、臨床上の意義はなかった。これら試験成績はチカグレロルの吸収、代謝、又消失が用量依存的に変化しないことを支持するものである。

概して、チカグレロルと AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は 1～1260 mg の用量範囲において概ね用量比例的に増加しており、この用量範囲はチカグレロルの申請臨床用量よりも遥かに広範である。

表 2　健康被験者にチカグレロルを単回又は 1 日 2 回反復経口投与したときの投与量当たりのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量の幾何平均（95%信頼区間）の比較

試験番号 及び人種	投与量比 (mg/mg)	被験物質	評価日	C_{max} 比	AUC 比
D5130C00049	1260/900	チカグレロル	1	0.80 (0.53, 1.23)	1.03 (0.65, 1.61)
白人		AR-C124910XX		0.80 (0.58, 1.12)	1.01 (0.75, 1.36)
SC-532-5169	1.0/100	チカグレロル	1	1.06 (0.72, 1.56)	0.81 (0.53, 1.24)
白人	3.0/100	チカグレロル	1	0.96 (0.65, 1.41)	1.03 (0.70, 1.51)
	10/100	チカグレロル	1	0.71 (0.48, 1.04)	0.89 (0.61, 1.31)
	30/100	チカグレロル	1	0.93 (0.62, 1.39)	0.97 (0.65, 1.45)
	30(再投与)/100	チカグレロル	1	0.99 (0.66, 1.48)	1.03 (0.69, 1.53)
SC-532-5171	30/100	チカグレロル	1	0.93 (0.71, 1.21)	0.92 (0.72, 1.17)
白人		AR-C124910XX		0.84 (0.62, 1.14)	0.87 (0.64, 1.17)
	200/100	チカグレロル	1	1.10 (0.85, 1.41)	1.10 (0.88, 1.39)
		AR-C124910XX		1.09 (0.81, 1.46)	1.23 (0.92, 1.66)
	300/100	チカグレロル	1	1.02 (0.79, 1.31)	1.19 (0.94, 1.49)
		AR-C124910XX		0.92 (0.69, 1.24)	1.06 (0.79, 1.42)
	400/100	チカグレロル	1	1.17 (0.90, 1.53)	1.25 (0.98, 1.59)
		AR-C124910XX		1.09 (0.81, 1.48)	1.13 (0.83, 1.53)
D5130C05266	50/100	チカグレロル	1	0.84 (0.58, 1.23)	0.97 (0.65, 1.44)
白人		AR-C124910XX		0.65 (0.51, 0.83)	0.81 (0.66, 1.00)
	200/100	チカグレロル	1	1.29 (0.89, 1.88)	1.27 (0.85, 1.89)
		AR-C124910XX		1.11 (0.87, 1.41)	1.19 (0.97, 1.45)
	300/100	チカグレロル	1	1.24 (0.85, 1.81)	1.28 (0.86, 1.90)
		AR-C124910XX		1.20 (0.94, 1.53)	1.25 (1.02, 1.54)
	400/100	チカグレロル	1	1.71 (1.17, 2.49)	1.72 (1.15, 2.56)

表 2　健康被験者にチカグレロルを単回又は 1 日 2 回反復経口投与したときの投与量当たりのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量の幾何平均（95%信頼区間）の比較

試験番号 及び人種	投与量比 (mg/mg)	被験物質	評価日	C_{max} 比	AUC 比
		AR-C124910XX		1.34 (1.05, 1.71)	1.50 (1.22, 1.84)
	600/100	チカグレロル	1	1.15 (0.78, 1.69)	1.40 (0.92, 2.11)
		AR-C124910XX		0.97 (0.75, 1.24)	1.28 (1.04, 1.58)
D5130C05266	50/100	チカグレロル	1	0.79 (0.56, 1.11)	0.86 (0.64, 1.17)
日本人		AR-C124910XX		0.67 (0.51, 0.89)	0.74 (0.57, 0.97)
	200/100	チカグレロル	1	1.19 (0.84, 1.70)	1.16 (0.85, 1.59)
		AR-C124910XX		1.10 (0.83, 1.47)	1.13 (0.86, 1.49)
	300/100	チカグレロル	1	1.24 (0.88, 1.74)	1.26 (0.93, 1.71)
		AR-C124910XX		1.08 (0.82, 1.43)	1.20 (0.92, 1.57)
	400/100	チカグレロル	1	1.29 (0.91, 1.84)	1.27 (0.93, 1.74)
		AR-C124910XX		0.99 (0.74, 1.32)	1.15 (0.87, 1.52)
	600/100	チカグレロル	1	1.37 (0.98, 1.93)	1.48 (1.09, 2.01)
		AR-C124910XX		1.17 (0.88, 1.55)	1.42 (1.09, 1.86)
SC-532-5239	50 bd/ 100 bd	チカグレロル	5	0.80 (0.59, 1.09)	0.82 (0.61, 1.10)
白人		AR-C124910XX		0.74 (0.54, 1.02)	0.75 (0.56, 1.02)
	200 bd/ 100 bd	チカグレロル	5	1.15 (0.84, 1.58)	1.15 (0.85, 1.55)
		AR-C124910XX		1.05 (0.76, 1.45)	1.09 (0.80, 1.48)
	300 bd/100 bd	チカグレロル	5	1.03 (0.70, 1.51)	1.15 (0.81, 1.65)
		AR-C124910XX		0.90 (0.61, 1.32)	1.00 (0.69, 1.45)
D5130C00054	180 bd/90 bd	チカグレロル	1	0.99 (0.78, 1.27)	1.00 (0.78, 1.29)
中国人		AR-C124910XX		0.94 (0.78, 1.15)	0.83 (0.68, 1.02)
	180 bd/90 bd	チカグレロル	10	1.08 (0.84, 1.38)	1.26 (0.89, 1.77)
		AR-C124910XX		0.82 (0.68, 0.99)	0.92 (0.72, 1.18)
D5130C05267	300 bd/100 bd	チカグレロル	1	1.14 (0.91, 1.42)	1.14 (0.88, 1.48)
白人		AR-C124910XX		1.05 (0.89, 1.25)	1.08 (0.91, 1.29)
	300 bd/100 bd	チカグレロル	10	1.20 (0.91, 1.60)	1.21 (0.89, 1.63)
		AR-C124910XX		1.28 (1.05, 1.57)	1.24 (1.03, 1.50)
D5130C05267	300 bd /100 bd	チカグレロル	1	0.81 (0.67, 0.98)	0.94 (0.77, 1.15)
日本人		AR-C124910XX		0.82 (0.69, 0.96)	0.94 (0.79, 1.11)
	300 bd/100 bd	チカグレロル	10	1.14 (0.87, 1.49)	1.14 (0.88, 1.48)
		AR-C124910XX		1.11 (0.92, 1.35)	1.15 (0.96, 1.38)

曝露量は単回投与は AUC 及び C_{max}、反復投与は $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ を用いた。
AUC 時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{ss,\tau}$ 定常状態における 1 投与間隔内での血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} 最高血漿中濃度、bd 1 日 2 回投与
薬物動態パラメータはその投与量で除した後、比較相手の投与量を乗じることで調整した。

2.7.2.3.1.5 時間依存性

白人健康被験者にチカグレロル 50、100、200、300、400 及び 600 mg を 1 日 1 回、或いは 50、100、200 及び 300 mg を 1 日 2 回経口投与したとき、反復投与後のチカグレロルの体内動態は単回投与時の薬物動態から予測可能で再現可能であった（試験 SC-532-5239）。同様の結果は日本人及び白人被験者を対象とした反復投与試験でも認められている。これらの成績から反復投与によりチカグレロルは自身の代謝及び能動輸送を阻害或いは誘導しないことが示唆されている。

安定期動脈疾患患者にチカグレロルの 50、100、200 mg を 1 日 2 回、又は 400 mg を 1 日 1 回投与したときの 28 日間のチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータに時間依存性は認められなかった（試験 D5130C00008）。

チカグレロルを 1 日 2 回経口投与したとき、チカグレロル及び AR-C124910XX は投与後約 2 時間で C_{max} に到達し、36 時間以内に定常状態に達した。1 日 2 回投与におけるチカグレロルの累積係数の理論値は $t_{½}$（7.2 時間）から 1.5 であり、1 日 2 回投与における AR-C124910XX の累積係数の理論値は $t_{½}$（10 時間）から 1.8 である。AUC から求めた累積係数（観測値）はチカグレロルで約 1.2～2、AR-C124910XX で 1.3～2.7 であった（表 3）。1 日 2 回投与後のチカグレロルと AR-C124910XX の累積係数は理論通りで、チカグレロルの体内動態に臨床上問題となる時間依存性はないものと考えられた。

表 3　累積係数の幾何平均（変動係数%）

試験番号及び人種	投与量	被験物質	累積係数
SC-532-5239			
白人	50 mg od	チカグレロル	1.2 (15)
	200 mg od	チカグレロル	1.2 (16)
	50 mg bd	チカグレロル	1.8 (27)
	50 mg od	AR-C124910XX	1.4 (22)
	200 mg od	AR-C124910XX	1.3 (15)
	50 mg bd	AR-C124910XX	1.9 (28)
D5130C05267			
白人	100 mg bd	チカグレロル	1.5 (18)
日本人	100 mg bd	チカグレロル	1.4 (19)
白人	300 mg bd	チカグレロル	1.6 (23)
日本人	300 mg bd	チカグレロル	1.8 (24)
白人	100 mg bd	AR-C124910XX	2.1 (19)
日本人	100 mg bd	AR-C124910XX	1.9 (16)
白人	300 mg bd	AR-C124910XX	2.6 (20)
日本人	300 mg bd	AR-C124910XX	2.7 (20)
D5130C00054			
中国人	90 mg bd	チカグレロル	1.8 (15)
	180 mg bd	チカグレロル	2.1 (26)
	90 mg bd	AR-C124910XX	1.8 (13)
	180 mg bd	AR-C124910XX	2.0 (19)

od 1 日 1 回投与、bd 1 日 2 回投与
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書 表 11.2.2.2、試験 D5130C05267 の治験総括報告書 表 11.2.1.2 及び 11.2.1.4、試験 D5130C00054 の治験総括報告書 表 11.2.1 及び 11.2.2 から引用

2.7.2.3.1.6 安定期の冠動脈疾患患者及び急性冠症候群患者におけるチカグレロルの体内動態

安定期の冠動脈疾患患者及び急性冠症候群患者における薬物動態を第Ⅱ相試験 2 試験（試験 D5130C00008、試験 D5130C00002）及び臨床薬理試験（薬物動態／薬力学試験）2 試験（試験 D5130C00030、試験 D5130C00048）で評価した。

試験 D5130C00008 では、安定期の動脈疾患患者 201 例にチカグレロル 50、100、200 mg を 1 日 2 回、又は 400 mg を 1 日 1 回、アスピリンとともに 1 カ月間投与した。試験 D5130C00008 及び試験 D5130C00002 におけるチカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータを臨床的有効性 2.7.3.2 項の個々の試験結果の要約に記載した。チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態は線形で、200 mg 1 日 2 回投与及び 400 mg 1 日 1 回投与において両化合物の曝露量は用量比以上の増加を示した（表 4）。チカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態血漿中濃度は 14 日目と 28 日目で安定しており、予測可能であった。チカグレロル及び AR-C124910XX は投与後約 2～3 時間で最高血中濃度に到達し、AR-C124910XX の曝露量は未変化体の約 35%であった。

試験 D5130C00002 では急性冠症候群患者 990 例にチカグレロルを 180～360 mg/日で 3 カ月間投与した。クロピドグレル未投薬患者のチカグレロル 90 mg 1 日 2 回及び 180 mg 1 日 1 回投与において、定常状態（第 4 週）の $AUC_{ss,\tau}$は用量比以上の増加を示したのに対し、$C_{ss,max}$ は概ね用量比例的な増加を示した。チカグレロルの体内動態はクロピドグレル未投与患者と既投与患者で視察的に類似していた。

視察的に動脈疾患患者及び急性冠症候群患者におけるチカグレロルと AR-C124910XX の曝露量は健康被験者と類似しており、これら患者におけるチカグレロルの体内動態は健康被験者と類似していることが示唆された。

表 4　チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの平均及び変動係数(%)（試験 D5130C00008）

	50 mg bd			100 mg bd			200 mg bd			400 mg od		
パラメータ	初日	14 日目[a]	28 日目[a]	初日	14 日目[a]	28 日目[a]	初日	14 日目[a]	28 日目[a]	初日	14 日目[a]	28 日目[a]
チカグレロル												
症例数	41	39	38	39	34	33	37	32	35	46	42	39
t_{max} (h)	3.66	2.54	3.33	3.05	2.82	2.52	3.09	2.61	2.74	2.03	2.41	2.12
	(41)	(56)	(56)	(50)	(74)	(55)	(57)	(69)	(82)	(63)	(149)	(71)
C_{max}	287	375	387	594	810	798	1224	2278	2200	3374	3653	3827
(ng/mL)	(70)	(50)	(57)	(55)	(41)	(59)	(35)	(31)	(41)	(41)	(41)	(42)
AUC_{τ}	1640	2666	2688	3648	5530	5337	7581	16364	15104	NC	31723	31338
(ng·h/mL)	(50)	(47)	(56)	(56)	(48)	(45)	(35)	(39)	(39)		(43)	(53)
CL/F (L/h)	NC	22.9	23.7	NC	21.6	22.6	NC	13.7	15.3	NC	15	15.6
		(45)	(48)		(42)	(44)		(34)	(39)		(41)	(39)
C_{min}	64	117	122	160	274	224	316	787	687	NC	514	399
(ng/mL)	(57)	(63)	(68)	(100)	(75)	(52)	(52)	(50)	(50)		(88)	(72)
AR-C124910XX												
症例数	41	39	38	39	34	33	37	32	35	46	42	39
t_{max} (h)	4.23	3.31	3.25	3.69	3	3.22	3.71	3.31	3.16	3.17	3.24	3.26
	(33)	(65)	(61)	(32)	(42)	(45)	(43)	(63)	(69)	(41)	(49)	(53)
C_{max}	73	114	118	135	261	239	271	654	660	595	848	860
(ng/mL)	(109)	(48)	(61)	(50)	(41)	(38)	(39)	(41)	(51)	(32)	(41)	(47)
AUC_{τ}	418	915	906	899	2108	1881	1753	5448	5268	NC	10233	10446
(ng·h/mL)	(58)	(45)	(48)	(46)	(40)	(32)	(32)	(37)	(41)		(38)	(45)
C_{min}	22	48	50	51	120	102	95	341	305	NC	265	258
(ng/mL)	(49)	(44)	(53)	(72)	(48)	(39)	(42)	(43)	(43)		(56)	(67)

試験 D5130C00008 の治験総括報告書 表 11.2.5.3 及び 11.2.5.4 から引用

[a] 14 日目、28 日目の t_{max}、C_{max}、AUC_{τ}、C_{min} はそれぞれ $t_{ss,max}$、$C_{ss,max}$、$AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,min}$

AUC_{τ} 1 投与間隔内における血漿中濃度－時間曲線下面積、bd 1 日 2 回投与、C_{max} 最高血漿中濃度、C_{min} 最低血漿中濃度、CL/F 経口クリアランス、NC 算出せず、od 1 日 1 回投与、t_{max} 最高血漿中濃度到達時間

2.7.2.3.1.7 チカグレロル体内動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.1.7.1 年齢

年齢の影響及び性差を検討した試験（試験 D5130C00014）において、健康被験者におけるチカグレロル体内動態に対する年齢の影響を評価した。本非盲検・並行群間試験として、チカグレロル 200 mg を一晩の絶食条件下で被験者 40 例（非高齢者群：18～45 歳、高齢者群：65 歳以上）に経口投与した。両年齢群においてチカグレロルの吸収は速やかで、t_{max} は 2.5～3.0 時間（中央値）であった。高齢者ではチカグレロルの C_{max} 及び AUC は非高齢者と比べてそれぞれ 63%及び 52%高かった（表 5）。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC も高齢者で高く、その差はチカグレロルと同程度であった。また PLATO 試験で実施された母集団薬物動態解析において、年齢はチカグレロル及び AR-C124910XX のクリアランスの有意な共変量ではなかった（PLATO Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照）。試験 D5130C00027 における母集団薬物動態解析では、年齢はチカグレロル及び AR-C124910XX のクリアランスに対する有意な共変量であったが、その影響は中程度であった（試験 D5130C00027）。年齢のみに基づくチカグレロルの用量調整は必要ないと考えられる。

表 5　年齢及び性別ごとの薬物動態解析

パラメータ	統計量	高齢者 (N=20)	非高齢者 (N=19)	女性 (N=19)	男性 (N=20)
チカグレロル					
AUC (ng·h/mL)	算術平均	11875.3	7608.1	10967.7	8683.7
	（標準偏差）	(5696.2)	(2985.0)	(3895.2)	(5759.9)
	幾何平均 [a]	1.52		1.37	
	（90%信頼区間）	(1.35-1.71)		(1.22-1.54)	
C_{max} (ng/mL)	算術平均	1509.5	915.0	1449.8	1001.3
	（標準偏差）	(623.3)	(373.5)	(565.4)	(544.0)
	幾何平均 [a]	1.63		1.52	
	（90%信頼区間）	(1.46-1.83)		(1.36-1.70)	
AR-C124910XX					
AUC (ng·h/mL)	算術平均	5527.3	3724.8	5671.3	3678.1
	（標準偏差）	(1645.1)	(1212.2)	(1478.5)	(1286.9)
	幾何平均 [a]	1.48		1.55	
	（90%信頼区間）	(1.38-1.59)		(1.45-1.67)	
C_{max} (ng/mL)	算術平均	497.1	311.2	496.8	320.8
	（標準偏差）	(167.6)	(120.6)	(169.9)	(127.8)
	幾何平均 [a]	1.60		1.56	
	（90%信頼区間）	(1.48-1.74)		(1.44-1.69)	

[a] 非高齢者又は男性に対する幾何平均の比
非高齢者 年齢 18～45 歳、高齢者 年齢 65 歳以上
AUC 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} 最高血漿中濃度
試験 D5130C00014 の治験総括報告書 表 11.2.5.1.2、11.2.5.1.3、11.2.5.2.2 及び 11.2.5.2.3 から引用

2.7.2.3.1.7.2 性別

年齢の影響及び性差を検討した試験（試験 D5130C00014）において、健康被験者におけるチカグレロル体内動態に対する性別の影響を評価した。非高齢者及び高齢者を合わせて、性別により解析したところ、女性におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC は男性と比べてそれぞれ 52%及び 37%高かった（表 5）。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は女性で高く、その差はチカグレロルと同程度であった。また PLATO 試験及び試験 D5130C00027 で実施された母集団薬物動態解析において、性別は AR-C124910XX のクリアランスの有意な共変量であって、女性のクリアランスは男性と比べてそれぞれ 31%（95%CI：30～33%）及び 32%（95%CI：24～40%）低いことが示された（PLATO Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照及び試験 D5130C00027）。男女間での曝露量の差は小さいことから、性別だけを理由にチカグレロルの用量を調整する必要はないと考えられた。

2.7.2.3.1.7.3 体重

チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX のクリアランスに対する体重の影響は、PLATO 試験で実施された母集団薬物動態解析における体重分布の上位及び下位 10%に該当する症例と中央値に該当する症例とを比較すると、最大でも 20%程度であった（PLATO Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照）。試験 D5130C00027 で実施された母集団薬物動態においては、体重は AR-C124910XX の有意な共変量であったが、その影響は中程度であった（試験 D5130C00027）。本結果は、チカグレロルのように大部分が細胞外液に分布し、組織に広範に分布しない薬物で予想される体内動態と一致している。よって、チカグレロルは体重に基づく用量調整は必要ない。

2.7.2.3.1.7.4 人種

日本人及び中国人健康被験者を対象にチカグレロルの薬物動態、安全性、忍容性を評価した 4 試験を除いて、臨床薬理試験の大部分は白人被験者を対象として実施した。

表 6　日本人及び白人健康被験者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態の体内動態パラメータの統計解析

パラメータ	幾何平均の比（日本人/白人）及び 90%信頼区間	
	100 mg 投与群	300 mg 投与群
チカグレロル		
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1.48 (1.16, 1.89)	1.40 (1.12, 1.73)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	1.40 (1.11, 1.78)	1.33 (1.05, 1.67)
体重 70 kg に換算したパラメータ（10 日目）		
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1.20 (0.94, 1.54)	1.19 (0.96, 1.49)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	1.14 (0.89, 1.46)	1.14 (0.89, 1.45)
AR-C124910XX		
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1.65 (1.39-1.95)	1.43 (1.22-1.68)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	1.48 (1.27-1.71)	1.37 (1.17-1.60)
体重 70 kg に換算したパラメータ（10 日目）		
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1.34 (1.13, 1.58)	1.22 (1.05, 1.42)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	1.20 (1.02, 1.41)	1.17 (1.00, 1.37)

$AUC_{ss,\tau}$ 定常状態における 1 投与間隔内での血漿中濃度－時間曲線下面積、$C_{ss,max}$ 定常状態における最高血漿中濃度
試験 D5130C05267 の治験総括報告書 表 11.2.1.11、11.2.1.41、11.2.1.15 及び 11.2.1.45 から引用

日本人被験者を対象とした試験では、米国在住の日本人にチカグレロルを単回経口投与したときの薬物動態を、米国在住の白人被験者と比較した（試験 D5130C05266 参照）。50～600 mg の用量範囲で単回経口投与したとき、白人と比べて日本人被験者でチカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 33%及び 48%高かった。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量は白人と比して日本人被験者の方が高かった。曝露量の違いは投与量 600 mg でより明白で、白人と比して日本人の AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 62%及び 55%高かった。50～300 mg の用量範囲においては、日本人における AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は白人よりも約 19～39%高かった。白人及び日本人健康被験者の両群で、未変化体に対する代謝物の C_{max} 比及び AUC 比はそれぞれ 0.26～0.35 及び 0.39～0.48 であった。

日本人被験者における薬物動態は、日本在住の日本人及び米国在住の白人を対象に行ったチカグレロル 100 及び 300 mg の単回反復投与試験でも評価した（試験 D5130C05267 参照）。チカグレロル 100 及び 300 mg を単回及び 1 日 2 回反復投与したとき、日本人被験者における単回投与後及び定常状態のチカグレロルと AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は統計学的有意に白人被験者よりも高かった。概して、単回投与時及び定常状態時のチカグレロルの C_{max} 及び AUC は白人と比して日本人被験者で約 40%高かった。AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC で認められた人種差はチカグレロルと同程度か、それよりやや高かった。統計モデルにおいて、肥満指数（BMI）及び体重は有意な共変量とはならなかったものの、チカグレロルの曝露量を体重 70 kg あたりに換算したとき、薬物動態の人種差を部分的に説明できた（表 6）。

中国在住の中国人健康被験者にチカグレロル 90 及び 180 mg を単回及び反復投与したときの薬物動態を評価した試験 D5130C00054 において、90 及び 180 mg の反復投与期間を通してチカグレロルの体内動態は線形で安定していた。チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は投与後 0.5～1 時間で定量可能範囲に達し、それぞれ約 2 時間及び 2.5～3 時間で C_{max} に到達した。これら成績から、代謝物の生成が速やかであることが示唆される。視覚的に、チカグレロルは投与 2 日目までに、AR-C124910XX は投与 3 日目までに定常に達した。チカグレロル 180 mg を投与したときの初日と 10 日目の両日で、チカグレロルと AR-C124910XX の C_{max}、C_{min} 及び AUC の幾何平均値は 90 mg 投与後の値の概ね 2 倍であった。反復投与期間中、$t_{½}$、t_{max} 及び CL/F は用量に依存しなかった。チカグレロル 90 及び 180 mg を投与したときの累積係数の幾何平均値（チカグレロルでは約 1.8～2.1、AR-C124910XX では 1.8～2.0）は $t_{½}$（平均 9～15 時間）から予想される値と概ね一致していた。

日本在住の日本人健康男性被験者にチカグレロル 90 mg（市販用製剤）を単回投与したときの薬物動態を評価し（試験 D5133C00001）、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータについて、中国人健康男女被験者（試験 D5130C00054）の結果とともに表 7に示した。日本人健康男性被験者における曝露量（C_{max} 及び AUC）は、白人被験者よりも中国人被験者に概ね近い値を示した。

表 7　日本人及び中国人健康被験者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ

パラメータ	幾何平均及び変動係数（%）	
	日本人	中国人
チカグレロル		
例数	12	12
C_{max} (ng/mL)	703 (26.2)	602.0 (32.28)
AUC (ng·h/mL)	3720 (29.8)	3855.059 (30.81)
t_{max} (h) [a]	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{½}$ (h)	8.65 (24.0)	10.943 (36.43)
CL/F (L/h)	24.2 (29.8)	23.346 (30.81)
MRT (h)	8.87 (15.8)	9.993 (21.39)
V_Z/F (L)	302 (29.0)	368.649 (25.24)
AR-C124910XX		
例数	12	12
C_{max} (ng/mL)	263 (20.2)	182.6 (24.62)
AUC (ng·h/mL)	2290 (20.1)	1796.558 (24.83)
t_{max} (h) [a]	2.50 (1.50-4.00)	2.500 (1.00-4.00)
$t_{½}$ (h)	10.01 (30.0)	9.512 (28.58)
MRT	13.6 (18.8)	13.230 (21.08)
C_{max} 比 [b]	0.37 (20.4)	0.30876 (28.45)
AUC 比 [b]	0.62 (16.8)	0.47411 (30.51)

投与量：90 mg、単回投与
[a] 中央値（範囲）
[b] チカグレロルに対する AR-C124910XX の比
AUC 時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} 最高血漿中濃度、CL/F 経口クリアランス、MRT 平均滞留時間、$t_{½}$ 消失半減期、t_{max} 最高血漿中濃度、V_Z/F 見かけの終末相分布容積
試験 D5130C00054 の治験総括報告書 表 11.2.1 及び 11.2.2 から引用
試験 D5133C00001 の治験総括報告書 表 7 及び 8 から引用

試験 D5130C00027 の母集団薬物動態解析において、日本人患者と日本人以外のアジア人患者との間で薬物動態に民族間差は認められなかった。また試験 D5130C00027 の日本人患者のチカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は試験 D5130C05265（PLATO 試験）のアジア人 PK 患者集団と同程度であり、また PLATO 試験の白人 PK 患者集団より約 40%高かった。

試験 D5132C00001（PEGASUS 試験）において人種／民族（アジア人、黒人、日本人及びヒスパニック系／ラテン系）を共変量とした母集団薬物動態解析を行ったところ、PLATO 試験で認められたのと類似した結果が得られた。PEGASUS 試験における薬物動態評価を行ったアジア人の 93%が日本人であった。日本人患者では非日本人患者と比べて、チカグレロルの CL/F は平均 16%（95%CI：12～20%）低かった。「日本人」を共変量とした後、日本人以外のアジア人患者に対して、追加の共変量の影響は見つからなかった（PEGASUS Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照）。

2.7.2.3.1.7.5 肝障害

チカグレロルは肝代謝を著しく受けるため、軽度肝障害者（Childs-Pugh A）と個別に被験者背景を揃えた健康被験者にチカグレロル 90 mg を投与し、チカグレロルの代謝における肝障害の影響を比較検討した（試験 D5130C00016 参照）。軽度肝障害者では健康被験者と比べて、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は健康被験者と比べてそれぞれ 12%及び 23%高く、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 17%及び 66%高かった。軽度肝障害者と健康被験者を個別で比較したときの最大比は、チカグレロルの C_{max} 及び AUC でそれぞれ 2.6 倍及び 4.8 倍、軽度肝障害者の方が高かった。代謝物と未変化体の C_{max} 比及び AUC 比は健康被験者と軽度肝障害者で同程度であった。

本試験成績から、軽度肝障害者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態は健康被験者とは異なることが示唆された。しかしながら、軽度肝障害者 3 例における健康被験者との差は、他の患者で認められたよりも大きく、全体として差を生じた主な要因と考えられた。これら患者に特有の臨床的特徴は認められなかった。軽度肝障害者において用量調整は必要ない。

2.7.2.3.1.7.6 腎障害

進行性の腎障害はほとんど尿中へ排泄されない薬物であっても、主に代謝を受ける薬物の曝露を変化させる可能性があるため、腎障害者におけるチカグレロルの体内動態を評価するために試験 D5130C00015 を実施した。チカグレロル 180 mg を単回投与したときのチカグレロルの体内動態をクレアチニンクリアランス（CrCL）が 30 mL/min 未満の患者と、CrCL が 80 mL/min を超える健康被験者とで比較した。チカグレロルの AUC 及び C_{max} は健康被験者と比べて重度腎障害者で 20%低く、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の AUC は 17%高かった。しかし、チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は大きくばらつき、特に重度腎障害者における AUC の変動係数は 64～74%であった。重度腎障害者において曝露量が僅かに低かったこと、及び個体差が大きかったことは、CrCL が 20 mL/min 未満であった 3 名の患者におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC が CrCL が 20 mL/min を超える患者よりも低かったことが原因のひとつであると考えられる。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量における違いは AUC 及び C_{max} における大きな個体差と比べて比較的小さく、概して、チカグレロルと AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は重度腎障害者と健康被験者とで大きく違いはないと思われた。これらの結果から、腎障害者においてチカグレロルは用量調整を必要としないことが示された。CrCL が 20 mL/min 未満の患者ではチカグレロルの曝露が減少する可能性が経験的に示された。

2.7.2.3.1.8 チカグレロル体内動態に及ぼす外因性要因の影響

In vitro 試験成績から、チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX はチトクローム P450 3A（CYP3A）分子種の基質かつ弱い阻害剤であり、CYP3A4 の関与する代謝を活性化する。また P-糖蛋白質（Pgp）の基質であり、阻害剤でもある。チカグレロル及び AR-C124910XX はヒト CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2E1 活性に対して阻害作用を有していない。

2.7.2.3.1.8.1 CYP3A 阻害剤

チカグレロルと強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを併用したとき、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 135%及び 632%増加し、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%減少した（試験 D5130C00022）。チカグレロルは CYP3A4 の基質であり、ケトコナゾールのような強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると代謝が大幅に阻害され

ることがこれら成績から確認された。イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、nefazadone、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、アタザナビル及びテリスロマイシンといった強力な CYP3A4 阻害剤は同程度の影響を示すと予想され、チカグレロルと併用すべきではない。

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、AR-C124910XX の C_{max} は 38%減少したが、AUC は変化しなかった（試験 D5130C00040）。急性冠症候群患者（試験 D5130C05262 及び試験 D5130C00002）を対象とした母集団薬物動態解析でも、中程度の CYP3A 阻害剤との併用でチカグレロルのクリアランスの母集団平均は約 64%減少するとの結果が得られている（PLATO Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照）。中程度の CYP3A 阻害剤の併用により、チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与時の曝露量は 180 mg を 1 日 2 回投与したときのレベル（試験 D5130C00002 において、投与 12 週までに安全性上の懸念が患者で認められていない）まで増加する。中程度の CYP3A 阻害剤との併用で認められたチカグレロルの曝露量の増加はチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回投与したときと同程度であった。更に中程度の CYP3A 阻害剤は第Ⅲ相試験 D5130C05262 で併用可能としたが、薬物相互作用に関連した有害事象は認められなかった。それゆえ、アンプレナビル、アプレピタント、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、fosamprenavir、グレープフルーツジュース及びベラパミルといった中程度の CYP3A 阻害剤はチカグレロルと併用可能である。

2.7.2.3.1.8.2 CYP3A 誘導薬

リファンピシンは CYP3A 分子種を誘導することが知られており、この代謝系で消失する薬物と併用すると併用薬の消失を増長させる可能性がある。チカグレロルとリファンピシンとの併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 73%及び 86%減少し、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} は変化しなかったが、AUC は 46%減少した（試験 D5130C00039）。急性冠症候群患者（試験 D5130C05262 及び試験 D5130C00002）における母集団薬物動態解析でも、CYP3A 誘導薬との併用でチカグレロルの経口クリアランスは約 110%増加するとの結果が得られている（PLATO Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照）。リファブチン、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 誘導薬はチカグレロルの曝露量を同程度減少させることが予想される。

2.7.2.3.1.8.3 強力な P-糖蛋白質阻害剤

チカグレロルを Pgp の強力な阻害剤であるシクロスポリン（600 mg）と併用投与したとき、チカグレロルの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 183%及び 130%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 AR-124910XX の AUC は 32.5%増加し、C_{max} は 15%低下した（試験 D5130C00074）。

2.7.2.3.1.8.4 喫煙

急性冠症候群患者を対象としたチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度の母集団薬物動態解析において、常習的な喫煙によりチカグレロルのクリアランスの母集団平均は約 22%（95%CI：19～25%）増加することが示された。クリアランスに対する影響が小さいことから、臨床的意義は考慮する必要はない（PLATO Population PK Report－第 5 部 3.3.5 項参照）。

2.7.2.3.1.9 チカグレロルが他剤に及ぼす影響

2.7.2.3.1.9.1 CYP3A 基質

非臨床試験成績では、チカグレロルの CYP3A に対する作用は試験に用いた基質に依存して活性化、影響なし、阻害と異なった作用を示した。*In vivo* における CYP3A 基質の代謝に及ぼすチカグレロルの影響について、チカグレロルとミダゾラム、シンバスタチン又はアトルバスタチンとを併用投与して検討した（試験 D5130C00017、試験 D5130C00032、試験 D5130C00024 及び試験 D5130C00025 参照）。

ミダゾラムは CYP3A の代表的な基質であり、CYP3A4/3A5 が関与するミダゾラムから主要代謝物の 1-水酸化ミダゾラム及び少量代謝物の 4-水酸化ミダゾラムへの代謝に及ぼすチカグレロルの影響を 2 試験で検討した。健康被験者を対象とした最初の試験（試験 D5130C00017）ではチカグレロル 400 mg/日の反復経口投与後にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与し、ミダゾラムの代謝への影響を検討した。2 番目の試験（試験 D5130C00032）ではチカグレロル初回負荷量 270 mg 及び維持用量 180 mg 1 日 2 回投与の定常状態でミダゾラム 2.5 mg を単回静脈内投与又は 7.5 mg を単回経口投与し、ミダゾラムの代謝への影響について検討した。

最初の試験（試験 D5130C00017）ではミダゾラムの血漿中濃度はチカグレロル併用時に約 30%減少し、4-水酸化ミダゾラムの C_{max} は 35%、AUC_{0-t} は 47%減少した。1-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はチカグレロルの影響を受けなかった。チカグレロルとの併用投与はミダゾラムに対する 1-水酸化ミダゾラムの曝露量の比を増加させた一方で、ミダゾラムに対する 4-水酸化ミダゾラムの曝露量の比を減少させた。試験 D5130C00032 においても、最初に実施したミダゾラムの薬物相互作用試験結果と合致している。これらの結果はチカグレロルがミダゾラムから主要代謝物である 1-水酸化ミダゾラムへの代謝を弱く活性化し、それと同時にミダゾラムの 4-水酸化を弱く阻害していたことを示すものである。

シンバスタチンをチカグレロルと併用投与したとき（試験 D5130C00024）、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（何例かの被験者では 100～200%増加していた）。アトルバスタチンカルシウムをチカグレロルと併用投与したとき、アトルバスタチンアシドの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 36%及び 23%増加し、アトルバスタチンのすべての代謝物について概ね 13～55%の AUC 及び C_{max} の増加が認められた。この相互作用の大きさから、チカグレロルは弱い CYP3A 阻害剤に分類され、この変化はアトルバスタチンの治療に対し許容できる程度であることから、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ことが示された。しかしながら、シンバスタチンでは被験者によっては 100～200%曝露量が増加し、これは曝露量に関連した有害事象が認められる 120 mg 投与時と同程度の曝露量であることから、シンバスタチン 40 mg（国内最大承認用量は 20 mg/日）を超える用量が必要な患者については、曝露量の変動の程度及び範囲の臨床的な意義について考慮する必要があると考えられた。

チカグレロルは弱い CYP3A4 阻害剤として、多くの経口避妊薬の活性エストロゲン作用成分、エチニルエストラジオールの CYP3A4 による水酸化への影響が予想される。試験 D5130C00042 では、妊娠可能な健康女性被験者 24 例を対象にチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与と 1 相性経口避妊薬である Nordette™（エチニルエストラジオール 0.03 mg＋レボノルゲストレル 0.15 mg）との相互作用を検討した。チカグレロルとエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルの併用投与により、エチニルエストラジオールの C_{max} は 30%、AUC は 20%増加したが、レボノルゲストレルの血漿中濃度は影響を受けなかった。内因性ホルモン（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモ

ン、エストラジオール及びプロゲステロン）及びエストロゲン担体蛋白性ホルモン結合グロブリンに変化はなかった。常にプロゲステロン値は黄体期には低い値を維持しており、排卵が生じておらず、避妊効果が維持されることが示唆された。チカグレロル併用投与によるエチニルエストラジオールの曝露量増加は臨床上の影響が懸念される程度のものではなく、チカグレロルと経口避妊薬は避妊効果を損なうことなく投与可能であると思われる。

試験 D5130C00050 では、尿中の 6β-水酸化コルチゾール／コルチゾール比を用いてチカグレロルの CYP3A4 に対する影響を評価した。チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 5 日間投与しても、尿中の 6β-水酸化コルチゾール／コルチゾール比の平均は影響を受けておらず、チカグレロルが CYP3A4 分子種を誘導又は阻害しないことが示された（試験 D5130C00050 参照）。

2.7.2.3.1.9.2 CYP2C9 基質

チカグレロル及び／又は活性を保持する代謝物 AR-C124910XX は *in vitro* 評価系において CYP2C9 活性に対して中程度の阻害を示したが、臨床薬理試験において代表的な CYP2C9 基質であるトルブタミドをチカグレロルと併用投与したとき、トルブタミド及び主要代謝物である 4-水酸化トルブタミドの体内動態パラメータは影響を受けなかった（試験 D5130C00051）。したがって、チカグレロルは *in vivo* において CYP2C9 の阻害剤ではなく、CYP2C9 の関連する薬物代謝に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.1.9.3 P-糖蛋白質の基質

チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX は *in vitro* 評価系において Pgp の基質であり、阻害剤でもあった。健康被験者に Pgp の基質であるジゴキシンをチカグレロルと併用投与したとき、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 75%及び 28%増加した（試験 D5130C05265 参照）。ジゴキシンのトラフ濃度の平均はチカグレロルとの併用投与により約 30%増加したが、被験者数例では最大 200%の増加を示した。ジゴキシン併用投与によるチカグレロルと AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC の影響はなかった。ジゴキシンの相互作用の程度から、チカグレロルは Pgp の弱い阻害剤に分類される。ジゴキシンを服用している患者において、チカグレロルによる治療を開始又は中断等を行う際にはジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うことが望ましい。他の Pgp の基質はチカグレロルとの併用投与により同程度の曝露量変化を受けることが予想されるが、ジゴキシンのように併用薬の臨床上の治療域が狭い薬剤でない限りは、チカグレロルとの併用投与に際して、その薬剤の用量調整を必要としない。

2.7.2.3.2 チカグレロルの薬力学

チカグレロルの臨床開発は、チカグレロルが、クロピドグレルに比べて高い IPA を示すことにより、心血管性イベントの発生をより減少させることができるという前提に基づいて行われた。高リスクの急性冠症候群の治療では、イベント発生後できるだけ速やかに効果的な血小板阻害が得られることが必要である。したがって、チカグレロルの用量選択は、有効性及び安全性のサロゲートマーカーではなく、バイオマーカーとしての IPA に基づいて行った。IPA はまた、IPA_{max} が得られる最低用量を特定するためにも用いられ、用量選択に有用であった。IPA と心血管性イベント、また、IPA と出血との直接的な関連性については、プロスペクティブな無作為化臨床試験で確認されていない。

2.7.2.3.2.1 血小板凝集阻害作用

チカグレロルの臨床開発プログラムでは、血小板機能を評価する場合、主に光透過血小板凝集能測定法を用いたが、初期の単回投与用量漸増試験では、非臨床試験における血小板機能の評価と関連付けて検討するため、インピーダンス血小板凝集測定法を、また、探索的方法として残存血小板計数法を使用した。さらに、少なくとも 1 つの臨床薬理試験、並びに第Ⅱ相試験である OFFSET 試験及び RESPOND 試験では、フローサイトメトリーによる血小板活性化評価法や POCT（point of care testing）型血小板凝集能測定装置 VerifyNow™による測定法も使用した。これらの血小板活性化評価法により得られた結果は、チカグレロルの血小板凝集阻害作用を裏付けるものであった。

2.7.2.3.2.1.1 血小板凝集の測定法

光透過血小板凝集能測定法

ほとんどの臨床薬理試験では光透過血小板凝集能測定法を用いたが、その理由は、本法が血小板機能検査の標準的方法として最も広く使用されていること、また、ADP のような作動薬を用いた場合、（チカグレロルが結合する）$P2Y_{12}$ 受容体を介した血小板凝集阻害効果を正しく識別して評価できるからである。光透過血小板凝集能測定法では、多血小板血漿に作動薬を添加することで血小板が凝集したときに生じる光透過性の上昇を測定する。この方法は、一次止血異常が疑われる患者をスクリーニングするときの臨床検査として一般的に認められた方法であるとともに、チエノピリジン系薬剤及び血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa（GP Ⅱb/Ⅲa）受容体拮抗薬等の抗凝固療法による血小板凝集阻害作用の評価にも広く用いられてきた。血小板凝集阻害の程度と急性冠症候群における臨床転帰との間には密接な関連性があることが文献で示唆されている（AbuZahra et al 2008、Lotrionte et al 2007、Wiviott et al 2008）。

インピーダンス血小板凝集測定法

初期の臨床開発プログラムにおける単回投与用量漸増試験（試験 SC-532-5169 及び試験 SC-532-5171）では、非臨床試験における血小板機能の評価と関連付けて検討するために、インピーダンス血小板凝集測定法を使用した。チカグレロルの用量 10 mg までは、プラセボ群と比較して ADP 誘発 IPA に顕著な差は認められなかったが、用量 30～400 mg では、ADP 誘発 IPA は用量依存的に高くなった。インピーダンス血小板凝集測定法で得られた IPA は光透過血小板凝集能測定法で得られた結果とほぼ同じであった。しかし、血液中で血小板が凝集するときに生じる電気抵抗（すなわち、インピーダンス）の変化を測定するインピーダンス血小板凝集測定法には、高価な装置及び専門的技術が必要であること、二次凝集測定における感度が光透過血小板凝集能測定法に比べて低いことなど、いくつかの欠点があり、全血中での血小板反応を適切に反映していない可能性がある。さらに、この方法で得られた結果には、大きなばらつきが認められる。

残存血小板計数法

初期の臨床開発プログラムにおける単回投与用量漸増試験（試験 SC-532-5169 及び試験 SC-532-5171）では、チカグレロルの用量と IPA との関係を評価するため、第二の測定法として残存血小板計数法も使用した。残存血小板計数法は、全血試料に ADP を添加した後に残存するばらばらの状態の血小板数をフローサイトメトリーにより計数し、凝集率を測定する方法である。チカグレロルの用量 30～400 mg において、残存血小板計数法による IPA は用量依存的に増加した。チカグレロルの用量 100～400 mg を投与した場合、10 及び 30 μmol/L の ADP 誘発 IPA（平均値）は投与後 2 時間の時点でそれぞれ 63～90%及び 50～84%であったが、時間の経過によりチカグレロルの血漿中濃度が低下するとともに、IPA の低下が認められた。本法は、初期の用量漸増

試験で検討した用量範囲における用量と IPA の関係の評価に有効であり、光透過血小板凝集能測定法で得られた IPA と類似した結果が示された。しかし、残存血小板計数法は、広く使用できる測定法ではなく、臨床でも使用されないため、臨床試験及び薬効評価における有用性は制限される。

フローサイトメトリー法

フローサイトメトリー法は、蛍光モノクローナル抗体及びプローブを用いて、血小板を可視化することにより、静止（resting）状態及び刺激活性化（stimulated）状態における血小板受容体、顆粒分泌量、及び血小板凝集塊形成を測定する方法である。RESPOND 試験及び OFFSET 試験では、フローサイトメトリー法を用いて、活性化 GP Ⅱb/Ⅲa 受容体（PAC-1）及び総 GP Ⅱb/Ⅲa 受容体（CD41a）、並びに P-セレクチン（CD62P）の発現を評価した。また、これらの 2 試験では、フローサイトメトリー法を用いて VASP（血管拡張薬刺激性リン蛋白質）のリン酸化についても評価した。$P2Y_{12}$ 受容体の阻害及びプロスタグランジン E1（PGE1）刺激により活性化されたアデニル酸シクラーゼは VASP のリン酸化を誘発する。VASP のリン酸化は $P2Y_{12}$ 受容体の阻害とよく相関し、血小板反応性インデックス（PRI）として表される。PRI と臨床転帰の関連性を評価した文献では、PRI が 50%以上になると、PCI 後に重大な心血管系有害事象及びステント血栓症が発現するが、PRI が 50%未満に低下すると、急性及び亜急性のステント血栓症が予防されると報告されている（Bonello et al 2008）。

VerifyNow™

RESPOND 試験及び OFFSET 試験では、POCT 型血小板凝集能測定装置 VerifyNow™による測定も行われた。VerifyNow™は迅速に測定できる血小板機能分析装置であり、比濁光学検出系を使用して血小板凝集反応を光透過性の上昇として測定する。VerifyNow™-$P2Y_{12}$ 検査では、ADP（20 μmol/L）と PGE1 を併用して、$P2Y_{12}$ 受容体の阻害を測定する。ADP は $P2Y_1$ 及び $P2Y_{12}$ 受容体に結合することで血小板を最大限に活性化するために使用され、PGE1 は ADP によって誘発される $P2Y_1$ 受容体媒介性の細胞内カルシウム濃度増加を抑制することにより、$P2Y_1$ 受容体を介した活性化を抑制し、分析感度を高める目的で使用される。測定結果は、$P2Y_{12}$ 受容体に特異的な ADP 誘発血小板凝集量を意味する $P2Y_{12}$ 反応単位（PRU）、及び $P2Y_{12}$ 受容体阻害率として表示される。

血小板凝集反応及び ADP 濃度

血小板上には $P2Y_1$ 及び $P2Y_{12}$ の 2 種類の受容体が存在し、前者は血小板の活性化及び凝集の開始に重要であり、後者は形成された血小板凝集塊の安定化に重要である。したがって、$P2Y_{12}$ 受容体阻害効果を評価する場合は、最終凝集率を測定した方がより正確であることから、チカグレロルの臨床開発プログラムでは、主要測定項目として、最大凝集率ではなく最終凝集率を選択した。最大凝集率は、$P2Y_1$ 受容体を介した早期の凝集反応の評価に重要であり、$P2Y_{12}$ 受容体を阻害しても影響を受けない。すなわち、$P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬を投与しても、最大凝集率によって評価される初期の凝集反応に対して部分的にしか阻害されない。チカグレロルの種々の用量で IPA を評価したとき、5 及び 20 μmol/L ADP のいずれにおいても、最大凝集率を測定した場合の IPA の傾向は、最終凝集率を測定した場合と類似していたが、絶対値では最大凝集率を測定した方が低かった。

凝集誘発物質の濃度（20 μmol/L ADP）は、低濃度の ADP に比べて強力で一貫した血小板凝集誘発作用を示すことから設定した。この濃度により高い血小板活性化が誘発され、チカグレロルによる最大レベルの血小板凝集阻害効果を確認することができる。また、高濃度の ADP を用いることで、$P2Y_{12}$ 受容体シグナル伝達に依存した二次凝集又は後期凝集に対するより強力な刺激

が得られるため、$P2Y_{12}$ 受容体阻害に関するより適切な評価ができると考えられる。なお、クロピドグレルの開発プログラムでは低濃度の ADP が使用されたことから、クロピドグレルの IPA と比較するために、一部の試験では副次的に低濃度（5 μmol/L）の ADP を用いた。

2.7.2.3.2.1.2 チカグレロルの用量と血小板凝集阻害作用の関係

健康被験者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用

初期の単回投与用量漸増試験（試験 SC-532-5169 及び試験 SC-532-5171）において、チカグレロルの用量 10 mg までは、プラセボと比較して ADP 誘発 IPA に顕著な差は認められなかったが、用量 30～400 mg では、最終凝集率及び最大凝集率のいずれを測定した場合でも、5 及び 20 μmol/L の ADP 誘発 IPA は用量依存的に高くなった。最終凝集率を測定した場合、100～400 mg のチカグレロル投与後 2 時間で認められた ADP 誘発 IPA の平均値は 94～97%（5 μmol/L ADP）及び 88～95%（20 μmol/L ADP）であった。また、最大凝集率を測定した場合、100～400 mg のチカグレロル投与後 2 時間で認められた ADP 誘発 IPA の平均値は 77～81%（5 μmol/L ADP）及び 67～75%（20 μmol/L ADP）であった。最終凝集率及び最大凝集率のいずれを測定した場合でも、時間の経過によりチカグレロルの血漿中濃度が低下するとともに、IPA の低下が認められた。

チカグレロルを 50、100、200、300、400、600 mg の用量で 1 日 1 回、及び 50、100、200、300 mg の用量で 1 日 2 回、反復漸増投与した試験（試験 SC-532-5239）において、すべての用量で高い IPA が認められ、用量の増加とともに IPA は高くなり、阻害作用の持続時間が延長した。投与後 24 時間における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は、1 日 2 回投与の方が対応する 1 日 1 回投与に比べて高かった（図 10）。チカグレロル 100 mg 以上の 1 日 2 回投与及び 300 mg 以上の 1 日 1 回投与では、投与後 24 時間まで、90%以上の平均 IPA が維持された。

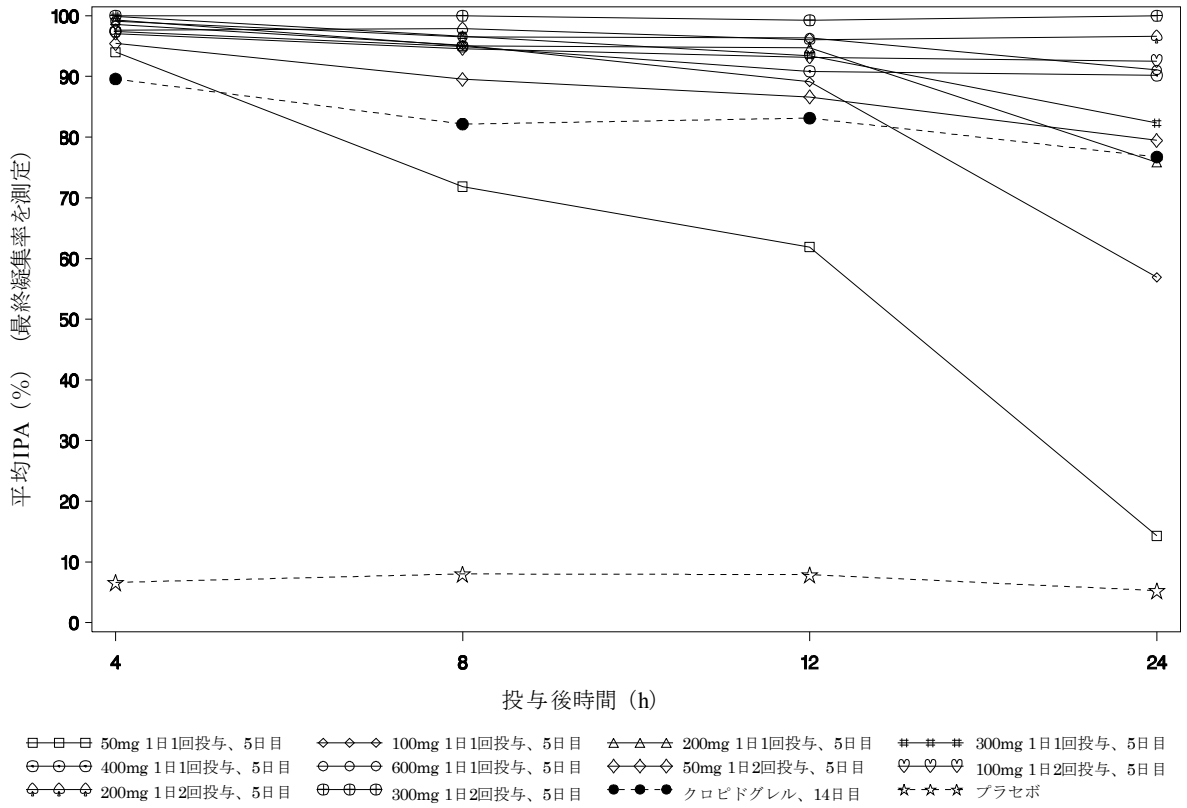


図 10　健康被験者にチカグレロルを反復経口投与したときの平均 IPA（最終凝集率を測定、20 μmol/L　ADP 誘発）

試験 SC-532-5239 の治験総括報告書 図 11.2.1.2 から引用

安定期の冠動脈疾患患者及び急性冠症候群患者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用

DISPERSE 試験では、アテローム性動脈硬化症患者 201 例を対象として、1 日量として 100～400 mg のチカグレロルを 28 日間投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討した。

DISPERSE 試験において、チカグレロルの 100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2 回投与により、クロピドグレルに比べて高い IPA が得られ、投与後のピーク値とトラフ値の差が小さいことが示された（図 11）。また、チカグレロルの 100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2 回投与により、400 mg 1 日 1 回投与に比べて、より安定したチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度が得られた。チカグレロルの 400 mg 1 日 1 回投与では、100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2 回投与に比べて、より速やかに高い IPA が得られたが、IPA のピーク値とトラフ値の差が大きかった。IPA の個体差はクロピドグレルに比べてチカグレロルの方が小さかった。チカグレロル 1 日 2 回投与において、24 時間にわたり、対応する 1 日 1 回投与に比べて高い IPA を維持するためには、約 100 mg の用量が必要である。

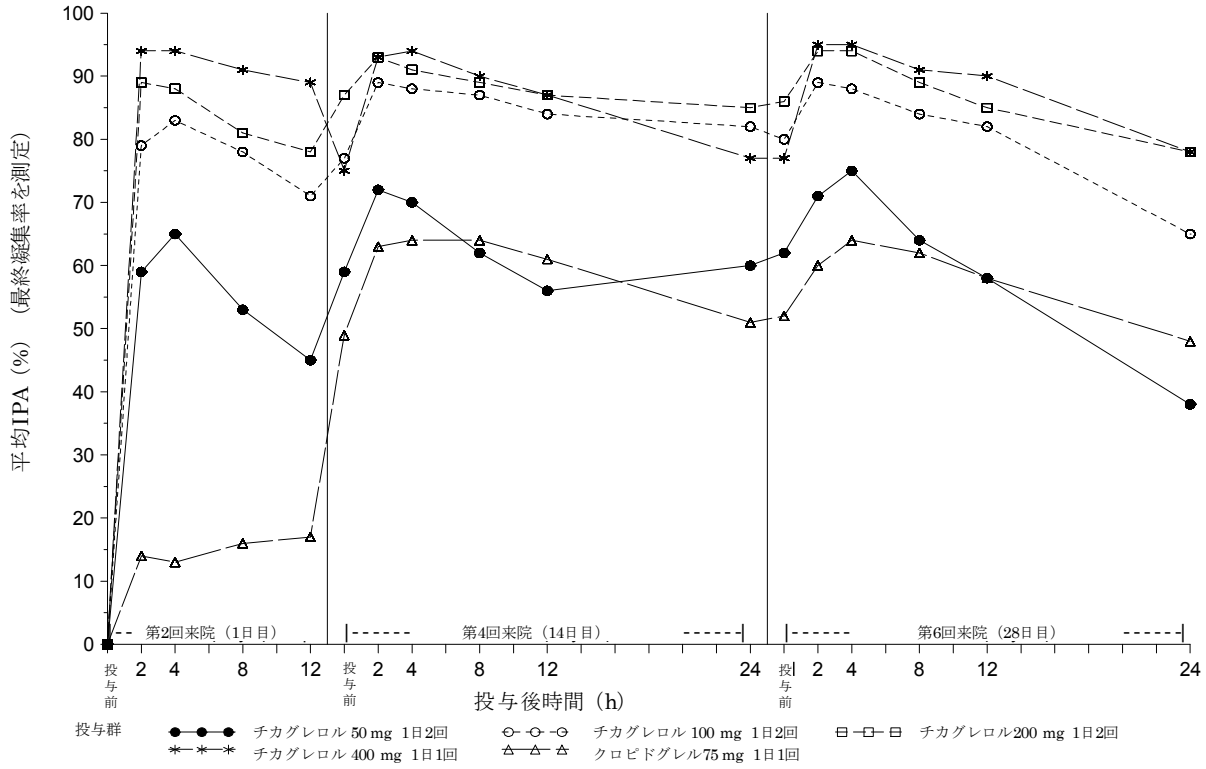


図 11　　アテローム性動脈硬化症患者における平均 IPA（最終凝集率を測定、ADP 誘発）

試験 D5130C00008 の治験総括報告書 表 11.2.1.1～11.2.1.20 から引用
注：4 及び 6 週目の投与後 12 時間には、チカグレロルを投与しなかった。

アジア共同第Ⅱ相試験では、安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者 118 例を対象として、チカグレロルの 2 用量（45 及び 90 mg）を 1 日 2 回 28 日間投与したときの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）、薬物動態及び安全性を検討した。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与により、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 回投与と比べて、好ましい血小板凝集阻害作用が認められた。本試験における ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均は DISPERSE 試験と比べて低値傾向にあり、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、投与群間差は本試験と DISPERSE 試験で類似していた。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は、チカグレロルの 45 mg 1 日 2 回投与から 90 mg 1 日 2 回投与への用量増加に伴い、ほぼ用量比例的に増加した。

アジア共同第Ⅲ相試験では、薬物動態/薬力学サブスタディに参加した日本人急性冠症候群患者 25 例を対象として、チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 28 日間投与したときの ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）を検討した。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与における平均血小板凝集率は約 25%であり、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与では約 50%であった。この結果は、アジア共同第Ⅱ相試験、海外における第Ⅱ相試験プログラム及び海外第Ⅲ相試験（PLATO 試験）の薬力学サブスタディから得られていると結果と一貫しており、チカグレロルの方がクロピドグレルに比べてより強い血小板凝集阻害作用を発現することが確認された。

DISPERSE2 試験では、急性冠症候群患者 990 例を対象として、チカグレロルの 90 mg 1 日 2 回及び 180 mg 1 日 2 回を 12 週間投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討した。投与開

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

DISPERSE 試験及びアジア共同第Ⅱ相試験、並びに DISPERSE2 試験の結果から、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、チカグレロル投与では、標準用量のクロピドグレルに比べて、より高い IPA が一貫して得られることが示された。高い IPA を得るために必要なチカグレロルの用量は、様々な病態のアテローム性動脈硬化症患者と健康被験者で類似していた。

チカグレロルの血小板凝集阻害作用は安定しており、IPA のトラフ値の中央値は、安定期の冠動脈疾患患者に 90 mg 1 日 2 回を 6 週間投与（OFFSET 試験）したとき約 74.5%（56.9～98.3%）、急性冠症候群患者に 90 mg 1 日 2 回を 8～12 週間投与（DISPERSE2 試験）したとき約 78%（66～83%）であった（図 12）。高い IPA はチカグレロルの投与期間にわたり維持された。

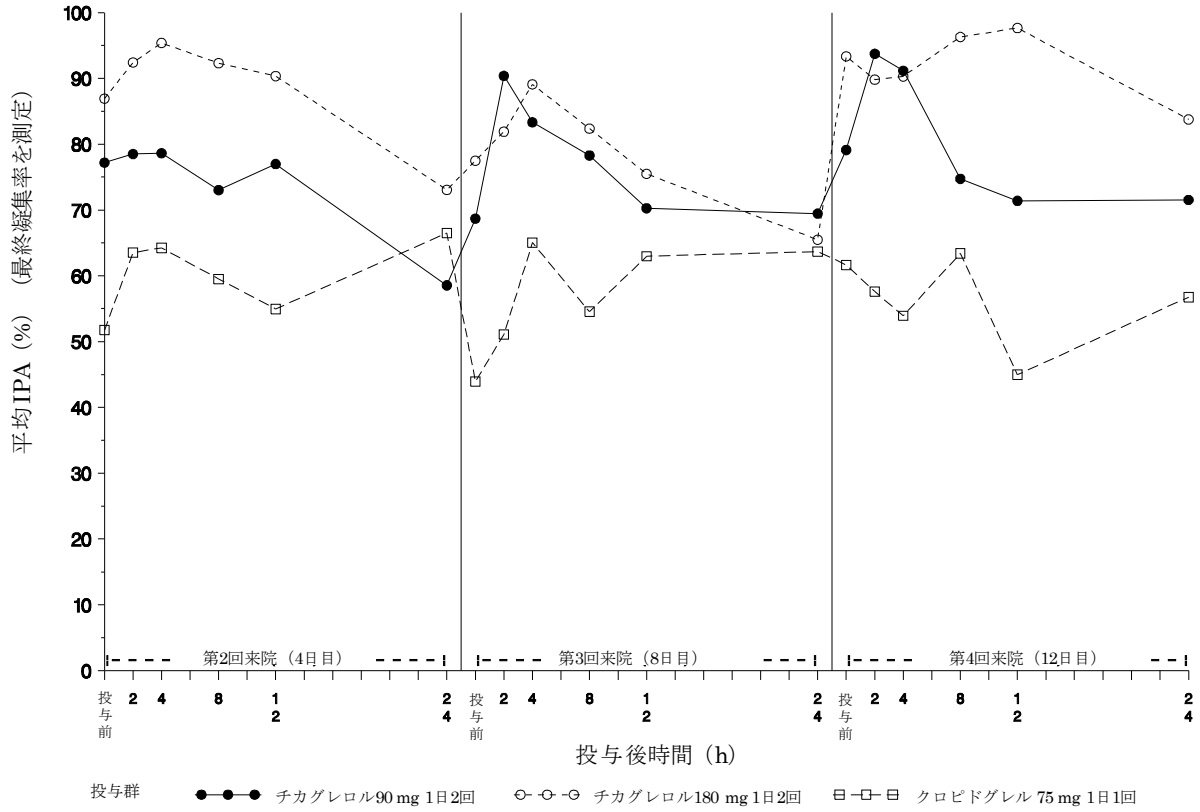


図 12　　急性冠症候群患者における平均 IPA（最終凝集率を測定、20 μmol/L ADP 誘発）

試験 D5130C00002 の治験総括報告書 表 11.2.1.4 から引用

2.7.2.3.2.1.3　　チカグレロルの血漿中濃度と血小板凝集阻害作用の関係

試験 SC-532-5171 及び試験 SC-532-5239 において、チカグレロルの血漿中濃度と血小板凝集阻害作用の関係を検討した。チカグレロル及び／又は活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度の増加に伴って、IPA が高くなることが明らかになった。

チカグレロル及び／又は AR-C124910XX の血漿中濃度と IPA の関係は、シグモイド E_{max} モデルによって適切に表すことができる。

$$IPA = \frac{E_{max}C^{\gamma}}{C^{\gamma} + EC_{50}{}^{\gamma}}$$

IPA は ADP 誘発血小板凝集の阻害率、E_{max} は最大効果、C はチカグレロル及び／又は AR-C124910XX の血漿中濃度、EC_{50} は 50%有効濃度、γは濃度－作用曲線の傾きの程度を表す。

健康被験者に 90 mg 以上のチカグレロルを投与したとき、ADP 誘発血小板凝集が速やかに阻害され、投与後 1 時間以内に最高値近くの阻害が得られた（図 13）。チカグレロル又は AR-C124910XX の E_{max} 推定値は 94～99%の範囲であり、E_{max} の 50%を示すチカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度である EC_{50} 推定値は 17～37 ng/mL の範囲であった（表 8）。チカグレロル及び AR-C124910XX のいずれも ADP 誘発血小板凝集を阻害することから、チカグレロル投与後のチカグレロル又は AR-C124910XX の EC_{50} 値を別々に推定することはできなかった。EC_{50} 推定値は、交絡の影響を受ける可能性があることから、チカグレロル及び／又は AR-C124910XX の血漿中濃度に対応する濃度－作用曲線に基づいて IPA を評価するときの指針としてのみ使用すべきであり、チカグレロルと AR-C124910XX の間で EC_{50} 推定値を比較する意義はない。

表 8　健康被験者及び安定期の冠動脈疾患患者における IPA とチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度との関係を示す E_{max}（%）及び EC_{50}（ng/mL）

被験者集団／投与量	チカグレロル E_{max} (95%CI)	チカグレロル EC_{50} (95% CI)	AR-C124910XX E_{max} (95% CI)	AR-C124910XX EC_{50} (95% CI)
健康な日本人 [a] 100 mg 1 日 2 回／300 mg 1 日 2 回	97.81 (95.6-100)	21.84 (19.5-24.2)	98.88 (96.4-101)	27.13 (24.4-29.8)
健康な白人 [a] 100 mg 1 日 2 回／300 mg 1 日 2 回	93.53 (89.8-97.3)	33.94 (29.0-38.9)	96.82 (93.0-101)	37.22 (33.3-41.1)
健康被験者 [b] 180 mg	94.55 (90.8-98.3)	24.52 (19.7-29.3)	97.17 (92.1-102)	16.60 (13.0-20.2)
安定期の冠動脈疾患患者 [c] 180 mg 負荷投与／90 mg 1 日 2 回	98.58 (91.2-106)	58.57 (42.5-74.7)	91.8 (86.3-97.3)	15.66 (12.0-19.3)

CI＝信頼区間；EC_{50}＝50%有効濃度；E_{max}＝最大効果；IPA＝血小板凝集阻害率
注：シグモイド E_{max} モデルに基づく結果
試験 D5130C05267 の治験総括報告書 表 11.2.1.37、試験 D5130C00007 の治験総括報告書 表 11.2.13.1 及び試験 D5130C00048 の治験総括報告書 表 11.2.3.1 から引用
[a] 試験 D5130C05267
[b] 試験 D5130C00007
[c] 試験 D5130C00048

検討したすべての集団において、チカグレロルを初回負荷量 180 mg に続いて維持用量として 90 mg 1 日 2 回投与した場合、クロピドグレルと比較してより高い IPA が一貫して得られること

が確認された。安定期の冠動脈疾患患者において、チカグレロル投与による IPA（最終凝集率を測定）の E_{max} 値は、クロピドグレル反応例で 94.9～99.7%、非反応例で 73.1～99.2%であった（RESPOND 試験）。このように高い E_{max} 値が得られたことから、この用量範囲でチカグレロルは血小板凝集をほぼ完全に阻害する可能性が示唆された。また、トラフ時（投与 14 日目投与前）のチカグレロルの血漿中濃度は、チカグレロルの EC_{50} 推定値に比べて 2 倍以上高く、チカグレロルの 90 mg 1 日 2 回投与により、1 投与間隔内で一貫して高い IPA を維持するのに十分に高い血漿中濃度が得られることが示された。

DISPERSE 試験において、チカグレロルを 100 mg 1 日 2 回投与したときのチカグレロルの血漿中濃度と IPA_{max}（最終凝集率を測定）の関係からも、チカグレロルの血漿中濃度の増加に伴って平均 IPA_{max}（最終凝集率を測定）が高くなり、平均 C_{max} が約 800 ng/mL のとき平均 IPA_{max} は約 90%で頭打ちとなることが示された。チカグレロルの 200 mg 1 日 2 回投与では、血漿中濃度はチカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与の 2 倍超に達したが、最大効果の増加及び効果持続期間延長の程度は小さかった。これらの結果からも、以降の臨床開発プログラムでは、チカグレロルを初回負荷量 180 mg に続いて維持用量として 90 mg 1 日 2 回投与する方法で検討することが支持された（2.7.2.3.2.2項参照）。

アジア共同第Ⅱ相試験の日本人患者において、チカグレロルの血漿中濃度に対する IPA（最終凝集率を測定）の散布図は、E_{max} モデルに基づき推定される曝露量－作用曲線に適合し、チカグレロルの血漿中濃度の増加に伴って IPA（最終凝集率を測定）が高くなることが示された。

DISPERSE2 試験では、急性冠症候群患者における薬物動態・薬力学モデリングの結果から、チカグレロルの血漿中濃度 63 ng/mL では血小板凝集が 50%阻害され、90%阻害を得るためには、571 ng/mL の血漿中濃度が必要であることが明らかになった。E_{max} 及び EC_{50} の推定値に大きなばらつきがあり、その信頼区間が広いことを考慮すると、患者と健康被験者の間で認められた E_{max} 値の絶対差はそれほど重要ではなく、臨床的に重要な差を生じるものではないと考えられる。さらに、腎障害者及び肝障害者、健康な若齢及び高齢の男女被験者、並びに健康な日本人被験者においても、同程度の 100%に近い高い E_{max} 値が認められた（2.7.2.3.2.9項参照）。

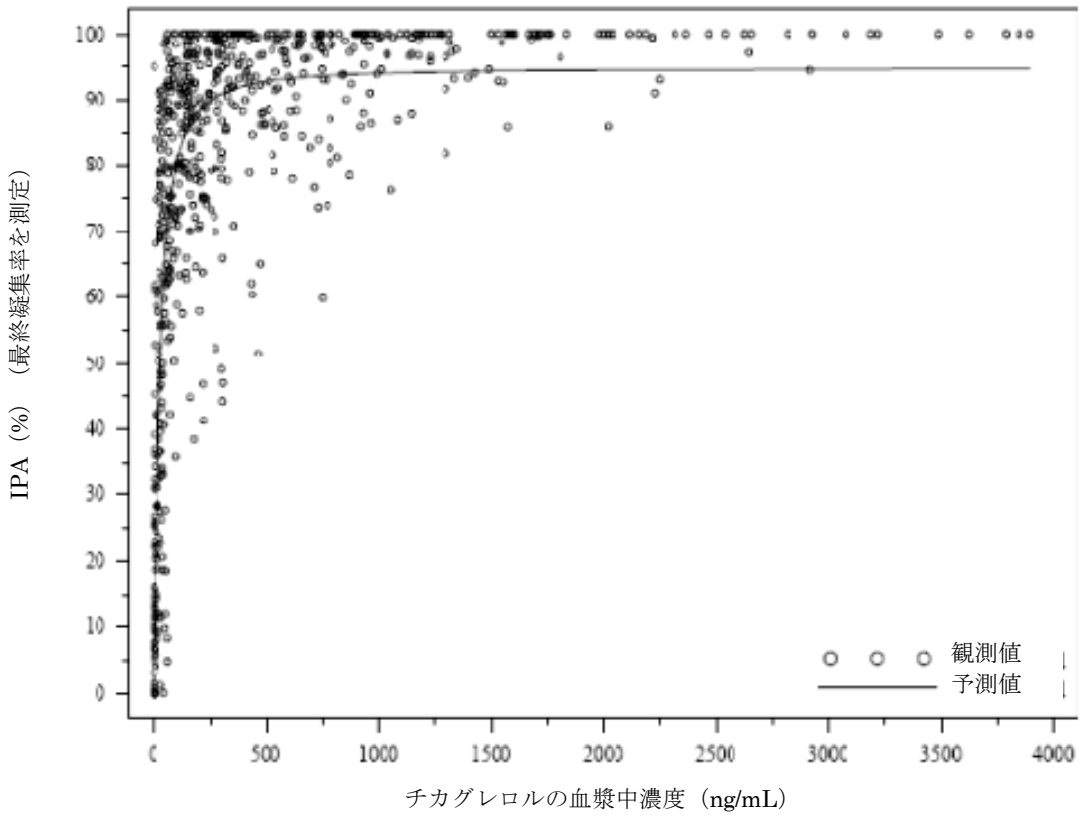


図 13　　健康被験者における IPA（最終凝集率を測定）とチカグレロルの血漿中濃度の間の非線形回帰分析

試験 D5130C00007、試験 D5130C05266 及び試験 D5130C05267 のデータを使用

2.7.2.3.2.2　　チカグレロルの用法・用量

急性冠症候群におけるチカグレロルの用法・用量

急性冠症候群の治療では、早期に高い IPA を達成することが重要である。抗血小板薬の場合、十分に高い IPA を速やかに達成するため、初回負荷量を投与することが一般的である。臨床開発プログラムの初期の試験 D5130C00029 で健康被験者を対象として初回負荷量の探索が行われた。チカグレロルを 270 及び 540 mg の用量で単回投与したときと、クロピドグレルを 600 mg の用量で単回投与したときの 20 μmol/L ADP 誘発 IPA を比較した。2 用量のチカグレロル投与では平均 IPA_{max}（最終凝集率を測定）が 98%以上であったのに対して、クロピドグレル 600 mg では 87.3%であった。チカグレロルの 2 用量で同程度の高い平均 IPA_{max} が認められたことから、これらの用量でほぼ完全な血小板凝集阻害が得られることが示された。IPA（最終凝集率を測定）と曝露量（チカグレロルと AR-C124910XX の総和）の関係から推定した E_{max} 値は 94.5%であり、EC_{50} 推定値は 73.2 ng/mL であった。この EC_{50} 値、及びチカグレロルの用量と IPA の関係に関する解析結果（2.7.2.3.2.1.2項参照）をもとに、また、急性冠症候群患者では中等度の CYP3A 阻害剤（試験 D5130C00040 において、併用によりチカグレロルの曝露量を 2 倍に増大させることが確認さ

れている）を使用する可能性を考慮して、PLATO 試験では初回負荷量として 180 mg を選択した。また、1 投与間隔内の最終時点で 60%を超える IPA を維持するため、チカグレロルの維持用量として 90 mg 1 日 2 回投与を選択した。

PLATO 試験のアジア人サブグループでは、PLATO 試験の全患者集団の場合と同様に、チカグレロル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、アジア人で新たな安全性の懸念が生じることはなかった。したがって、日本人におけるチカグレロルの維持用量を PLATO 試験と同じ 90 mg 1 日 2 回投与として特に問題はないと考えられた。アジア共同第Ⅱ相試験において、投与 4 週目のチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与の平均 IPA はチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与に比べ 5%以上高く、安全性上問題となる差は認められなかった。したがって、日本人の急性冠症候群患者においてもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与が適切と判断され、アジア共同第Ⅲ相試験における維持用量として選択された。

陳旧性心筋梗塞におけるチカグレロルの用法・用量

PEGASUS 試験では、計画時に得られていたデータに基づき、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与を用量の一つとして設定した。第Ⅱ相試験プログラムにおいて、この用量は、忍容性が良好で、一貫して高い IPA を達成することが示された。また、PLATO 試験では、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与により、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べて、主要心血管イベントの発生率が 16%、心血管死亡率が 21%、すべての死亡率（死因を問わない）が 22%低下した。主要安全性評価項目である Major bleeding 、そのうち致死的なもの、及び致死的又は生命を脅かすものの発現は両剤で同様であったが、Minor bleeding 及び処置に関連しない Major bleeding はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与の方が多かった。全体として、急性冠症候群患者におけるチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与のリスク・ベネフィットバランスは良好であり、心筋梗塞発症後 1~3 年の安定期にある冠動脈疾患患者を対象とした PEGASUS 試験で使用する用量として妥当である考えられた。

チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与については、PEGASUS 試験計画時にその有効性及び安全性を直接検討した試験はなかった。また、慢性期に長期にわたって血小板凝集を阻害する場合の最適な阻害程度は不明であったことから、PEGASUS 試験でチカグレロルの 2 用量を使用することにより、好ましいリスク・ベネフィットバランスを得るための用量の検討が可能となり、陳旧性心筋梗塞治療におけるチカグレロルの最適な投与法として新たな知見が得られると考えた。心筋梗塞の既往がある場合、心血管性イベントが再発するリスクは常にあるが、発症後 1 年以内での再発率が高いことから、慢性期の治療では、急性冠症候群の治療に比べて血小板凝集阻害の程度が若干低くても、十分な主要心血管イベント抑制効果が得られることが予測された。

チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与は、DISPERSE 試験で得られた IPA に関する薬物動態・薬力学の関係及び臨床データに基づき、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与に比べて血小板凝集阻害作用は弱いが、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与より高い平均 IPA が一貫して達成でき、好ましいリスク・ベネフィットバランスが得られる用量として設定した。より低用量も考えられたが、薬物動態・薬力学の関係から、チカグレルは用量が減少すると IPA の個体差が大きくなる可能性がある。一方、90 mg 1 日 2 回投与により、ほぼ最大の血小板凝集作用及び臨床効果が得られることから、より高用量は考慮しなかった。

PEGASUS 試験に本邦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、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅱ相試験のデータをもとに、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与及び 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が生じることはなかった。また、安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者を対象と

したアジア共同第Ⅱ相試験において、チカグレロルの 45 mg 1 日 2 回投与及び 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、チカグレロルの 90 mg 1 日 2 回投与の平均 IPA は、45 mg 1 日 2 回投与に比べていずれの評価時点でも高かった。3 投与群で安全性上問題となる差は認められなかったことから、PEGASUS 試験に参加する日本人においても、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与は、用量の一つとして使用して問題ないと考えられた。チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与に比べて血小板凝集阻害作用は弱くなるが、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べて高い平均 IPA が一貫して達成でき、安全性プロファイルがさらに改善されることが予測されることから、より好ましいリスク・ベネフィットバランスが期待できる用量として使用できると考えた。

2.7.2.3.2.3 クロピドグレル非反応例におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用

標準用量のクロピドグレル治療を受けた患者では、十分な血小板凝集阻害効果が得られず、虚血性イベントの発症リスクが増大する可能性がある患者が最大で 30%存在することが示唆されている（Gurbel et al 2003、Mobley et al 2004）。クロピドグレル投与で IPA が低くなる要因の 1 つとして CYP2C19 の遺伝子型が考えられる。クロピドグレルはプロドラッグであり、CYP2C19 の表現型及び遺伝子型は、その代謝経路における反応及び転帰を決定する重要な因子である。

RESPOND 試験では、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安定期の冠動脈疾患患者 41 例を対象として、チカグレロル投与（初回負荷量 180 mg 投与に続いて、維持用量 90 mg 1 日 2 回投与を 2 週間）により、不十分な血小板凝集阻害が改善されるかを検討した。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、チカグレロル投与後に、クロピドグレルと比較して一貫して高い IPA が達成された。チカグレロル初回負荷量投与後 4～8 時間における平均 IPA は、事前のクロピドグレル投与の有無に関わらず、クロピドグレル反応例で 80.1～96.4%、非反応例で 73.8～90.3%であった。E_{max} 値はクロピドグレル非反応例で 73.1～99.2%、反応例で 94.9～99.7%と高く、この用量範囲でチカグレロルは血小板凝集をほぼ完全に阻害することが示唆された。また、トラフ時のチカグレロルの血漿中濃度は、チカグレロルの EC_{50} 推定値に比べて 2 倍以上高く（曝露量－作用曲線で頭打ちになる濃度付近）、チカグレロルの 90 mg 1 日 2 回投与により、1 投与間隔内で一貫して高い IPA を維持するのに十分に高い血漿中濃度が得られることが示された。以上の結果から、クロピドグレル非反応例及び反応例のいずれにおいても、チカグレロル投与により優れた血小板凝集阻害効果が得られることが明らかになった。

2.7.2.3.2.4 クロピドグレル投与とチカグレロル投与の間での薬剤切り替え

2.7.2.3.2.4.1 クロピドグレル既投与患者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用

試験前にクロピドグレル（1 日 75 mg を 11 日間投与）の投与を受けた被験者 8 例から採取した全血又は多血小板血漿にチカグレロルを添加した *ex vivo* 試験（試験 SC-931-9064）において、濃度 1 μmol/L（523 ng/mL）のチカグレロルを *in vitro* で添加したときの ADP 誘発 IPA は、クロピドグレル投与における IPA に比べて高かった。クロピドグレルで処理した血小板にチカグレロルを *in vitro* で添加したとき、ADP 誘発血小板凝集はさらに阻害された（図 14）。

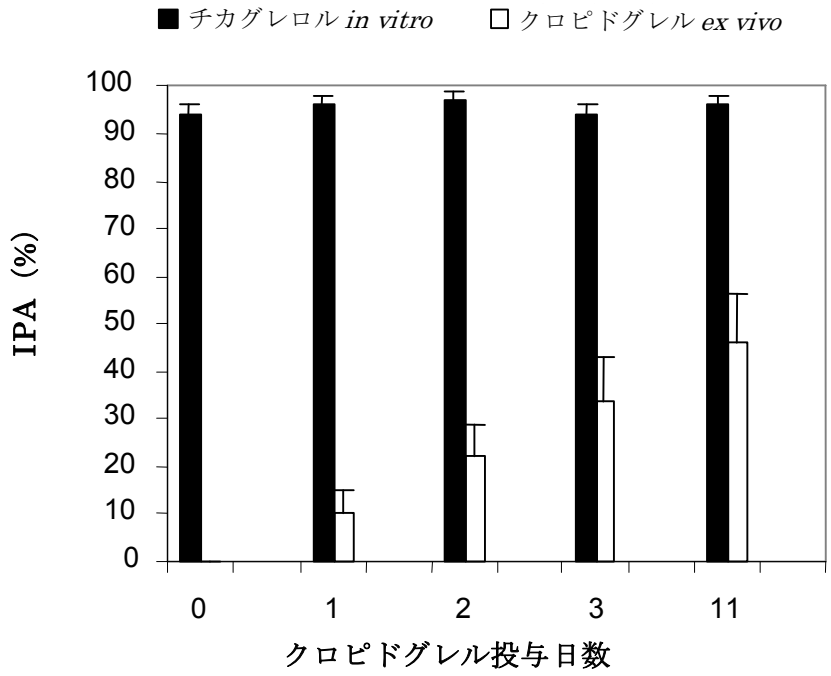


図 14　　インピーダンス血小板凝集測定法により測定した *in vitro* IPA（10 μmol/L ADP 誘発）

試験 SC-931-9064 の治験総括報告書 表 14.2.2 から引用

DISPERSE2 試験において、チカグレロル投与を受けた患者 90 例のうち 46 例はクロピドグレル未投与患者、44 例はクロピドグレル既投与患者であったことから、サブスタディとして、ベースライン値による補正をしない IPA の評価を行った。チカグレロル投与前の平均血小板凝集率（最終凝集率を測定）は、クロピドグレル既投与患者（35～50%）に比べて未投与患者（60～70%）で高く、クロピドグレル未投与患者における正常な血小板凝集及びクロピドグレル既投与患者におけるクロピドグレル維持投与の効果を反映していた。

チカグレロルの同一用量で血小板凝集率を比較した場合、クロピドグレル未投与患者に比べて既投与患者の方が低かったことから、クロピドグレル既投与患者ではチカグレロル投与によって追加的な抗血小板効果が得られることが示唆された（図 15及び図 16）。

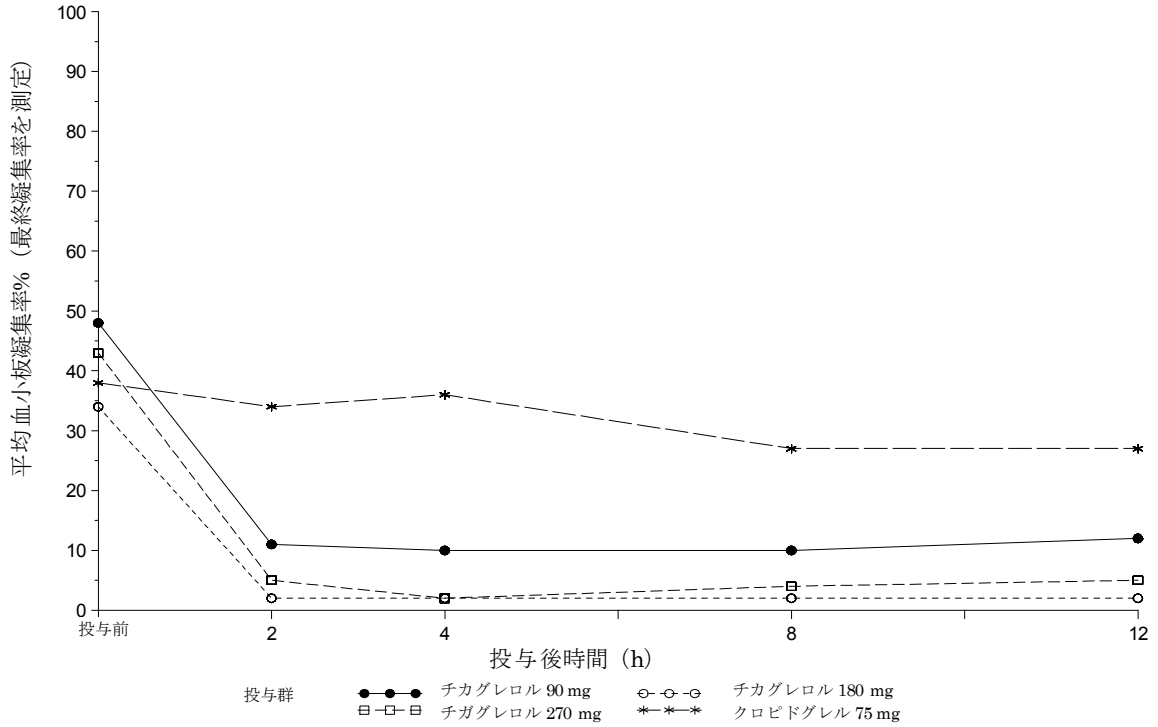


図 15　　クロピドグレル既投与患者にチカグレロルを投与したときの平均血小板凝集率（最終凝集率を測定、ADP 誘発）

試験 D5130C00002 の治験総括報告書 表 11.2.1.19 から引用

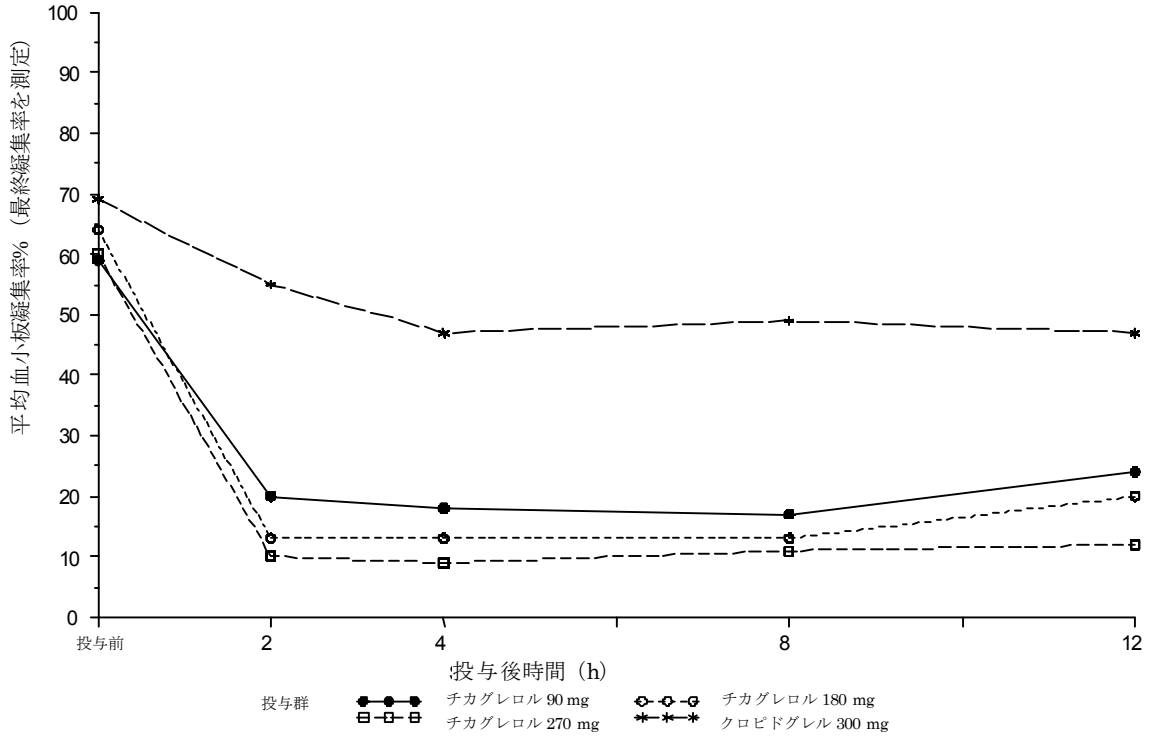


図 16　クロピドグレル未投与患者にチカグレロルを投与したときの平均血小板凝集率（最終凝集率を測定、ADP 誘発）

試験 D5130C00002 の治験総括報告書 表 11.2.1.12 から引用

RESPOND 試験において、ウォッシュアウト期間なしでチカグレロル投与とクロピドグレル投与を切り替えたときに血小板凝集阻害効果が維持されるか検討した。急性冠症候群患者では、抗血小板療法が中断すると、IPA が低いときにイベントが再発するリスクが高くなる可能性があり、抗血小板療法を中断することなく切り替えることが重要である。クロピドグレル反応例において、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 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、絶対値で平均 24.5%低くなった。クロピドグレル非反応例では、クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えによって、IPA は絶対値で平均 40%高くなった。クロピドグレルの投与中止後 24 時間以降にチカグレロルを投与したときのチカグレロルの体内動態は、反応例と非反応例で同様であり、クロピドグレルの残留濃度による影響を受けなかった。事前のクロピドグレル投与の有無に関係なく、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。

2.7.2.3.2.4.2　血小板凝集阻害作用における CYP2C19 遺伝子型の影響

RESPOND 試験では、CYP2C19 の遺伝子型と IPA との関連性を調べるために、レトロスペクティブに実施した探索的な遺伝学的解析により CYP2C19 の遺伝子型を調査した。クロピドグレルの非反応例 28 例及び反応例 43 例の計 71 例の患者において遺伝子分析用の検体が採取できた。患者は遺伝子型から予測される代謝能によって、extensive metaboliser（EM）、intermediate metaboliser（IM）及び poor metaboliser（PM）の 3 つの代謝群に分類した。多くの CYP2C19 アレルが報告されており、CYP2C19*2、*3、*4、*5、*6、*7 及び*8 は *in vivo* で酵素活性を有しない。CYP2C19 の表現型を個々の遺伝子型から推定し、CYP2C19*1/1*は EM、CYP2C19*1/ *2~*8 は IM、及び CYP2C19*2~*8 は PM と分類した。

本試験の被験者で確認されたアレルの出現頻度は、より大きな母集団で報告されたものと一貫していた。PM の患者は 2 例ともスクリーニングでクロピドグレル非反応例と判断され、文献データとも一致していたが、統計学的な検出力が限られているため、本試験のデータを文献の結果の再現データとして解釈するには信頼性を欠くと考えられた。

クロピドグレル非反応例（図 17）及び反応例のいずれにおいても、IPA は EM と IM で同様である傾向がみられたが、IPA と遺伝子型との関連性について結論を導き出せるような PM の非反応例はほとんどいなかった。本結果は、CYP2C19 の遺伝子型がクロピドグレルの血小板凝集阻害作用に関連する重要な要因の一つに過ぎないことを示している。チカグレロルは CYP3A を介して代謝されるため、CYP2C19 の遺伝子型はその薬物動態や IPA に影響しなかった。これは、IPA_{max} を評価した臨床薬理試験においてチカグレロル 90 mg 以上の投与例で IPA_{max} が 50%未満の者がいなかったことと一致しており、チカグレロルに非反応例がないことを示唆している。

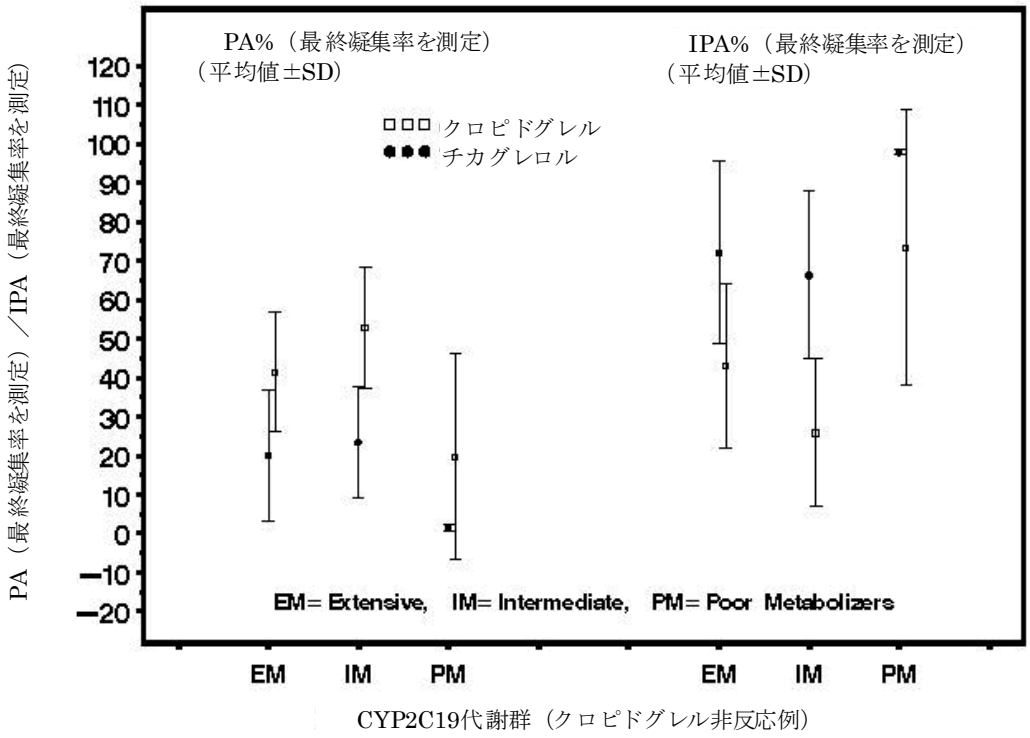


図 17　チカグレロル 90 mg 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 2 週間投与したときの CYP2C19 代謝群別 PA 及び IPA（最終凝集率を測定）

試験 D5130C00030 の治験総括報告書 図 19 から引用
PA：血小板凝集率、IPA：血小板凝集阻害率

2.7.2.3.2.5　作用発現

OFFSET 試験において、安定期の冠動脈疾患患者を対象として、チカグレロルの初回負荷量 180 mg を投与したときの血小板凝集阻害作用の発現特性を、クロピドグレルの初回負荷量 600 mg を投与したときと比較した。初回負荷量投与後 24 時間までのすべての評価時点で、チカグレロル投与群の IPA はクロピドグレル投与群に比べて統計学的に有意に高かった（図 18）。チカグレロルの作用発現は速やかで、初回負荷量 180 mg 投与後 0.5 時間の平均 IPA（約 40.7%）はクロピドグレル投与後 8 時間における最高値（50.0%）に近かった。チカグレロルの IPA は投与後約 2 時間に約 88%の最高値に達し、投与後 2～8 時間にわたり 87～89%で維持された。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。

VASP のリン酸化（PRI）、P-セレクチンの発現及び GPⅡb/Ⅲa 受容体の発現等、他の血小板活性化マーカーにおいても IPA と同様の結果が得られたことから、チカグレロルの作用発現の頑健性が確認された。POCT 型血小板凝集能測定装置 VerifyNow™によって測定した $P2Y_{12}$ 阻害率においても IPA と同様の結果が得られた。

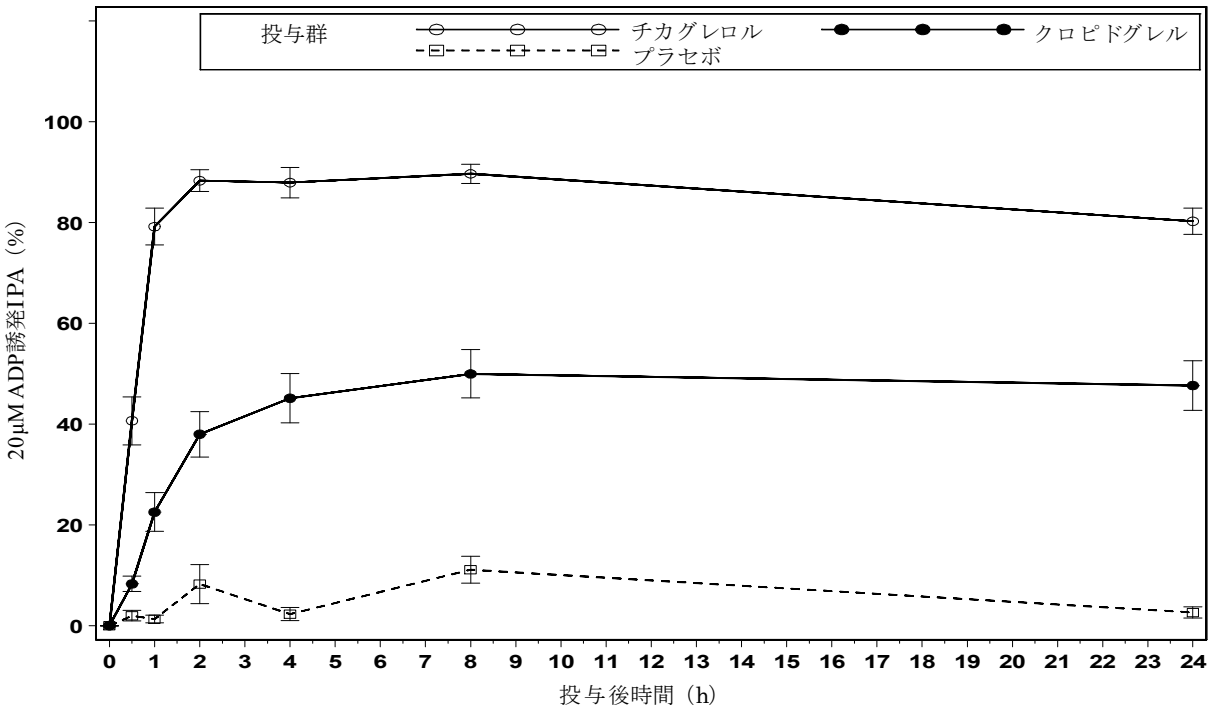


図 18　安定期の冠動脈疾患患者にチカグレロル 180 mg、クロピドグレル 600 mg 又はプラセボを初回負荷投与したときの平均 IPA（最終凝集率を測定、20 μmol/L ADP 誘発）

試験 D5130C00048 の治験総括報告書 表 11.2.1.1.1 から引用

2.7.2.3.2.6　作用消失

血小板凝集阻害薬において、作用の可逆性は望ましい特性である。血小板機能が回復するまでの時間が短かければ、血小板凝集阻害効果が不十分なためにイベント発生のリスクがある期間を短縮できる可能性があり、特に待機的手術を受ける患者では重要である。チエノピリジン系薬剤のように不可逆的な血小板凝集阻害薬では、不可逆的に阻害された血小板が置き換わるまでに 5～7 日間を要し、この期間に心血管性イベントが発生するリスクがある。*In vitro* 試験において、チカグレロルは $P2Y_{12}$ 受容体に対して可逆的に結合することが示されている。血小板機能の回復はチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度に依存し、クロピドグレルの場合と異なり、不可逆的に阻害された血小板の置換には依存しないと考えられる。

単回投与用量漸増試験（試験 SC-532-5169 及び試験 SC-532-5171）において、用量 100～400 mg のチカグレロルでは、投与後 2 時間の時点でほぼ完全な血小板凝集阻害が得られ、IPA が最高値に達していたことから各用量における IPA の個体差はほとんどないことが示された。チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度が高い場合、$P2Y_{12}$ 受容体の占有（又は阻害）が飽和するため、2～12 時間にわたり高い IPA が一貫して維持される（例えば、用量 100～400 mg で投与後 12 時間における平均 IPA は 74～89%）と考えられる。これら活性成分の血漿中濃度が飽和に必要な濃度未満に低下すると、チカグレロルと AR-C124910XX の血漿中濃度の低下に伴って IPA は徐々に低下する。この知見は、チカグレロル及び AR-C124910XX を介する血小板凝集阻害は、これら活性成分の血漿中濃度の低下に伴って可逆的に回復するという結論を裏付けるものである。

$P2Y_{12}$ 受容体に対するチカグレロルの可逆的結合は、非臨床試験での知見と一致するものであり、他の臨床薬理試験、DISPERSE 試験及び OFFSET 試験において、チカグレロルを経口投与したときの ADP 誘発 IPA がチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度の減少に伴って漸減したことからも裏付けられている。

OFFSET 試験において、安定期の冠動脈疾患患者にチカグレロル 90 mg 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 6 週間投与したときの最終投与後 10 日間における作用消失を比較した。チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の消失はクロピドグレルよりも速やかであった。維持投与期間中の IPA（最終凝集率を測定）は、クロピドグレル投与群に比べてチカグレロル投与群の方が約 20～30%（絶対差）高かったが、最終投与後 24 時間における投与群間の差が有意でなかったことから、チカグレロル 1 日 2 回投与中に 1 回投与漏れがあった場合でも、クロピドグレル 1 日 1 回投与の場合と同程度の IPA を維持できることが示唆された。チカグレロル最終投与後 72 時間（3 日目）の平均 IPA は、クロピドグレル最終投与後 120 時間（5 日目）の値と同程度であった。また、チカグレロル最終投与後 5 日目の平均 IPA はクロピドグレル最終投与後 7 日目と同程度であり、プラセボ群との間に有意差は認められなかった。このことは、チカグレロルの残存抗血小板作用がクロピドグレルに比べて速やかにベースラインに戻ることを意味しており、出血リスクに関連する残存抗血小板作用は、クロピドグレルに比べてチカグレロルの方が弱いと考えられる。

2.7.2.3.2.7 テンプレート出血時間

試験 D5130C00005、DISPERSE 試験、試験 D5130C00014、試験 D5130C00026、試験 D5130C05261、試験 D5130C05266 及び試験 D5130C05267 において、従来の方法及びテンプレート法（Lancet 法、Surgicutt™法及び Simplate I™法）を用いて、チカグレロル投与と出血時間の関係を評価した。用いた方法の中で、チカグレロル投与と出血時間の関係を評価するときに特に感度が高いものはなかった。健康な男女被験者及び安定期の冠動脈疾患患者を対象として、チカグレロルを 100～1260 mg の用量範囲で投与したとき、並びにアスピリン又はデスモプレシンと併用投与したときのテンプレート出血時間を測定した。

年齢又は性別（試験 D5130C00014）、人種別（試験 D5130C05266 及び試験 D5130C05267）、また、健康被験者と冠動脈疾患患者の間（試験 D5130C00008）で出血時間に有意差は認められなかった。これらの試験においては概して、チカグレロル投与に伴って出血時間が延長したが、チカグレロル存在下での出血時間にチカグレロルの血漿中濃度の増加から予測される延長は生じないと考えられた。出血時間は年齢や性別、併用薬、ヘマトクリット値及び血小板数等による影響を受けることが知られていることから、チカグレロルの血漿中濃度以外の多くの要因が出血時間の延長に関連していると考えられる。さらに、IPA とテンプレート出血時間の間に明らかな関連性は認められていない。チカグレロルとアスピリンを併用投与したとき、テンプレート出血時間及びコラーゲン誘発 IPA に、併用による相加作用が認められた。アスピリン単独投与に比べてチカグレロルとアスピリンの併用投与では出血時間が長くなり（試験 D5130C00005）、クロピドグレルとアスピリンの併用投与と比べてもチカグレロルとアスピリンの併用投与の方が出血時間は長かった（試験 D5130C05261）。IPA とテンプレート出血時間の間に明らかな関連性が認められなかったことは、出血時間の推移と併用薬の関連性を評価する場合、出血時間を使用することには限界があるという文献での知見と一致するものであった。出血時間の検査は、侵襲的手術前に出血性の合併症が発現するリスクを予測する方法として行われるが、一般に再現性は不良である。テンプレート法では、初期の Ivy 法に比べて改良が加えられているが、手順の再現性、感度及び特異性に著しい向上は認められていない。また、方法の標準化が試みられてきたにもかかわらず、

出血時間の測定は依然として多くの技術的要因及び臨床状態の影響を受ける（Peterson et al 1998）。この文献では、血小板機能に対する薬剤の影響を *in vitro* で検討した多くの試験を引用しているが、出血時間に対する薬剤の影響については記載していない。例えば、GPⅡb/Ⅲa 受容体拮抗薬投与後のテンプレート出血時間と出血の関連性を評価した 1 試験では、薬剤投与終了後 2 時間に測定した出血時間と出血の間に相関関係は認められていない（Bernardi et al 1993）。薬剤により誘発される血小板凝集異常と出血時間の延長の間には明らかな関連性はないこと、また、出血時間の延長で表されるような薬剤に対する反応性は個体差が大きいことから、薬剤により誘発される血小板機能の異常は、薬剤の使用による出血性素因を意味するものではないと考えられる（Lind 1984）。したがって、チカグレロルの IPA 又は血漿中濃度と出血時間の間に明らかな関連性が認められなかったことは、十分に予想されることであった。チカグレロルを投与したときの血小板機能に対する影響、また、臨床使用での出血の発現リスクを予測する場合、出血時間は有用な手段ではないと考えられる。

2.7.2.3.2.7.1 チカグレロル投与での出血時間に対するデスモプレシンの影響

試験 D5130C00026 において、チカグレロルの薬力学及び体内動態に対するデスモプレシンの影響を評価し、チカグレロル投与における出血に対する処置としての臨床的有用性を検討した。IPA には、チカグレロルとデスモプレシンの併用による影響は認められなかった。出血時間の短縮がチカグレロルとデスモプレシンの併用時に認められたが、統計学的に有意ではなく、短縮の程度は臨床的に意味のあるものではなかった。血小板機能分析装置 PFA-100™で測定した閉塞時間は、デスモプレシンの作用と一致して、チカグレロル単独投与に比べてチカグレロルとデスモプレシンの併用投与で短縮したが、臨床的意義は不明であった。以上から、デスモプレシンは、チカグレロル投与に関連して起こる出血に対して、有用な処置とは考えられなかった。

2.7.2.3.2.8 QT 間隔、呼吸機能、尿酸及び冠血流に対するチカグレロルの影響

QTc 間隔延長、呼吸機能、血清尿酸値及び冠血流に対するチカグレロルの影響を評価するための臨床薬理試験を実施した。

2.7.2.3.2.8.1 QT 間隔に対するチカグレロルの影響

チカグレロルは hERG 遺伝子によってコードされるカリウムチャネルを IC_{50} 値 1.72 μmol/L で阻害することが明らかになっているが、QTc 評価試験（試験 D5130C00037）では、チカグレロルの曝露量と QT 間隔延長の間に関連性は認められなかった。本試験において、QT 間隔のベースライン値からの変化量を含めて個別値を精査した結果、450 msec を超える異常高値は認められず、また、ベースライン値からの変化量が 30 又は 60 msec を超える延長は認められなかった。これらの結果は、現行のガイドライン（ICH ガイドライン E14、2005）で示されている「QT/QTc 評価試験」の陰性の定義を満たしている。なお、本試験では、QTc 間隔の臨床的に重要な変化を検出するのに十分な分析感度が確認されている。

2.7.2.3.2.8.2 高齢健康被験者及び慢性閉塞性肺疾患・喘息患者の呼吸機能に対するチカグレロルの影響

DISPERSE 試験において、チカグレロル投与例で呼吸困難が認められ、呼吸困難はチカグレロル投与に関連して発現する可能性が考えられた。大部分の患者では、呼吸困難は長く持続することはなく、処置なしで回復した。DISPERSE2 試験、OFFSET 試験及び PLATO 試験を含め、患者

を対象とした他の試験においても、一貫して呼吸困難とチカグレロル投与との関連性が認められた。臨床薬理試験では、呼吸困難の発現は稀であった。チカグレロルによる呼吸困難の発現メカニズムは解明されていないが、細胞へのアデノシン取込みの抑制と関連している可能性がある。アデノシンを静脈内投与すると呼吸困難を引き起こすが、これは気管支樹の受容体に対する直接作用で生じると考えられている。チカグレロルは、アデノシンアナログとしては作用しないが、内因性アデノシンの赤血球等の細胞への取込みを抑制するため、気管支樹に循環する内因性アデノシンが増加して呼吸困難を誘発することが考えられる。喘息患者にアデノシンを静脈内投与した初期の研究で、アデノシンによって気管支痙攣が誘発される可能性が報告されている（Drake et al 1994、DeGroff and Silka 1994）。患者と健康被験者では呼吸困難の発現例数に差がみられたが、これは、安定期の冠動脈疾患患者及び急性冠症候群患者では、アデノシン様作用に対する感受性が増大していることがあるためと考えられた。

高齢健康被験者を対象とした試験（試験 D5130C00028）、並びに慢性閉塞性肺疾患及び喘息患者を対象とした試験（試験 D5130C00034）において、チカグレロル投与と呼吸機能の関連性を検討した。両試験ともに、チカグレロルの初回負荷量 450 mg を投与した後、180 mg を 1 日 2 回投与した。いずれの試験においても、呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量に対するチカグレロルの影響は認められなかった。スパイロメトリーによる評価において、チカグレロルの投与は気管支痙攣を誘発せず、運動能に影響を及ぼさず、また、Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnoea Index により評価した呼吸感覚や息切れの自覚を悪化させなかった。さらに、パルスオキシメトリーにより評価した動脈血酸素飽和度にも影響を及ぼさなかった。高齢健康被験者と比較して、喘息又は慢性閉塞性肺疾患患者では、呼吸パラメータが変化しやすい素因や傾向はないと考えられた。また、高齢健康被験者にチカグレロルを投与しても、安静時又は運動時の呼吸機能に影響はないことが確認された。チカグレロルの曝露量と呼吸困難の発現に明らかな関連性は認められず、チカグレロルの血漿中濃度以外に、多くの因子が呼吸困難の発現に関与していると考えられた。

OFFSET 試験において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回を 6 週間投与したときの呼吸機能に対する影響を評価した。ベースライン時と 6 週間投与後の評価時点の間で、左室駆出率、スパイロメトリー値（FEV_1、FVC）、呼吸数、分時換気量、1 回呼吸拡散能力、及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）の呼吸機能パラメータに大きな変化は認められなかった。呼吸困難発現例でのサブグループ解析でも、これらのパラメータに大きな変化は認められなかった。チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC の平均値は、呼吸困難発現例と非発現例で類似していた。

これらの試験から、特に呼吸機能障害を起こしやすいと考えられる患者集団にチカグレロルを投与しても、呼吸機能に重大な変化は生じないことが確認された。安定期の冠動脈疾患患者にチカグレロルを投与しても、呼吸機能に影響はみられなかった。呼吸困難の発現率は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が、これに伴って呼吸機能に重大な違いはなかった。

PLATO 試験のデータを用いた母集団薬物動態／薬力学解析の結果、呼吸困難に関して、時間依存的な曝露量－作用関係が認められ、投与期間開始時点で最も顕著であった。しかし、チカグレロルの曝露量の差のみによると推定される呼吸困難の発現率の変化は、軽微で臨床的にそれほど重要でないと判断された（PLATO Exposure Response Report of Safety Endpoints－第 5 部 3.4.2 項を参照）。急性冠症候群患者における呼吸困難に関する詳細な考察については、臨床的安全性 2.7.4.2.6.1 項を参照のこと。

2.7.2.3.2.8.3 尿酸

チカグレロルの臨床開発プログラムにおいて、チカグレロル投与に関連して尿酸値増加が認められ、健康被験者では平均約 10%増加し、個別高値に大きなばらつきがみられた。コントロールされた条件下では、このような所見は認められず、また、尿酸値は食事、活動、水分補給、併用薬、アルコール摂取等、多くの因子の影響を受けることから、チカグレロル投与による真の増加の程度は不明であった。尿酸値が増加した原因として、アデノシンの赤血球への取り込みが阻害される結果、プリンヌクレオチドの負荷が増大し、その代謝が促進されて、代謝経路の最終生成物である尿酸が増加したこと、あるいは、腎臓の OAT1／OAT3 トランスポーターが阻害され、その結果として尿酸の腎クリアランスが減少したことが考えられる。ヒト赤血球において、チカグレロルはアデノシンの取り込みを IC_{50} 値 100 nmol/L で阻害したが、アデノシンの測定は技術的に困難であり、アデノシン分析用の信頼性の高い試料を採取することも難しい。また、末梢血濃度は大静脈血濃度を反映していない可能性がある。ヒトでの尿酸輸送に関与する主要トランスポーター（OAT1 及び OAT3）を発現するアフリカツメガエル卵母細胞、並びにヒト腎臓近位尿細管細胞からなる極性単層細胞膜を用いて、尿酸輸送に対するチカグレロルの影響を検討した。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX（100 µmol/L）の存在下では、OAT1 を発現する卵母細胞への ^{14}C-尿酸塩の取り込みが阻害されたが、チカグレロル又は不活性代謝物 AR-C133913XX の存在下では影響はみられなかった。OAT3 による ^{14}C-尿酸塩の取り込みは、3 種類の化合物のいずれによっても阻害された。

試験 D5130C00050 において、健康被験者に食事、活動、併用薬及び水分補給をコントロールした条件下でチカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与したとき、プラセボ投与に比べて血清尿酸値は平均約 10%増加したが、尿酸値が異常高値を示す被験者はなかった。このことから、チカグレロル投与により、個々の患者で血清尿酸値が臨床的に問題になる程度に増加する可能性は低いことが示唆された。血清尿酸値の増加は初回投与直後にみられたが、チカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度の減少とともに速やかに消失した。

尿酸に加えて、尿酸前駆物質であるキサンチンとヒポキサンチンも測定した。チカグレロルの定常状態において、血清キサンチン値及びヒポキサンチン値が増加し、プラセボ投与時に比べて高かったことから、この経路に何らかの変化が生じた可能性が示唆された。また、OAT1／OAT3 のようなトランスポーターが阻害されることにより、キサンチン及びヒポキサンチンに変化が生じたことも考えられる。

尿酸分画排泄率は僅か 4～7%であり、プラセボ投与と比較して、チカグレロル投与で大きな変化はみられなかったことから、尿酸の主要排泄経路に影響はないことが示された。したがって、排泄に対する OAT の機能が阻害されたとしても、アスピリン及び利尿薬等の薬剤で認められる高尿酸血症の悪化が生じる可能性は低い。ナトリウム分画排泄率及びクレアチニンクリアランスに変化がみられなかったことから、チカグレロルは腎機能に影響を及ぼさないことが示唆された。

結論として、チカグレロルを投与したときの平均血清尿酸値の増加は軽度かつ可逆的であり、臨床的に問題となる異常高値は認められなかった。血清尿酸値増加のメカニズムとして、OAT1／OAT3 トランスポーターに対するチカグレロルの影響による可能性があるが、尿酸が複雑にコントロールされていることを考えると、因果関係を結論づけることは難しい。

2.7.2.3.2.8.4 冠血流

非臨床試験成績から、チカグレロルは、$P2Y_{12}$ 受容体阻害以外の作用として、赤血球、内皮細胞及び心筋細胞等の細胞上に発現した平衡ヌクレオシドトランスポーター1（ENT1）を阻害して

細胞へのアデノシン取込みを抑制する可能性が示されている。この作用機序により、チカグレロルには、局所的に産生・放出されたアデノシンの半減期を延長する作用があると考えられる。アデノシンの心保護作用の一つは、強力な冠血管拡張である。チカグレロルは、イヌのモデルで、内因性及び添加したアデノシンによる冠血流増加をさらに増大させることが示されている（Van Giezen et al 2012）。心血管疾患患者において冠血流が増加することは、血流増加により心筋の虚血領域に栄養が補充される場合、有益である。

試験 D5130C00067 では、イヌの場合（Van Giezen et al 2012）と同様に、健康被験者においても、チカグレロルが臨床用量でアデノシンによる冠血流増加を増大させるかを検討し、チカグレロルがアデノシンに関連した作用機序を有するかを確認した。チカグレロルは、アデノシン用量－冠血流速度曲線下面積をプラセボに比べて顕著に増大させ、アデノシン用量－冠血流速度曲線を左に移動させた（Wittfeldt et al 2013）。非選択的アデノシン受容体アンタゴニストであるテオフィリンは、競合的アンタゴニスト作用から考えられるとおり、アデノシン用量－冠血流速度曲線を右に移動させ、その移動幅はチカグレロルとプラセボで同様であった（Wittfeldt et al 2013）。チカグレロルによるアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の増大は、アデノシンの用量 80 µg/kg/分で最も顕著であり、より高用量では顕著でなかった。アデノシンの高用量でチカグレロルによる顕著な冠血流速度増加の増強作用が認められなかったことは、アデノシンが用量依存的に冠血管を拡張させ、140 µg/kg/分でその効果はほぼ最大となり（Wilson et al 1990）、それ以上では頭打ちになるためと考えられる。

PLATO 試験では、冠動脈造影サブスタディが 2068 例で実施され、PCI による再灌流後の冠血流又は心筋灌流の測定においてチカグレロルとクロピドグレルで差はなかった。しかし、本試験では、虚血の持続時間及び薬剤投与から PCI までの間隔について統一していなかった。非臨床試験成績（Van Giezen et al 2012）及び試験 D5130C00067 の結果から、チカグレロルはアデノシンの存在下でのみ、血流増加を増大させる作用を有することが示されており、虚血の改善によってアデノシン濃度が低い又はアデノシンが存在しない場合では、PCI による再灌流後の血流増加は期待できないと考えられる。

以上から、チカグレロルはアデノシンを介する機序により冠血流を増加させる作用を有する可能性が示唆され、この作用機序により、PLATO 試験で認められたチカグレロルの臨床プロファイルを部分的に明らかにできると考えられる。

2.7.2.3.2.9 チカグレロルの血小板凝集阻害作用に対する内因性要因の影響

2.7.2.3.2.9.1 年齢及び性別

試験 D5130C00014 において、健康被験者にチカグレロルを単回経口投与したときの IPA に対する年齢と性別の影響を評価した。チカグレロルの C_{max} 及び AUC は男性に比べて女性でそれぞれ約 52%及び 37%高く、また、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC ともに女性の方が約 50%高かった。非高齢者と比べて、65 歳以上の高齢者ではチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は高く、チカグレロルの C_{max} 及び AUC はともに約 60%、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はともに約 50%高かった。海外後期第Ⅱ相試験及び PLATO 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析においても、女性での AR-C124910XX の曝露量は相対的に高かった。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量に性別及び年齢別で違いが認められたにもかかわらず、IPA は男女間及び非高齢者と高齢者の間で類似していた。性別及び年齢に関係なく、投与後の早い時点で血小板凝集阻害が認められ、いずれのサブグループにおいても投与後 4 時間までに 90%を超える平均 IPA（最終凝集率を測定）を示した。この結果は、年齢及び性別での曝露量－作用

関係の解析からも確認でき、チカグレロルの E_{max} 推定値は女性で約 89～95%、男性で 98～100%であった。

2.7.2.3.2.9.2 人種

試験 D5130C05267 及び試験 D5130C05266 において、チカグレロルの体内動態とその ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）への影響について、日本人健康被験者と白人健康被験者とで比較した。日本人健康被験者におけるチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量（C_{max} 及び AUC）は白人健康被験者に比べて約 40%高かった。体重で補正した場合でも、曝露量は日本人健康被験者の方が約 20%高かった。両試験において、E_{max} 推定値は 90%を超えており、日本人と白人健康被験者間で統計学的有意差は認められなかった。白人健康被験者における EC_{50} 値は 2 試験の間で約 2 倍の違いがあったが、表 9に示した日本人健康被験者の値と大きく異ならなかった。EC_{50} 推定値はチカグレロルの C_{max} はもちろん、C_{min} よりもはるかに低く、反復投与試験で検討した用量において、チカグレロルは血小板凝集をほぼ完全に阻害し、その作用は 1 日 2 回投与の 1 投与間隔の間、維持されていたことが示された。日本人健康被験者においてチカグレロル曝露量が高い割には IPA がそれほど高くなかった原因としては、両人種で検討した用量範囲で、チカグレロルの血漿中濃度が濃度－作用曲線の頭打ちに近いレベルにあったことに起因する。

チカグレロルの血漿中濃度と IPA の関係が日本人と白人健康被験者で類似していることから、IPA が濃度－作用曲線の頭打ちになるレベルに達していない場合は、日本人で曝露量が約 40%高いことにより IPA_{max} が若干高くなる可能性が考えられる。試験 D5130C05267 では、チカグレロルを 100 mg 単回投与したときの平均 IPA_{max} は、日本人健康被験者で 99%、白人健康被験者で 87%と、人種間で統計学的に有意な差が認められた（差 12%、90%CI：5.8～18.1）が、チカグレロルを 300 mg 投与したときの平均 IPA_{max} は両人種ともにほぼ 100%であった。チカグレロル 100 mg（市販用製剤の 90 mg に相当）を 1 日 2 回投与したとき、日本人健康被験者では IPA は頭打ちになるレベルに達し、白人被験者では頭打ちになるレベルに近かったことから、日本人健康被験者で曝露量が約 40%高かったことは、白人健康被験者に比べて IPA に重要な影響を与えるものではないと考えられる。

2.7.2.3.2.9.3 腎障害

試験 D5130C00015 において、腎機能の正常な被験者と比べて、重度腎障害者では、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は約 20%低く、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の AUC は約 17%高かった。最終凝集率及び最大凝集率を測定した IPA_{max}、$AUEC_{0\text{-}24}$ 及び $AUEC_{0\text{-}72}$ の平均値は、重度腎障害者と被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者とで同程度であったが、重度腎障害者では個々の被験者で反応に大きなばらつきがみられた。チカグレロルと AR-C124910XX の血漿中濃度の総和と IPA（最終凝集率及び最大凝集率を測定）の関係における E_{max} 及び EC_{50} の推定値は重度腎障害者と被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者とでほぼ同じであった（表 9）。腎障害はチカグレロルの IPA における E_{max} 及び EC_{50} にほとんど影響しないと考えられた。

2.7.2.3.2.9.4 肝障害

試験 D5130C00016 において、軽度肝障害者におけるチカグレロルの C_{max} 及び AUC の平均値は、被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者と比べてそれぞれ 12%及び 37%高かったが、IPA は同程度であった。肝障害者における血漿中濃度－IPA の関係は健康被験者と類似していた。

最終凝集率及び最大凝集率を測定した IPA_{max}、$AUEC_{0-12}$ 及び $AUEC_{0-72}$ の平均値は、軽度肝障害者と被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者との間で統計学的有意差は認められなかった。チカグレロルと AR-C124910XX の血漿中濃度の総和と IPA（最終凝集率及び最大凝集率を測定）の関係における E_{max} 推定値は、軽度肝障害者と被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者とで大きな違いはなかった（表 9）。試験 D5130C00016 における健康被験者の IPA_{max} は先行して行われた試験に比べて僅かに低かったが、本試験ではチカグレロル 90 mg の単回投与であったためと思われる。これら試験成績から、血小板凝集がほぼ完全に阻害されるには、PLATO 試験で使用した初回負荷量 180 mg が必要であり、軽度肝障害はチカグレロルの IPA_{max} にほとんど影響しないと考えられた。

表 9　チカグレロル（及び AR-C124910XX）の血漿中濃度－IPA の関係における E_{max}（%）及び EC_{50}（ng/mL）

対象被験者	チカグレロル		AR-C124910XX	
	E_{max}（95%信頼区間）	EC_{50}（95%信頼区間）	E_{max}（95%信頼区間）	EC_{50}（95%信頼区間）
非高齢男性 [a]	100.5 (94.0-107.0)	25.9 (20.2-31.7)	99.4 (92.7-106.2)	12.2 (9.8 -14.6)
非高齢女性 [a]	95.0 (84.3-105.6)	42.9 (25.9-60.0)	107.2 (83.4-131.1)	30.9 (10.4-51.4)
高齢男性 [a]	97.8 (89.2-106.4)	93.3 (70.0-116.6)	99.8 (88.9-110.7)	39.9 (29.5-50.4)
高齢女性 [a]	89.3 (81.3-97.3)	92.8 (65.6-120.1)	99.0 (83.3-114.6)	62.7 (37.2-88.2)
日本人被験者 [b]	97.8 (95.7-100.0)	21.8 (19.5-24.2)	98.9 (96.4-101.3)	27.1 (24.5-29.8)
肝障害者 [c]	83.30 (75.26-91.35)	46.85 (33.19-60.51)	86.07 (74.85-97.29)	26.45 (17.53-35.37)
健康被験者 [c]	72.41 (63.71-81.11)	35.83 (22.52-49.13)	80.48 (65.67-95.28)	22.32 (12.13-32.51)
腎障害者 [d]	86.11 (72.21-100.02)	22.67 (6.37-38.98)	103.38 (71.62-135.14)	37.88 (0.00-77.88)
健康被験者 [d]	90.94 (83.59-98.30)	33.98 (22.41-45.55)	91.88 (83.63-100.13)	17.78 (12.02-23.55)

EC_{50}＝50%有効濃度、E_{max}＝最大効果

[a] 試験 D5130C00014

[b] 試験 D5130C05267

[c] 試験 D5130C00016

[d] 試験 D5130C00015

試験 D5130C00014 の治験総括報告書 表 11.2.8.4、D5130C05267 の治験総括報告書 表 11.2.1.37、試験 D5130C00016 の治験総括報告書 表 11.2.10 及び試験 D5130C00015 の治験総括報告書 表 11.2.9.1 から引用

2.7.2.3.2.10 チカグレロルの血小板凝集阻害作用に対する外因性要因の影響

2.7.2.3.2.10.1 アスピリン

試験 D5130C00005 では、チカグレロル 50 及び 200 mg を 1 日 2 回投与したときのチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態はアスピリン 300 mg 1 日 1 回併用投与によって変化しなかった。チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与では、定常状態でほぼ完全な ADP 誘発血小板凝集阻害が 1 投与間隔内を通して認められた（投与後 12 時間まで 95%超の IPA を維持）が、50 mg 1 日 2 回投与での血小板凝集阻害は不完全（最低値約 70%及び最高値 90%）であった。チカグレロルの ADP 誘発 IPA をアスピリンの併用及び非併用で比較した結果、チカグレロル投与による高い ADP 誘発 IPA はアスピリンの併用投与に影響されないことが示された。同様の結果は試験 D5130C05261 でも得られており、チカグレロルとアスピリンの併用投与はクロピドグレルとアスピリンの併用投与に比べて統計学的に有意に高い ADP 誘発 IPA を示した。

2.7.2.3.2.10.2 エノキサパリン及びヘパリン

試験 D5130C00006 及び試験 D5130C00007 において、チカグレロルと未分画ヘパリン又はエノキサパリン（低分子量ヘパリン）との薬力学的相互作用の可能性について検討した。

チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態はヘパリン併用投与による影響を受けなかった（試験 D5130C00006）。チカグレロルは aPPT 及び ACT で評価したヘパリンの薬理作用に影響を及ぼさなかった。ヘパリンをチカグレロルと併用投与したとき、最終凝集率を測定した IPA_{max} 及び $AUEC_{2\text{-}12}$ はそれぞれ 4.0%及び 7.3%減少し、最大凝集率を測定した IPA_{max} は 4.0%減少した。IPA 測定時におけるヘパリン誘発の血小板活性化のため、相互作用の影響が小さくなったものと考えられる。この僅かな IPA の違いは臨床的に重要ではないと考えられた。チカグレロルと AR-C124910XX の血漿中濃度の総和に対する E_{max} 及び EC_{50} の推定値は、チカグレロルとヘパリンを併用投与したときとチカグレロルを単独投与したときで大きく異ならなかった。これら試験成績から、チカグレロルをヘパリンと併用投与してもヘパリンの薬理作用に影響はなく、IPA の僅かな違いは臨床的に重要ではないと考えられた。

チカグレロルとエノキサパリンの単回併用投与はチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に影響を及ぼさなかった（試験 D5130C00007）。チカグレロルは、第 Xa 因子濃度により評価したエノキサパリンの薬理作用に影響を及ぼさなかった。チカグレロルと AR-C124910XX の血漿中濃度の総和と IPA（最終凝集率及び最大凝集率を測定）の関係における E_{max} 及び EC_{50} の推定値は、チカグレロル単独投与及びチカグレロルとエノキサパリンの併用投与で同程度であり、エノキサパリンはチカグレロルの薬力学的作用（IPA の E_{max} 及び EC_{50}）に影響しないことが示された。

2.7.2.3.2.10.3 リファンピシン

リファンピシンは CYP3A を誘導することが知られており、CYP3A が代謝に関与する薬物と併用した場合、その薬物の消失を加速させる可能性がある。チカグレロルは主に CYP3A4 を介して代謝されるため、リファンピシンのような誘導薬は活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度を高める可能性がある。試験 D5130C00039 では、チカグレロル単回経口投与後の体内動態及び薬力学に及ぼすリファンピシン併用投与の影響を検討した。

チカグレロルをリファンピシンと併用投与したとき、チカグレロルの C_{max} は 73%、AUC は 86%減少し、AR-C124910XX の C_{max} は変化しなかったが、AUC は 46%減少した。これにより親

化合物に対する代謝物の AUC 比は約 0.54 から 2.1 に変化した。この結果は、AR-C124910XX が生成律速な代謝物であること、すなわち、みかけの終末相半減期は主にチカグレロルの消失速度に依存していることを示唆している。チカグレロルとリファンピシンの併用投与により、IPA_{max} 及び $AUEC_{0-12}$ は変化しなかったが、$AUEC_{0-24}$ は 27.3%減少した。チカグレロルと AR-C124910XX の血漿中濃度の総和と IPA（最終凝集率を測定）の関係における E_{max} 及び EC_{50} の推定値は、チカグレロル単独投与ではそれぞれ 92.5%及び 39.4 ng/mL、チカグレロルとリファンピシンの併用投与ではそれぞれ 97.1%及び 29.9 ng/mL と、同程度であった。これらの結果から、チカグレロルとリファンピシンとの併用投与はチカグレロルの薬力学的作用（IPA の E_{max} 及び EC_{50}）に影響しないことが示唆された。誘導薬の併用投与により、チカグレロルと AR-C124910XX の血漿中濃度の総和は減少するため、IPA（最終凝集率を測定）が低くなる可能性がある。チカグレロルの血漿中濃度に影響を及ぼす多くの CYP3A 誘導薬（場合によって、阻害剤）との併用投与は、チカグレロル及び／又は AR-C124910XX の血漿中濃度に対する IPA のシグモイド曲線に沿って IPA の反応性を移動させるだけで、チカグレロル投与での IPA の E_{max} や EC_{50} には影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.2.3.3 安全性及び忍容性

チカグレロルは、用量 900 mg までの単回投与、また、用量 600 mg/日までの反復投与において、良好な忍容性を示した。チカグレロルの単回投与で検討した最高用量は 1260 mg であり、この用量で胃腸に対する有害な作用が認められ忍容性に限界が生じた。さらに、1260 mg 投与の被験者 1 例で呼吸困難、他の被験者 1 例で長時間の洞停止が重篤な有害事象として報告された。これら症例については、以下で詳述する。1260 mg 投与で認められた有害事象をもとに、チカグレロルの最大耐用量は 900 mg と判断された。チカグレロルの第 I 相試験で実施した一般的な安全性評価には、有害事象、身体検査、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、心電図、及びバイタルサインの評価が含まれていた。第 I 相試験において、死亡例の報告はなく、試験中止に至った有害事象も少数であった。なお、日本人健康被験者においては、チカグレロルは用量 600 mg/日までの単回投与（試験 D5130C05266）及び反復投与（試験 D5130C05267）で良好な忍容性が認められており、死亡例及び重篤な有害事象の報告はなかった。

臨床薬理試験の安全性データは統合しなかった。チカグレロルの臨床開発プログラムの初期に報告された有害事象のうち、健康被験者を対象にチカグレロルを 3 日以上投与した各臨床薬理試験において発現率が 2%以上であったものは、頭痛、傾眠、浮動性めまい、鼻出血、悪心、腹痛、背部痛、呼吸困難、斑状出血、嗜眠、咽喉頭痛、霧視、体位性めまい、頻尿及び内出血発生の増加傾向であった。浮動性めまいは、頻回の採血及び出血時間検査によるものであった。

第 I 相試験で 2 件の重篤な有害事象が発現した。1 件は、試験 D5130C00024 で認められた感染性病因によると考えられる慢性縦隔炎であり、治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。他の 1 件は、試験 D5130C00049 において、チカグレロル 1260 mg を投与した健康被験者で発現した失神を伴う洞停止、高度房室ブロック及び心室補充律動であり、医学的に重要で治験薬との関連性あり判断された。被験者は後遺症なしに回復した。さらに、QT 評価試験（試験 D5130C00037）では、チカグレロル 900 mg 投与を受けた健康被験者 1 例において、投与後 1～2 時間及び約 70 時間の時点で、テレメトリー心電図上で無症候性房室ブロックが認められた。この房室伝導障害は健康被験者の生理学的変動内ではないと考えられたが、明確に病的であるとは考えられなかった。この所見は、チカグレロルの血漿中濃度が低い時点で再出現したことから、生理学的変動であり、治験薬と関連するものではないと考えられた。

2.7.2.4　特殊な試験

これまでに記載した試験以外に実施した特殊な試験はない。

2.7.2.5　臨床薬理試験　付録

ブリリンタ®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

表目次

表 1　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ 3
表 2　チカグレロルに関する内因性及び外因性要因の影響試験における薬物動態パラメータの統計解析結果 37

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
5266（米国）	日本人及び白人健康被験者を対象とした単回漸増傾向投与（安全性及び忍容性）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設試験 チカグレロル 50、100、200、300、400 又は 600 mg 単回投与	20（20/0）日本人被験者 36 歳（24～45 歳） 20（20/0）白人被験者 29 歳（21～44 歳）	日本人 50 mg					93.2 (6.9)	-
				（チカグレロル）	208 (52)	3.0 (2.0～8.0)	1616 (47)	7.9 (2.3)		
				（AR-C124910XX）	61 (31)	4.0 (3.0～8.0)	660 (25)	8.5 (1.6)		
				白人 50 mg					82.7 (19.2)	-
				（チカグレロル）	187 (40)	3.0 (2.0～4.0)	1490 (42)	8.0 (1.7)		
				（AR-C124910XX）	45 (27)	3.0 (2.0～6.0)	538 (15)	9.5 (1.9)		
				日本人 100 mg					98.5 (1.6)	-
				（チカグレロル）	528 (16)	2.5 (1.0～4.0)	3739 (13)	10.0 (5.1)		
				（AR-C124910XX）	181 (21)	4.0 (2.0～4.0)	1775 (19)	8.9 (1.8)		
				白人 100 mg					96.7 (6.9)	-
				（チカグレロル）	443 (45)	2.0 (1.0～2.0)	3085 (45)	11.9 (5.6)		
				（AR-C124910XX）	139 (28)	2.5 (2.0～4.0)	1324 (26)	7.6 (0.9)		
				日本人 200 mg					96.6 (9.0)	-
				（チカグレロル）	1260 (21)	3.0 (1.0～4.0)	8706 (35)	8.5 (1.7)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				（AR-C124910XX）	399 (8)	4.0 (2.0～6.0)	4019 (26)	7.6 (0.9)		
				白人 200 mg					95.3 (9.0)	-
				（チカグレロル）	1143 (46)	2.0 (1.0～4.0)	7826 (44)	8.7 (1.7)		
				（AR-C124910XX）	308 (31)	3.0 (3.0～4.0)	3139 (18)	8.9 (1.5)		
				日本人 300 mg					100 (0.0)	-
				（チカグレロル）	1961 (39)	2.1 (2.0～4.0)	14144 (29)	8.8 (0.4)		
				（AR-C124910XX）	586 (34)	3.1 (2.0～4.0)	6402 (29)	9.3 (1.8)		
				白人 300 mg					99.5 (1.4)	-
				（チカグレロル）	1645 (37)	2.5 (1.0～3.0)	11809 (39)	11.4 (3.5)		
				（AR-C124910XX）	499 (14)	3.0 (2.0～4.0)	4985 (18)	12.4 (5.0)		
				日本人 400 mg					100.0 (0.0)	-
				（チカグレロル）	2729 (36)	4.0 (1.0～4.0)	18989 (34)	9.3 (0.8)		
				（AR-C124910XX）	715 (38)	4.0 (2.0～6.0)	8187 (33)	9.2 (1.4)		
				白人 400 mg					99.1 (2.4)	-
				（チカグレロル）	3029 (27)	2.0 (1.0～4.0)	21169 (40)	8.9 (1.3)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b]				薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				（AR-C124910XX）	746 (21)	2.0 (2.0～4.0)	7946 (19)	10.1 (1.9)		
				日本人 600 mg					100.0 (0.0)	-
				（チカグレロル）	4348 (33)	2.1 (1.0～4.0)	33218 (17)	9.1 (0.9)		
				（AR-C124910XX）	1269 (26)	3.0 (2.0～4.0)	15116 (29)	9.7 (1.1)		
				白人 600 mg					100.0 (0.0)	-
				（チカグレロル）	3041 (32)	2.0 (1.0～4.0)	25864 (35)	9.7 (1.7)		
				（AR-C124910XX）	807 (23)	4.0 (2.0～4.0)	10195 (25)	10.8 (1.7)		
5267（日本及び米国）	日本人及び白人健康被験者を対象とした反復漸増傾向投与（安全性及び忍容性）	単盲検、無作為化、プラセボ対照試験 チカグレロル即放錠 100 又は 300 mg、8 日間	36 (36/0) 日本人被験者 22 歳（20～28 歳） 36 (36/0) 白人被験者 28 歳（20～44 歳）	日本人 100 mg						
				初日					98.9 (2.6)	1820.6 (344.4)
				10 日目					99.1 (2.6)	1157.1 (59.5)
				（チカグレロル）	667.3 (38)	3.0 (1～6)	4007.2 (37)	9.5 (25)		
				（AR-C124910XX）	335.2 (25)	3.0 (2～6)	2511.1 (22)	9.6 (19)		
				白人 100 mg						
				初日					86.9 (13.8)	1338.4 (302.4)
				10 日目					84.8 (12.3)	940.4 (136.3)

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢 （平均及び範囲）	投与群 （測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	 t_{max} (h)	 AUC (ng·h/mL)	 $t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	 AUEC (%·h)
				（チカグレロル）	450.7 (42)	3.0 (1～6)	2854.0 (40)	11.3 (31)		
				（AR-C124910XX）	203.6 (29)	3.0 (2～6)	1702.3 (26)	1.9 (38)		
				日本人 300 mg						
				初日					99.5 (1.9)	2070.5 (191.2)
				10 日目					100.0 (0.0)	1183.1 (23.8)
				（チカグレロル）	2275 (35)	3.0 (1～4)	13723 (33)	11.0 (19)		
				（AR-C124910XX）	1120 (26)	3.0 (2～4)	8667.9 (26)	12.1 (23)		
				白人 300 mg						
				初日					97.7 (6.6)	1904.7 (284.7)
				10 日目					97.4 (5.4)	1143.0 (92.8)
				（チカグレロル）	1629 (34)	2.5 (2～4)	10334 (41)	15.4 (29)		
				（AR-C124910XX）	783.8 (24)	3.0 (2～4)	6335.8 (23)	18.7 (37)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0001[c]（日本）	市販用製剤を使用した日本人のチカグレロル体内動態	単施設、非盲検、第Ⅰ相試験 チカグレロル 90 mg 単回投与	12（12/0） 日本人健康男性被験者 26.7 歳（20 ～ 35 歳）	（チカグレロル）	703 (26.2)	2.00 (1.00～4.00)	3720 (29.8)	8.65 (24.0)	薬力学パラメータを評価せず	
				（AR-C124910XX）	263 (20.2)	2.50 (1.50～4.00)	2290 (20.1)	10.01 (30.0)		
5169（英国）	単回漸増投与試験（安全性及び忍容性）	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、群間比較試験 チカグレロル経口懸濁液 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30、30(2) 又は 100 mg 単回投与	25（21/4） 健康被験者 32 歳（19 ～ 51 歳）	チカグレロル 1.0 mg	5 (25)	1.25 (1.0～3.0)	25 (-)	3.7 (54)	薬力学パラメータを評価せず	
				チカグレロル 3.0 mg	14 (38)	1.75 (1.0～2.0)	108 (20)	6.2 (18)		
				チカグレロル 10 mg	35 (37)	2.00 (1.5～3.0)	311 (29)	7.6 (13)		
				チカグレロル 30 mg	136 (16)	1.50 (1.0～3.0)	1018 (31)	8.3 (26)		
				チカグレロル 30 mg (2)	145 (25)	1.50 (1.5～2.0)	1073 (44)	6.9 (25)		
				チカグレロル 100 mg	489 (34)	1.50 (1.0～4.0)	3485 (21)	8.3 (15)		
5171（英国）	単回漸増投与試験（安全性及び忍容性）	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、群間比較試験 チカグレロル経口懸濁液 100、200、300、400 及び 500 或いは 30 mg 単回投与	13（12/1） 健康被験者 39 歳（24 ～ 55 歳）	チカグレロル 30 mg	158 (20.5)	1.50 (1.00～2.00)	995 (14.3)	7.71 (13.1)	薬力学パラメータを評価せず	
				（AR-C124910XX）	40.4 (31.7)	2.00 (1.03～3.00)	365 (26.1)	9.18 (22.5)		
				チカグレロル 100 mg	565 (28.9)	1.50 (1.00～4.10)	3612 (20.4)	7.19 (18.9)		
				（AR-C124910XX）	160 (27.2)	3.00 (1.50～4.10)	1407 (27.9)	8.48 (19.9)		
				チカグレロル 200 mg	1237 (32.2)	1.49 (1.00～3.00)	7960 (25.7)	8.02 (14.1)		
				（AR-C124910XX）	348 (34.9)	1.50 (1.50～3.00)	3474 (44.8)	9.92 (17.7)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				チカグレロル 300 mg	1721 (18.1)	1.50 (1.00～3.05)	12849 (22.6)	7.51 (14.0)		
				（AR-C124910XX）	443 (32.2)	2.49 (1.50～4.00)	4484 (25.4)	8.43 (17.3)		
				チカグレロル 400 mg	2653 (21.0)	1.50 (1.00～2.00)	18062 (23.7)	7.82 (13.2)		
				（AR-C124910XX）	700 (21.8)	1.97 (1.47～3.00)	6333 (32.3)	8.68 (15.1)		
0049（米国）	単回漸増投与試験（安全性及び忍容性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設試験 チカグレロル 900、1260 及び 1620 mg	16（10/6）健康被験者 28 歳　（19～41 歳）	チカグレロル 900 mg					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	5153 (42)	1.25 (1.0～4.0)	39153 (38)	12.4 (16)		
				（AR-C124910XX）	1407 (23)	3.00 (1.50～4.0)	18412 (28)	11.1 (11)		
				チカグレロル 1260 mg						
				（チカグレロル）	5799 (24)	2.76 (1.0～6.0)	56256 (34)	17.0 (39)		
				（AR-C124910XX）	1585 (30)	4.00 (2.0～6.0)	25976 (11)	16.7 (10)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
5239 (フランス)	反復漸増投与試験（安全性及び忍容性）	単施設、単盲検、プラセボ対照、並行群間、無作為化試験 チカグレロル 50、100、200 及び 300 mg bd、16 日間 400 及び 600 mg od、20 日間 クロピドグレル 300 mg 初回負荷量及び 75 mg od、14 日間	48（43/5） 健康被験者 34 歳（20～64 歳）	チカグレロル 50 mg od 初日					80 (10～100)[d]	-
				（チカグレロル）	219 (60)	2.0 (1.5～6.0)	1531 (40)	6.9 (16)		
				（AR-C124910XX）	57 (65)	4.0 (2.0～8.0)	542 (52)	9.4 (20)		
				チカグレロル 50 mg od 5 日目					94 (85～100)[d]	-
				（チカグレロル）	222 (33)	3.0 (2.0～4 0)	1877 (34)	7.7 (27)		
				（AR-C124910XX）	71 (40)	3.0 (3.0～6.0)	744 (40)	10.6 (36)		
				チカグレロル 100 mg od 5 日目					99 (93～100)[d]	-
				（チカグレロル）	557 (50)	3.0 (1.5～4.0)	4295 (43)	7.8 (22)		
				（AR-C124910XX）	171 (50)	4.0 (2.0～4.0)	1880 (42)	11.3 (20)		
				チカグレロル 200 mg od 初日					95 (81～100)[d]	-
				（チカグレロル）	785 (27)	2.0 (1.5～4.0)	4970 (29)	6.2 (12)		
				（AR-C124910XX）	215 (36)	3.0 (1.5～4.0)	1671 (40)	8.0 (20)		
				チカグレロル 200 mg od 5 日目					99 (97～100)[d]	-
				（チカグレロル）	1030 (42)	2.0 (1.5～4.0)	7884 (48)	8.2 (28)		
				（AR-C124910XX）	293 (45)	3.0 (2.0～4.1)	3053 (48)	12.5 (46)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				チカグレロル 300 mg od 5 日目					100 (99～100)[d]	-
				（チカグレロル）	1354 (23)	1.5 (1.5～2.0)	10611 (32)	7.8 (26)		
				（AR-C124910XX）	362 (31)	2.0 (1.5～3.0)	3941 (26)	9.9 (8)		
				チカグレロル 400 mg od 5 日目					97 (90～100)[d]	-
				（チカグレロル）	1862 (12)	1.5 (1.0～2.0)	14963 (26)	8.6 (35)		
				（AR-C124910XX）	508 (15)	2.0 (2.0～3.0)	5577 (31)	12.3 (39)		
				チカグレロル 600 mg od 5 日目					99 (95～100)[d]	-
				（チカグレロル）	2958 (33)	1.8 (1.0～3.0)	24088 (33)	13.1 (23)		
				（AR-C124910XX）	791 (30)	2.5 (1.5～3.0)	8962 (34)	16.6 (19)		
				チカグレロル 50 mg bd 初日					92 (55～100)[d]	-
				（チカグレロル）	172 (38)	2.0 (1.5～4.0)	942 (37)	6.6 (33)		
				（AR-C124910XX）	55 (39)	2.5 (2.0～4.0)	336 (35)	6.4 (37)		
				チカグレロル 50 mg bd 5 日目					95 (62～100)[d]	-
				（チカグレロル）	251 (34)	3.0 (1.0～4.0)	1682 (35)	6.7 (28)		
				（AR-C124910XX）	81 (28)	3.0 (1.5～6.0)	639 (29)	7.5 (25)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				チカグレロル 100 mg bd 5 日目					97 (72～100)[d]	-
				（チカグレロル）	626 (46)	2.0 (1.0～6.0)	4108 (43)	6.7 (45)		
				（AR-C124910XX）	219 (49)	3.0 (1.5～6.0)	1701 (47)	9.2 (95)		
				チカグレロル 200 mg bd 5 日目					98 (85～100)[d]	-
				（チカグレロル）	1440 (27)	2.0 (1.5～4.0)	9436 (30)	9.1 (62)		
				（AR-C124910XX）	462 (48)	3.0 (1.5～6.0)	3693 (49)	12.4 (54)		
				チカグレロル 300 mg bd 5 日目					100 (100～100)[d]	
				（チカグレロル）	1936 (69)	3.0 (2.0～4.0)	14203 (54)	8.6 (37)		-
				（AR-C124910XX）	592 (42)	3.0 (2.0～4.0)	5111 (31)	10.7 (49)		
0013（英国）	ADME 試験	非盲検、単施設、非無作為化試験 ^{14}C-チカグレロル 200 mg 単回投与	6（6/0）健康被験者 46 歳（41～54 歳）	^{14}C- チカグレロル					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	923 (35.6)	1.5 (1.0～3.0)	6675 (44.7)	8.2 (24.9)		
				（AR-C124910XX）	264 (22.0)	3.0 (2.0～3.0)	2538 (28.4)	10.86 (37.4)		
				（血漿中総放射能）	1534 (21.0)	2.5 (2.0～3.0)	11042 (35.4)	5.4 (60.9)		
				（全血中総放射能）	1129 (17.0)	3.0 (2.0～4.0)	7132 (18.1)	4.2 (40.7)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0014 (フランス)	チカグレロルの体内動態に及ぼす年齢及び性別の影響	非盲検、非無作為化、単施設、並行群間試験 チカグレロル 200 mg 単回投与	非高齢男性 10 例 29 歳（22 ～ 43 歳） 非高齢女性 10 例 40 歳（29 ～ 45 歳） 高齢男性 10 例 68 歳（65 ～ 73 歳） 高齢女性 10 例 70 歳（66 ～ 75 歳）	非高齢男性						-
				4 時間後					99.5 (1.1)	
				8 時間後					98.4 (4.3)	
				（チカグレロル）	671.5 (43.7)	3.0 (2.0～4.0)	5752.6 (42.1)	11.8 (8.8)		
				（AR-C124910XX）	232.7 (34.5)	3.0 (2.0～4.0)	2831.2 (24.9)	9.9 (21.0)		
				非高齢女性						-
				4 時間後					97.3 (5.2)	
				8 時間後					97.4 (6.3)	
				（チカグレロル）	1079.5 (31.0)	3.0 (1.0～6.0)	8818.9 (31.3)	13.6 (24.5)		
				（AR-C124910XX）	372.0 (26.7)	3.0 (2.0～6.0)	4520.5 (25.2)	12.0 (27.3)		
				高齢男性						-
				4 時間後					94.7 (5.0)	
				8 時間後					95.3 (7.1)	
				（チカグレロル）	1160.4 (48.1)	2.5 (2.0～4.0)	9752.0 (55.8)	11.6 (17.6)		
				（AR-C124910XX）	382.6 (27.7)	3.0 (2.0～4.0)	4296.3 (27.8)	10.8 (26.3)		
				高齢女性						-
				4 時間後					92.9 (6.3)	

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				8 時間後					93.0 (9.6)	
				（チカグレロル）	1666.1 (31.9)	3.0 (1.0～6.0)	11965.0 (34.4)	15.2 (13.8)		
				（AR-C124910XX）	582.6 (24.1)	3.5 (2.0～6.0)	6501.0 (19.2)	14.3 (20.4)		
0054 （中国）	中国人健康被験者を対象としたチカグレロルの体内動態及び代謝の検討	2 投与群、非盲検、単施設、用量漸増単回反復投与試験 チカグレロル 90 及び 180 mg, 8 日間	90 mg 群：12（8/4）中国人健康被験者 31 歳（24 ～ 44 歳） 180 mg 群：14（11/3）中国人健康被験者 28 歳（21 ～ 33 歳）	チカグレロル 90 mg					薬力学パラメータを評価せず	
				初日						
				（チカグレロル）	602.0 (32.28)	2.00 (1.00～4.00)	3855.059 (30.81)	10.943 (36.43)		
				（AR-C124910XX）	182.6 (24.62)	2.50 (1.00～4.00)	1796.558 (24.83)	9.512 (28.58)		
				10 日目						
				（チカグレロル）	915.3 (31.77)	2.00 (1.00～4.00)	7168.381 (35.03)	13.179 (43.30)		
				（AR-C124910XX）	310.6 (25.00)	3.00 (1.00～4.00)	3510.909 (30.70)	10.102 (31.64)		
				チカグレロル 180 mg						
				初日						
				（チカグレロル）	1197.8 (29.82)	2.00 (1.00～4.00)	7737.978 (32.58)	11.660 (28.12)		
				（AR-C124910XX）	344.7 (24.63)	2.00 (2.00～4.00)	2996.811 (24.67)	9.118 (14.55)		
				10 日目						
				（チカグレロル）	1972.6 (27.39)	2.00 (0.83～4.00)	18034.782 (45.59)	14.879 (17.61)		
				（AR-C124910XX）	509.0 (19.57)	3.00 (1.83～4.00)	6471.340 (29.07)	11.896 (25.33)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0015（米国）	重度腎障害者におけるチカグレロルの体内動態	非無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同試験	10（6/4） 健康被験者. 63.2 歳（33～72歳）	健康被験者						
				0～24 時間						1915.9 (241.8)
				0～72 時間						3467.3 (888.7)
		チカグレロル 180 mg、空腹時投与	10（6/4） 腎障害者 66.9 歳（41～80歳）	（チカグレロル）	1341.6 (36.22)	2.00 (1.00～4.00)	9584.159 (34.52)	18.005 (33.52)	93.4 (9.2)	
				（AR-C124910XX）	336.5 (35.04)	3.00 (2.00～4.00)	3474.141 (30.16)	14.925 (28.43)		
				腎障害者						
				0～24 時間						1633.3 (665.8)
				0～72 時間						3499.5 (2136.6)
				（チカグレロル）	1093.9 (63.13)	2.00 (2.00～4.05)	7638.626 (74.07)	13.631 (31.81)	89.7 (11.9)	
				（AR-C124910XX）	356.2 (36.57)	3.00 (2.00～4.00)	4104.602 (64.45)	12.564 (23.90)		
0016（米国）	肝障害者におけるチカグレロルの体内動態	非無作為化、非盲検、並行群間、単施設試験	10（4/6） 健康被験者. 58 歳（43～78歳）	健康被験者						
				0～12 時間						697.5 (187.6)
				0～72 時間						1718.4 (429.5)
		チカグレロル 180 mg、空腹時投与	10（4/6） 肝障害者 57 歳（41～75歳）	（チカグレロル）	580.7 (32.1)	2.00 (1.00～3.00)	3689.63 (41.1)	12.12 (36.8)	75.3 (15.7)	
				（AR-C124910XX）	159.0 (21.4)	2.00 (2.00～3.00)	1303.8 (18.44)	9.856 (20.6)		
				肝障害者						
				0～12 時間						785.1 (89.5)

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢 （平均及び範囲）	投与群 （測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b]				薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				0～72 時間						2440.7 (1144.9)
				（チカグレロル）	651.4 (55.1)	2.00 (1.00～4.00)	4964.20 (64.53)	15.19 (86.4)	80.9 (6.8)	
				（AR-C124910XX）	186.2 (38.0)	2.00 (2.00～4.00)	2164.8 (51.56)	15.35 (75.5)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0028（米国）	高齢者の呼吸機能に対する影響	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー、単施設試験 チカグレロル初回負荷量 450 mg の後、180 mg bd（4 日間）又は、プラセボ	12（6/6）健康被験者男女 63 歳（55 ～ 74 歳）	チカグレロル 450 mg 初日					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	2932.8 (42.4)	2.0 (2.0～3.0)	14951.2 (28.7)	-		
				（AR-C124910XX）	993.2 (55.6)	2.5 (2.0～4.0)	6567.1 (44.3)	-		
				チカグレロル 180 mg bd 4 日目						
				（チカグレロル）	1688.2 (33.3)	2.0 (2.0～3.0)	9492.2 (26.6)	-		
				（AR-C124910XX）	742.6 (41.3)	2.0 (2.0～3.0)	5509.1 (34.6)	-		
0034（米国）	慢性閉塞性肺疾患及び喘息患者の呼吸機能に対する影響	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー、単施設試験 チカグレロル初回負荷量 450 mg の後、180 mg bd（4 日間）又は、プラセボ	喘息及び慢性閉塞性肺疾患患者 11（4/7）軽度喘息患者 46 歳（35 ～ 58 歳） 7（5/2）軽度～中等度慢性閉塞性肺疾患患者 57 歳（55 ～ 62 歳）	喘息患者 初日					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	2439.9 (34.9)	2.0 (2.0～3.0)	13215.6 (30.8)	-		
				（AR-C124910XX）	633.6 (47.0)	2.0 (2.0～4.0)	4235.0 (39.8)			
				4 日目						
				（チカグレロル）	1189.2 (47.5)	2.0 (2.0～4.0)	7907.8 (35.9)	-		
				（AR-C124910XX）	405.7 (53.6)	2.0 (2.0～4.0)	3272.8 (46.7)			
				慢性閉塞性肺疾患患者 初日					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	3000.5 (49.6)	2.0 (2.0～4.0)	15307.4 (55.9)	-		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				（AR-C124910XX）	713.0 (22.3)	3.0 (2.0～4.0)	4511.7 (31.2)	-		
				4 日目						
				（チカグレロル）	932.4 (33.3)	2.0 (2.0～3.0)	6194.3 (18.1)	-		
				（AR-C124910XX）	420.6 (30.0)	2.0 (2.0～3.0)	3228.6 (13.4)	-		
0022（米国）	チカグレロル体内動態に対するケトコナゾールの影響	単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験 チカグレロル 90 mg 単回投与及びケトコナゾール 200 mg bd（10 日間）	16（13/3）健康被験者. 30 歳（20 ～ 45 歳）	チカグレロル 単独					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	653.7 (32.7)	2.0 (1.0～3.0)	3639.8 (34.9)	6.62 (22.1)		
				（AR-C124910XX）	206.6 (28.5)	2.0 (2.0～4.0)	1769.1 (28.3)	8.50 (25.2)		
				チカグレロル ／ケトコナゾール併用						
				（チカグレロル）	1537.2 (29.9)	2.0 (2.0～4.1)	26640.1 (35.7)	24.66 (19.6)		
				（AR-C124910XX）	22.9 (33.2)	6.0 (4.0～12.0)	781.8 (35.0)	20.52 (37.1)		
0040（米国）	チカグレロル体内動態に対するジルチアゼムの影響	無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、単施設試験 チカグレロル 90 mg 単回投与及びジルチアゼム 240 mg od（14 日間）	18（14/4）健康被験者. 33 歳（18 ～ 44 歳）	チカグレロル 単独					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	519 (33.8)	2.0 (1.0～4.0)	3701 (36.7)	8.3 (2.3)		
				（AR-C124910XX）	173.0 (37.5)	3.0 (2.0～4.0)	1629.6 (29.3)	8.4 (1.3)		
				チカグレロル ／ジルチアゼム併用						
				（チカグレロル）	878 (29.9)	2.0 (2.0～4.0)	10099 (24.2)	16.3 (4.4)		
				（AR-C124910XX）	108.7 (36.2)	3.0 (2.0～4.0)	1423.8 (28.6)	12.5 (4.7)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				（ジルチアゼム）	198.0 (46.6)	10.0 (4.0～16.0)	2880.3 (52.9)	-		
				ジルチアゼム単独						
				（ジルチアゼム）	194.2 (41.2)	8.0 (0.0～16.0)	2998.2 (41.1)	-		
0039（米国）	チカグレロル体内動態に対するリファンピシンの影響	無作為化、非盲検、単回投与、単施設試験 チカグレロル 180 mg od（初日及び 15 日目）及びリファンピシン 600 mg od（4～17 日目の 14 日間）	18（15/3）健康被験者. 34 歳（24 ～ 45 歳）	チカグレロル 単独					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	1091.0 (44.0)	2.0 (1.0～4.0)	6224.5 (47.1)	8.4 (22.3)		
				（AR-C124910XX）	352.1 (33.6)	2.0 (2.0～4.1)	3378.0 (37.3)	10.2 (27.2)		
				チカグレロル ／リファンピシン併用						
				（チカグレロル）	297.8 (58.4)	1.0 (0.5～2.0)	864.0 (58.0)	2.8 (18.5)		
				（AR-C124910XX）	358.3 (46.1)	2.0 (1.0～3.0)	1816.2 (40.4)	5.1 (18.4)		
0017（英国）	ミダゾラムの体内動態に対するチカグレロルの影響	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、2 期クロスオーバー試験 チカグレロル 400 mg（6 日間）及びミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与（6 日目朝）	28（27/1）健康被験者 25 歳（19 ～ 35 歳）	ミダゾラム／プラセボ併用					薬力学パラメータを評価せず	
				（ミダゾラム）	47.3 (43.4)	0.75 (0.5～4.0)	115.4 (33.3)	4.40 (23.2)		
				チカグレロル ／ミダゾラム併用						
				（ミダゾラム）	34.4 (52.9)	0.75 (0.5～4.0)	78.8 (40.7)	4.38 (28.8)		
				（チカグレロル）	3055.2 (32.0)	3.5 (1.0～6.0)	22805.2 (33.6)	-		
				（AR-C124910XX）	660.5 (24.7)	4.0 (2.0～6.0)	7409.2 (20.5)	-		
				チカグレロル 単独						

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				（チカグレロル）	2758.2 (33.8)	3.0 (1.0～6.0)	20047.8 (32.5)	-		
				（AR-C124910XX）	635.0 (26.4)	4.0 (1.5～6.0)	6625.9 (19.3)	-		
0032（英国）	ミダゾラムの体内動態に対するチカグレロルの影響	単施設、オープン、無作為化、4 期、4 処方クロスオーバー試験 チカグレロル初回負荷量 270 mg の後、180 mg bd（7 日間）及びミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与及び 5 mg 静脈内投与（2 日目）	28（27/1） 健康被験者 35 歳（18～ 45 歳）	ミダゾラム （経口）					薬力学パラメータを評価せず	
				（ミダゾラム）	44.7 (46.9)	0.5 (0.3～1.5)	103.2 (40.3)	4.5 (33.3)		
				チカグレロル単独						
				（チカグレロル）	1384.3 (41.6)	1.0 (1.0～3.0)	7408.8 (35.3)	-		
				（AR-C124910XX）	487.4 (27.0)	2.0 (1.0～4.1)	3322.0 (26.7)	-		
				ミダゾラム（経口）／チカグレロル併用						
				（ミダゾラム）	34.6 (31.4)	0.5 (0.3～2.0)	74.4 (46.2)	4.0 (43.1)		
				（チカグレロル）	1357.7 (25.2)	3.0 (1.0～6.0)	7971.8 (33.7)	-		
				（AR-C124910XX）	467.6 (25.6)	4.0 (2.0～6.0)	3423.0 (28.0)	-		
				ミダゾラム（静脈内）						
				（ミダゾラム）	156.6 (91.0)	0.03 (0.03～0.25)	115.7 (28.5)	4.8 (30.0)		
				ミダゾラム（静脈内）／チカグレロル併用						
				（ミダゾラム）	129.5 (109.2)	0.05 (0.03～0.5)	103.7 (23.3)	3.9 (41.3)		
				（チカグレロル）	1414.6 (32.4)	2.0 (1.0～4.0)	7952.9 (33.9)	-		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				（AR-C124910XX）	535.1 (26.8)	3.0 (2.0～6.0)	3671.5 (25.7)	-		
0024（米国）	シンバスタチンの体内動態に対するチカグレロルの影響	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単施設試験 チカグレロル負荷用量 270 mg の後、180 mg bd（7 日間）及びシンバスタチン 80 mg 単回投与（5 日目）	24（18/6）健康被験者 29 歳（18 ～ 45 歳）	シンバスタチン単独					薬力学パラメータを評価せず	
				（シンバスタチン）	16.7 (81.4)	2.0 (0.5～8.0)	96.0 (70.1)	8.2 (47.0)		
				チカグレロル ／シンバスタチン併用						
				（シンバスタチン）	29.7 (77.5)	1.0 (0.5～6.0)	148.6 (59.6)	6.9 (46.8)		
				チカグレロル 単独						
				（チカグレロル）	1515.4 (44.5)	2.0 (1.0～4.0)	8479.4 (35.9)	-		
				（AR-C124910XX）	714.9 (36.4)	2.5 (1.0～6.0)	5379.6 (32.4)	-		
				チカグレロル ／シンバスタチン併用						
				（チカグレロル）	1721.2 (42.5)	2.0 (1.0～3.0)	9496.4 (37.8)	-		
				（AR-C124910XX）	777.9 (38.5)	3.0 (2.0～4.0)	5879.2 (35.1)	NA		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b]				薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0025（米国）	アトルバスタチンカルシウム及びアトルバスタチンアシドの体内動態に対するチカグレロルの影響	単施設、二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験 チカグレロル初回負荷量 270 mg の後、90 mg bd（7 日間）及びアトルバスタチンカルシウム 80 mg 単回投与（5 日目）	24（19/5） 健康被験者. 35 歳（18 ～ 44 歳）	アトルバスタチン／プラセボ併用					薬力学パラメータを評価せず	
				（アトルバスタチン）	44.9 (61.3)	0.5 (0.5～2.0)	163.2 (58.1)	7.84 (60.7)		
				チカグレロル ／アトルバスタチン併用						
				（アトルバスタチン）	54.8 (60.9)	0.5 (0.5～2.0)	222.2 (59.3)	8.31 (52.2)		
				（チカグレロル）	674.3 (32.3)	2.0 (1.0～4.0)	3686.4 (39.2)			
				（AR-C124910XX）	306.3 (34.6)	2.0 (2.0～4.0)	2188.1 (33.5)	-		
				チカグレロル 単独						
				（チカグレロル）	689.3 (34.0)	1.0 (1.0～3.0)	3809.5 (39.8)	-		
				（AR-C124910XX）	275.1 (37.5)	2.0 (1.0～4.0)	1945.0 (32.5)	-		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0051（米国）	トルブタミドの体内動態に対するチカグレロルの影響	無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバ、単施設試験 チカグレロル 180 mg bd（9 日間）及びトルブタミド 500 mg 単回投与（5 日目）	23（21/2） 健康被験者 31 歳（21 ～ 39 歳）	トルブタミド／プラセボ併用					薬力学パラメータを評価せず	
				（トルブタミド）	49320 (13.5)	4.0 (3.0～6.0)	727880 (34.04)	7.917 (38.0)		
				トルブタミド／チカグレロル併用						
				（トルブタミド）	54290 (13.0)	4.0 (2.0～8.0)	750740 (33.26)	8.055 (35.4)		
				（チカグレロル）	1365 (18.3)	2.0 (1.0～3.0)	8285.2 (22.59)	-		
				（AR-C124910XX）	537.8 (23.6)	2.00 (1.98～4.03)	4296.1 (25.39)	-		
				チカグレロル 単独						
				（チカグレロル）	1385 (27.5)	2.0 (1.0～4.0)	8398.8 (24.86)	NA		
				（AR-C124910XX）	520.5 (26.4)	3.00 (2.00～4.02)	3944.1 (25.67)	NA		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0073（米国）	Venlafaxine の体内動態に及ぼすチカグレロルの影響及びチカグレロルの体内動態に及ぼす venlafaxine の影響	非盲検、一順序、クロスオーバー試験 チカグレロル 180 mg 単回投与（初日及び 9 日目） Venlafaxine 37.5 mg bd（4 日目）の後、75mg bd（5～10 日目の 6 日間）	25（19/6） 健康被験者 26 歳（18 ～ 43 歳）	チカグレロル単独					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	1150 (313)	2.00 (1～3)	6350 (26.1)	7.74 (12.9)		
				（AR-C124910XX）	394 (32.4)	2.00 (1～4)	3120 (27.8)	8.85 (16.0)		
				チカグレロル／venlafaxine 併用						
				（チカグレロル）	1100 (33.7)	2.00 (1～4)	5630 (31.4)	8.35 (22.2)		
				（AR-C124910XX）	421 (34.0)	2.51 (1.98～4)	3310 (29.3)	8.92 (17.4)		
				（venlafaxine）	200 (57.6)	1.00 (1～2)	1040 (72.8)	NA		
				（O-desmethlvenlafaxine）	268 (50.8)	2.00 (1～4)	2500 (45.9)	NA		
				Venlafaxine 単独						
				（venlafaxine）	165 (65.0)	1.00 (0.98～4)	943 (83.1)	NA		
				（O-desmethlvenlafaxine）	264 (47.7)	2.00 (1～6)	2540 (43.3)	NA		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0074（米国）	チカグレロルの体内動態に及ぼすシクロスポリンの影響及びシクロスポリンの体内動態に及ぼすチカグレロルの影響	単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験 チカグレロル 180 mg 単独 シクロスポリン 600 mg 単独 チカグレロル 180 mg とシクロスポリン 600 mg の単回併用投与	26（26/0） 男性健康被験者 24 歳（19 ～ 43 歳）	チカグレロル単独					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	1040 (37.5)	2.49 (1～4)	6270 (29.1)	7.98 (13.5)		
				（AR-C124910XX）	356 (27.3)	3 (1～4)	3090 (27.1)	9.23 (17.7)		
				チカグレロル／シクロスポリン併用						
				（チカグレロル）	2350 (21.5)	3 (1～4)	17900 (20.8)	7.71 (14.8)		
				（AR-C124910XX）	295 (30.8)	4 (2～6)	4150 (20.2)	9.94 (21.4)		
				（シクロスポリン）	1740 (19.4)	2 (1～4)	12600 (16.3)	12.7 (29.1)		
				シクロスポリン単独						
				（シクロスポリン）	1700 (22.6)	2 (1～4)	11700 (21.7)	13.1 (34.9)		
5265（米国）	ジゴキシンの体内動態に対するチカグレロルの影響	単施設、無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー試験 チカグレロル 400 mg od（16 日間）及びジゴキシン 0.25 mg（9 日間）	20（10/10） 健康被験者 44 歳（22 ～ 59 歳）	ジゴキシン／チカグレロル併用　14 日目					薬力学パラメータを評価せず	
				（ジゴキシン）	3.0 (29.6)	1.2 (0.6～2.2)	21.0 (37.1)	54.0 (32.9)		
				チカグレロル　5 日目						
				（チカグレロル）	3470.0 (26.6)	2.2 (1.2～4.2)	23468.1 (35.0)	NA		
				（AR-C124910XX）	893.2 (57.6)	3.2 (2.2～8.2)	8564.9 (55.6)	NA		
				チカグレロル ／ジゴキシン併用　14 日目						
				（チカグレロル）	3544.9 (36.1)	3.2 (1.1～4.2)	24960.9 (48.2)	NA		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
				（AR-C124910XX）	1023.3 (41.7)	3.2 (2.1～4.2)	10300.4 (48.5)	NA		
				ジゴキシン／プラセボ併用						
				（ジゴキシン）	1.8 (29.8)	1.2 (0.7～3.2)	16.8 (37.3)	43.8 (30.8)		
0005 (フランス)	チカグレロルの体内動態に対するアスピリンの影響	非盲検、無作為化、単施設、2処方、2期クロスオーバー試験 チカグレロル 50又は200 mg bd（20日間）及びアスピリン 300 mg od（10日間）	16（14/2）健康被験者. 37歳（21～54歳）	チカグレロル 50 mg 単独					92 (68～100)[d]	-
				（チカグレロル）	353 (40.9)	3.00 (2.0～4.0)	2218 (36.3)	-		
				（AR-C124910XX）	92 (39.9)	3.00 (2.0～6.0)	682 (29.4)	-		
				チカグレロル 50 mg／アスピリン併用					93 (72～100)[d]	-
				（チカグレロル）	334 (31.5)	3.00 (1.0～6.0)	2193 (38.0)	-		
				（AR-C124910XX）	97 (25.1)	3.00 (2.0～6.0)	678 (22.5)	-		
				チカグレロル 200 mg 単独					100 (92～100)[d]	-
				（チカグレロル）	1777 (48.1)	3.00 (1.0～4.0)	12026 (60.3)	16.2 (21.0)		
				（AR-C124910XX）	490 (20.2)	3.00 (2.0～4.0)	4038 (20.2)	16.5 (24.4)		
				チカグレロル 200 mg／アスピリン併用					100 (93～100)[d]	-
				（チカグレロル）	1697 (46.7)	3.00 (2.0～6.0)	11576 (54.1)	14.9 (20.2)		
				（AR-C124910XX）	495 (28.8)	4.00 (2.0～6.0)	3951 (25.6)	15.1 (30.5)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b]				薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0006（ドイツ）	ヘパリン併用時におけるチカグレロルの安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、単施設、3 期クロスオーバー試験 チカグレロル 180 mg 単回投与及び未分画ヘパリン 100 IU/kg 静脈内投与、又はチカグレロル 180 mg 投与単独	30（27/3） 健康被験者. 37 歳（19 ～ 45 歳）	チカグレロル単独					96.1 (7.6)	906.0 (112..8)
				（チカグレロル）	1214 (29.9)	1.50 (1.00～4.07)	8105.4 (35.80)	8.510 (32.6)		
				（AR-C124910XX）	307.0 (26.9)	2.05 (1.50～4.07)	3030.4 (27.07)	9.170 (20.8)		
				チカグレロル／ヘパリン併用					92.4 (7.7)	844.5 (133.8)
				（チカグレロル）	1277 (22.9)	1.50 (1.0～3.98)	8002.7 (28.43)	8.289 (24.8)		
				（AR-C124910XX）	326.7 (24.3)	2.05 (1.50～3.98)	3044.0 (23.93)	9.047 (16.8)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0007（米国）	エノキサパリン併用時におけるチカグレロルの安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、単施設、3 期クロスオーバー試験 チカグレロル 180 mg 単回投与及びエノキサパリン 1 mg/kg 皮下投与、又はチカグレロル 180 mg 単独投与	30（29/1） 健康被験者. 35 歳（22 ～ 45 歳）	チカグレロル単独					95.4 (4.8)	909.7 (67.6)
				（チカグレロル）	1108 (26.8)	1.50 (1.0～4.0)	6997.8 (23.65)	7.205 (12.1)		
				（AR-C124910XX）	290.5 (30.0)	2.02 (1.50～4.03)	2747.9 (18.18)	8.538 (22.4)		
				チカグレロル／エノキサパリン併用					95.2 (5.8)	882.7 (87.7)
				（チカグレロル）	1138 (27.5)	1.50 (1.0～4.1)	7022.5 (22.70)	7.014 (13.5)		
				（AR-C124910XX）	299.7 (21.0)	2.04 (1.50～4.10)	2714.6 (15.53)	8.354 (10.7)		
0042（米国）	チカグレロルと 1 相性経口避妊薬 Nordette™ の作用	無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー、プラセボ対照、単施設試験 Nordette™（エチニルエストラジオール 0.03 mg＋レボノルゲストレル 0.15 mg）単独投与（od、21 日間）、又はチカグレロル 90 mg bd と併用	26（0/26） 健康被験者 33 歳（19 ～ 43 歳）	チカグレロル／Nordette™ 併用					薬力学パラメータを評価せず	
				（エチニルエストラジオール）	146.04 (31.36)	1.0 (0.5～1.5)	1215.2 (44.37)	-		
				（チカグレロル）	1032.5 (28.54)	1.5 (1.0～4.0)	5487.0 (35.68)	-		
				（AR-C124910XX）	281.3 (23.08)	2.0 (1.5～4.0)	1837.5 (23.67)	-		
				プラセボ／Nordette™併用						
				（エチニルエストラジオール）	111.9 (27.93)	1.1 (1.0～3.0)	1012. 4 (24.22)	-		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0- （実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数 （男性/女性） 年齢 （平均及び範囲）	投与群 （測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0026 （米国）	チカグレロルのテンプレート出血時間延長に及ぼすデスモプレシンの影響	無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー、単施設試験 チカグレロル初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg bd、5 日目朝のチカグレロル投与 2 時間後にデスモプレシン 0.3 µg/kg 又は生理食塩水を静脈内持続投与	21（17/4） 健康被験者 29 歳（20 ～ 43 歳）	チカグレロル／生理食塩水併用					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	1481.4 (37.3)	2.5 (1.0～8.0)	9522.1 (39.3)	-		
				（AR-C124910XX）	574.7 (49.7)	2.5 (1.0～10.0)	4531.3 (50.8)	-		
				チカグレロル／デスモプレシン併用						
				（チカグレロル）	1550.1 (40.9)	1.8 (1.0～2.5)	8800.6 (41.6)	-		
				（AR-C124910XX）	590.9 (45.9)	2.5 (1.8～10.0)	4359.1 (47.6)	-		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
5261（フランス）	チカグレロルとアスピリン併用時及びクロピドグレルとアスピリン併用時のIPAの比較	単施設、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、2期クロスオーバー試験 アスピリン初回負荷量300 mg投与後、投与2日目及び3日目にアスピリン75 mg od、投与4～8日目（5日間）にアスピリン75 mg od+チカグレロル200 mg bd、投与9日目朝にアスピリン75 mg+チカグレロル200 mg 300 mg od、投与5～9日目にアスピリン75 mg od+クロピドグレル75 mg od	16（15/1） 健康被験者 35歳（18～53歳）	チカグレロル 200 mg						
				4日目					97.0 (5.5)	1000.3 (162.8)
				（チカグレロル）	849.6 (55.1)	3.0 (1.0～4.0)	4367.3 (71.4)	-		
				（AR-C124910XX）	237.0 (47.7)	3.0 (2.0～10.0)	1376.0 (55.1)			
				9日目					99.5 (1.6)	1163.7 (99.9)
				（チカグレロル）	1478.0 (36.5)	3.1 (1.1～4.2)	10390.5 (33.1)	-		
				（AR-C124910XX）	501.3 (27.2)	3.1 (2.0～4.2)	4133.8 (22.5)	-		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0029 (米国)	チカグレロルとクロピドグレルのIPAの比較	単施設、二重盲検、無作為化、3期クロスオーバー試験 チカグレロル初回負荷量270及び540 mg、クロピドグレル初回負荷量600 mg	24（9/15）健康被験者 50歳（25～62歳）	チカグレロル 270 mg					97.9 (4.4)	1040 (168.3)
				（チカグレロル）	2441 (27.8)	2.0 (1.0～4.0)	15699 (32.2)	11.1 (44.8)		
				（AR-C124910XX）	655 (29.6)	2.0 (2.0～4.0)	6816 (33.2)	11.4 (39.1)		
				チカグレロル 540 mg					99.3 (1.8)	1121 (57.7)
				（チカグレロル）	4555 (37.4)	2.0 (1.0～4.0)	36620 (35.0)	12.6 (22.9)		
				（AR-C124910XX）	1087 (36.1)	3.0 (2.0～4.0)	14730 (35.6)	12.2 (23.7)		
				クロピドグレル 600 mg						
				（クロピドグレル）	27546 (28.5)	1.5 (1.0～3.0)	130065 (21.0)	8.8 (24.8)		
0037 （スウェーデン）	QTc 評価	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、3期クロスオーバー、単施設試験 チカグレロル900 mg単回投与、モキシフロキサシン400 mg単回投与	36（36/0）健康被験者 25歳（20～37歳）	チカグレロル 900 mg					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	4422.1 (36.9)	3.0 (1.0～6.0)	42016.1 (30.8)	11.5 (13.7)		
				（AR-C124910XX）	884.6 (29.6)	4.0 (2.0～8.0)	13745.1 (30.6)	11.6 (18.6)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0050（米国）	チカグレロル投与における尿酸値への影響	無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー、単施設試験 チカグレロル 90 mg bd（5 日間）又はプラセボ	24（24/0） 健康被験者 33.6 歳（22～45 歳）	チカグレロル 90 mg 初日				-	薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	510.6 (28.90)	2.0 (1～3)	2550.47 (29.74)			
				（AR-C124910XX）	138.8 (32.49)	2.0 (2～4)	783.28 (23.76)			
				チカグレロル 90 mg 5 日目				-		
				（チカグレロル）	735.5 (29.22)	2.0 (1～3)	4762.81 (35.48)			
				（AR-C124910XX）	202.2 (29.28)	2.0 (1～4)	1477.97 (28.03)			
0067（スウェーデン）	アデノシン負荷時冠血流速度に対するチカグレロルの影響	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、単施設試験 チカグレロル 180 mg 単回投与 プラセボ	40（40/0） 健康被験者 24 歳（20 ～ 31 歳）		薬物動態パラメータを評価せず				薬力学パラメータを評価せず	

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
00065（日本、フィリピン）	安定期冠動脈疾患を有する日本人及びアジア人患者における IPA	無作為化、二重盲検、並行群間、国際（アジア）多施設共同試験 チカグレロル 45 mg 又は 90 mg bd クロピドグレル 75 mg od 4 週間	139（124/15） 日本人患者 117 例 日本人以外のアジア人患者 22 例 63 歳（35 ～ 80 歳）	チカグレロル 45 mg 日本人　4 週目					69.3 (24.2)	719.7 (28.7)
				（チカグレロル）	422 (50)	2.0 (1.9～4.0)	3050 (55)	9.72 (29)		
				（AR-C124910XX）	135 (40)	4.0 (1.9～11.9)	1180 (42)	15.57 (36)		
				チカグレロル 90 mg 日本人　4 週目					74.7 (21.2)	804.4 (25.8)
				（チカグレロル）	931 (43)	2.0 (1.9～4.1)	6080 (41)	8.78 (22)		
				（AR-C124910XX）	326 (36)	2.1 (1.9～8.0)	2720 (31)	14.41 (30)		
				チカグレロル 45 mg アジア人　4 週目					日本人以外のアジア人では薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	341 (203)	4.0 (2.0～4.0)	2930 (229)	9.22 (27)		
				（AR-C124910XX）	101 (84)	4.0 (2.0～8.0)	954 (91)	13.36 (38)		
				チカグレロル 90 mg アジア人　4 週目						
				（チカグレロル）	1380 (24)	4.0 (2.0～4.1)	10900 (27)	13.28 (64)		
				（AR-C124910XX）	381 (51)	2.0 (2.0～4.0)	3380 (41)	13.50 (40)		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0008（ノルウェー、デンマーク、ハンガリー）	アテローム性動脈硬化症患者におけるチカグレロルの体内動態及びIPA のクロピドグレルとの比較	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、国際多施設共同試験 チカグレロル 50、100 又は 200 mg bd、又はチカグレロル 400 mg od クロピドグレル 75 mg od 基礎療法としてアスピリン 75～100 mg od（一定用量） 28 日間	200（146/54） アテローム性動脈硬化症患者 63 歳（34 ～ 84 歳）	チカグレロル 50 mg 14 日目					56 (29.5)	-
				（チカグレロル）	337 (50)	2.98 (0.00～4.25)	2409 (47)	-		
				（AR-C124910XX）	101 (48)	3.27 (0.00～10.0)	825 (45)	-		
				チカグレロル 100 mg 14 日目					84 (11.7)	-
				（チカグレロル）	753 (41)	3.00 (0.95～12.0)	5037 (48)	-		
				（AR-C124910XX）	243 (41)	3.00 (0.00～6.00)	1958 (40)	-		
				チカグレロル 200 mg 14 日目					87 (15.4)	-
				（チカグレロル）	2178 (31)	2.02 (0.50～8.00)	15403 (39)	-		
				（AR-C124910XX）	605 (41)	3.98 (0.00～8.07)	1994.3 (37)	-		
				チカグレロル 400 mg 14 日目					87 (17.6)	-
				（チカグレロル）	3370 (41)	1.29 (0.98～24.0)	29122 (43)	-		
				（AR-C124910XX）	788 (41)	3.01 (1.00～10.0)	9552 (38)	-		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0002（ベルギー、ブルガリア、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ノルウェー、ポーランド、スロバキア、南アフリカ、スペイン、英国及び米国）	急性冠症候群患者におけるチカグレロルの安全性及びIPAのクロピドグレルとの比較、並びに体内動態	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、国際多施設共同試験 チカグレロル初回負荷量270 mg 投与後、90 又は180 mg bd クロピドグレル初回負荷量300 mg 投与後、75 mg od 基礎療法としてアスピリン75～100 mg od（一定用量） 4～12 週間	984（632/352） 非 ST 上昇型急性冠症候群患者 63 歳（30 ～ 93 歳）	チカグレロル 90 mg 4 週目					88 (13.5)	928 (240)
				（チカグレロル）	685 (53)	2 (0～12)	4146 (51)	-		
				（AR-C124910XX）	215 (54)	2 (0～4)	1669 (48)	-		
				チカグレロル 180 mg 4 週目					97 (4.7)	1150 (58.9)
				（チカグレロル）	1339 (41)	2 (2～4)	12333 (38)	-		
				（AR-C124910XX）	384 (51)	2 (0～4)	4146 (44)	-		
				チカグレロル 270 mg 初日					薬力学パラメータを評価せず	
				（チカグレロル）	1939 (42)	2 (2～4)	10721 (45)	-		
				（AR-C124910XX）	412 (48)	2 (2～4)	2807 (46)	-		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0030（米国、英国、デンマーク及びカナダ）	クロピドグレル反応例及び非反応例におけるチカグレロルとクロピドグレルのIPAの比較	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、クロスオーバー、多施設共同試験 チカグレロル初回負荷量180 mg 投与後、90 mg bd クロピドグレル初回負荷量600 mg 投与後、75 mg od 基礎療法としてアスピリン75～100 mg od（一定用量） 2週間	41（28/13） 安定期冠動脈疾患患者 クロピドグレル反応例：65.9 歳（45～81 歳） クロピドグレル非反応例：63.7 歳（45～85 歳）	チカグレロル 投与順序 CT 初日					84.2 (13.9)	569.5 (121.5)
				（チカグレロル）	1140.0 (30.69)	2.00 (0.5～4.0)	4859.62 (24.48)	–		
				（AR-C124910XX）	261.8 (40.18)	2.08 (2.0～4.1)	1229.37 (32.80)	–		
				チカグレロル投与順序 CT 14 日目					79.9 (16.8)	556.3 (142.2)
				（チカグレロル）	764.4 (39.06)	2.00 (1.8～4.0)	3985.22 (35.99)	–		
				（AR-C124910XX）	234.1 (36.64)	2.00 (0.0～7.8)	1387.58 (30.69)	–		
				チカグレロル投与順序 TC 初日					93.1 (11.1)	658.3 (97.6)
				（チカグレロル）	1178.5 (41.22)	2.00 (1.0～8.0)	5169.86 (38.53)	–		
				（AR-C124910XX）	240.6 (50.92)	2.00 (1.0～8.0)	1254.68 (52.35)	–		
				チカグレロル投与順序 TC 14 日目					71.4 (28.4)	540.3 (163.1)
				（チカグレロル）	688.0 (44.14)	2.07 (1.9～4.0)	3706.85 (51.65)	–		
				（AR-C124910XX）	247.1 (56.81)	2.03 (0.0～4.0)	1538.97 (51.19)	–		

表1　　臨床薬理試験におけるチカグレロルの体内動態パラメータ及び薬力学パラメータ

試験番号 D5130C0-（実施国）	目的	試験デザイン 投与方法／期間	対象症例 症例数（男性/女性） 年齢（平均及び範囲）	投与群（測定化合物）	薬物動態パラメータ 幾何平均（%CV）[b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)	薬力学パラメータ[a] 算術平均（SD） IPA_{max} (%)	AUEC (%·h)
0048（米国、欧州連合）	安定期の冠動脈疾患患者におけるチカグレロルの抗血小板作用の発現及び消失のクロピドグレルとの比較	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、多施設共同試験 チカグレロル初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg bd クロピドグレル初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg od 基礎療法としてアスピリン 75～100 mg od（一定用量） 6 週間	123（93/30） 安定期冠動脈疾患患者 63.8 歳（41～83 歳）	チカグレロル 180 mg					94.3 (9.1)	634.0 (128.5)
				（チカグレロル）	1197.2 (39.48)	2.0 (0.92～23.92)	5538.8 (36.78)	–		
				（AR-C124910XX）	243.4 (40.22)	2.0 (0.92～24.17)	1253.7 (39.33)	–		
				チカグレロル 90 mg						
				（チカグレロル）	733.0 (57.83)	2.0 (0.00～4.17)	4129.9 (59.43)	10.17 (25.08)		
				（AR-C124910XX）	210.3 (45.68)	2.1 (0.00～8.00)	1324.8 (42.36)	12.82 (28.15)		

a　20 μmol/L ADP 最終凝集率
b　t_{max} については中央値（範囲）
c　本試験番号のみ、D5133C0
d　算術平均（範囲）
ADME　吸収・分布・代謝・排泄、ADP　アデノシン二リン酸、AUC　血漿中濃度－時間曲線下面積（シクロスポリンについては、血液中濃度－時間曲線下面積）、AUEC　作用－時間曲線下面積、bd　1 日 2 回、CI　信頼区間、C_{max}　最高血漿中濃度（シクロスポリンについては、最高血液中濃度）、%CV　変動係数（%）、h　時間、IPA　血小板凝集阻害率、IPA_{max}　最大血小板凝集阻害率、NA　該当なし、od　1 日 1 回、PD　薬力学、PK　薬物動態（学）、SD　標準偏差：$t_{½}$　消失半減期、t_{max}　最高血漿中濃度到達時間（シクロスポリンについては、最高血液中濃度到達時間）

表 2　チカグレロルに関する内因性及び外因性要因の影響試験における薬物動態パラメータの統計解析結果

試験番号		幾何平均の比 (90% CI)	
（内因性/外因性）	比較群	C_{max}	AUC
D5130C00014	非高齢女性／非高齢男性	1.61	1.53
（内因性）		(1.37, 1.89)	(1.29, 1.82)
	高齢男性／非高齢男性	1.73	1.70
		(1.48, 2.02)	(1.44, 2.00)
	高齢女性／非高齢男性	2.48	2.08
		(2.12, 2.90)	(1.76, 2.46)
D5130C05266	日本人／白人	1.21	1.05
（内因性）	50 mg チカグレロル	(0.82, 1.78)	(0.68, 1.63)
	日本人／白人	1.21	1.24
	100 mg チカグレロル	(0.92, 1.60)	(0.98, 1.57)
	日本人／白人	1.28	1.18
	200 mg チカグレロル	(0.86, 1.93)	(0.76, 1.84)
	日本人／白人	1.21	1.23
	300 mg チカグレロル	(0.92, 1.60)	(0.97, 1.55)
	日本人／白人	1.05	0.95
	400 mg チカグレロル	(0.70, 1.57)	(0.61, 1.48)
	日本人／白人	1.48	1.33
	600 mg チカグレロル	(1.11, 1.96)	(1.05, 1.70)
D5130C05267	日本人／白人	1.48	1.40
（内因性）	100 mg チカグレロル （10 日目）	(1.16, 1.89)	(1.11, 1.78)
	日本人／白人	1.40	1.33
	300 mg チカグレロル（10 日目）	(1.12, 1.73)	(1.05, 1.67)
D5130C00015	重度腎障害者／健康被験者	0.815	0.797
（内因性）		(0.558, 1.191)	(0.526, 1.207)
D5130C00016	軽度肝障害者／健康被験者	1.122	1.230
（内因性）		(0.836, 1.505)	(0.843, 1.795)
D5130C00022	チカグレロル	2.35	7.32
（外因性）	（ケトコナゾール併用／非併用）	(2.13, 2.60)	(6.43, 8.34)
D5130C00040	チカグレロル	1.69	2.74
（外因性）	（ジルチアゼム併用／非併用）	(1.47, 1.95)	(2.40, 3.13)
	ジルチアゼム	1.02	0.96
	（チカグレロル併用／非併用）	(0.89, 1.17)	(0.87, 1.06)
D5130C00039	チカグレロル	0.27	0.14
（外因性）	（リファンピシン併用／非併用）	(0.23, 0.33)	(0.11, 0.17)
D5130C00017	チカグレロル	1.11	1.14
（外因性）	（ミダゾラム併用／非併用）	(0.99, 1.24)	(1.09, 1.19)

表 2　チカグレロルに関する内因性及び外因性要因の影響試験における薬物動態パラメータの統計解析結果

試験番号		幾何平均の比 (90% CI)	
（内因性/外因性）	比較群	C_{max}	AUC
	ミダゾラム	0.73	0.68
	（チカグレロル併用／非併用）	(0.63, 0.83)	(0.64, 0.73)
D5130C00032	ミダゾラム経口投与	0.76	0.70
（外因性）	（チカグレロル併用／非併用）	(0.57, 1.01)	(0.63, 0.78)
	ミダゾラム静脈内投与	NA	0.88
	（チカグレロル併用／非併用）		(0.79, 0.97)
D5130C00024	チカグレロル	1.14	1.12
（外因性）	（シンバスタチン併用／非併用）	(1.00, 1.30)	(1.09, 1.16)
	シンバスタチン	1.81	1.56
	（チカグレロル併用／非併用）	(1.49, 2.21)	(1.30, 1.87)
D5130C00025	チカグレロル	0.98	0.97
（外因性）	（アトルバスタチン併用／非併用）	(0.90, 1.06)	(0.93, 1.00)
	アトルバスタチン	1.23	1.36
	（チカグレロル併用／非併用）	(0.96, 1.58)	(1.16, 1.58)
D5130C00051	トルブタミド	1.10	1.03
（外因性）	（チカグレロル併用／非併用）	(1.07, 1.13)	(0.99, 1.07)
	チカグレロル	0.99	0.99
	（トルブタミド併用／非併用）	(0.91, 1.07)	(0.96, 1.02)
D5130C00073	チカグレロル	0.965	0.897
（外因性）	（Venlafaxine 併用／非併用）	(0.850, 1.096)	(0.828, 0.971)
	Venlafaxine	1.218	1.103
	（チカグレロル併用／非併用）	(1.118, 1.328)	(1.063, 1.145)
D5130C00074	チカグレロル	2.303	2.834
（外因性）	（シクロスポリン併用／非併用）	(2.059, 2.577)	(2.628, 3.056)
	シクロスポリン	1.050	1.123
	（チカグレロル併用／非併用）	(0.987, 1.118)	(1.058, 1.192)
D5130C05265	ジゴキシン	1.75	1.28
（外因性）	（チカグレロル併用／非併用）	(1.52, 2.01)	(1.12, 1.46)
	チカグレロル	1.02	1.06
	（ジゴキシン併用／非併用）	(0.94, 1.11)	(0.97, 1.16)
D5130C00005	チカグレロル 50 mg	0.956	0.993
（外因性）	（アスピリン併用／非併用）	(0.795, 1.151)	(0.863, 1.142)
	チカグレロル 200 mg	0.964	0.966
	（アスピリン併用／非併用）	(0.801, 1.160)	(0.840, 1.112)
D5130C00006	チカグレロル	1.052	0.987
（外因性）	（ヘパリン併用／非併用）	(0.969 to 1.141)	(0.929 to 1.050)

表 2　　チカグレロルに関する内因性及び外因性要因の影響試験における薬物動態パラメータの統計解析結果

試験番号		幾何平均の比 (90% CI)	
（内因性/外因性）	比較群	C_{max}	AUC
D5130C00007	チカグレロル	1.024	1.002
（外因性）	（エノキサパリン併用／非併用）	(0.942, 1.114)	(0.949, 1.059)
D5130C00042	エチニルエストラジオール	1.306	1.200
（外因性）	（チカグレロル併用／非併用）	(1.181, 1.443)	(1.028, 1.401)
D5130C00026	チカグレロル	1.05	0.92
（外因性）	（デスモプレシン併用／非併用）	(0.93, 1.18)	(0.85, 1.01)

AUC　血漿中濃度－時間曲線下面積（シクロスポリンについては、血液中濃度－時間曲線下面積）、CI　信頼区間、C_{max}　最高血漿中濃度（シクロスポリンについては、最高血液中濃度）、NA　該当なし

2.7.3　臨床的有効性

ブリリンタ®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	8
	本概要に記載した臨床試験	9
A	急性冠症候群に対する有効性	10
A.1	背景及び概観	10
A.1.1	全般的背景	10
A.1.1.1	緒言	10
A.1.1.2	急性冠症候群の診断・治療の現状	10
A.1.1.3	抗血小板療法	11
A.1.1.4	チカグレロルの臨床開発プログラム	13
A.1.1.5	有効性の裏付けとなる試験の概要	15
A.1.2	試験デザイン特性の概要	19
A.1.2.1	第Ⅱ相試験のデザイン特性	19
A.1.2.1.1	第Ⅱ相試験に組入れられた患者	19
A.1.2.1.2	血小板凝集阻害を介したチカグレロルの作用評価	19
A.1.2.2	第Ⅲ相試験のデザイン特性	20
A.1.2.2.1	全般的試験デザイン	20
A.1.2.2.2	対象とする急性冠症候群の患者集団	20
A.1.2.2.3	早期無作為割付け及び抗血小板療法の開始	21
A.1.2.2.4	用量設定	24
A.1.2.2.5	比較対照薬の選択	25
A.1.2.2.6	選択／除外基準の設定	26
A.1.2.2.7	試験評価項目	27
A.1.2.2.8	投与期間	28
A.1.2.2.9	試験前、試験中及び試験後における他の薬剤の投与について	28
A.1.2.2.10	統計解析方法	29
A.1.2.2.11	症例数	30
A.2	個々の試験結果の要約	31
A.2.1	評価資料とした個々の試験結果の概要	31
A.2.1.1	アジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）	31
A.2.1.2	国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験〔試験 D5130C05262〕）	32
A.2.1.3	アジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）	35
A.3	全試験を通しての結果の比較と解析	36
A.3.1	試験対象集団	37
A.3.1.1	アジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）で対象集団とした安定期の冠動脈疾患患者	37
A.3.1.2	PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験で対象集団とした急性冠症候群患者	40

A.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 52
A.3.2.1 用量設定及び根拠（アジア共同第Ⅱ相試験〔試験 D5130C00065〕） 52
A.3.2.2 第Ⅲ相 PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の有効性結果の要約 53
A.3.2.2.1 第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目 53
A.3.2.2.2 第Ⅲ相試験における有効性の副次的評価項目 58
A.3.3 部分集団における結果の比較 61
A.3.3.1 第Ⅲ相試験における人口統計学的特性に関する探索的なサブグループ解析 61
A.3.3.2 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 63
A.3.4 有効性結果の要約 63

A.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 65
A.4.1 推奨投与方法 66
A.4.1.1 負荷用量 66
A.4.1.2 維持用量 66
A.4.2 アスピリンの併用投与 67
A.4.3 腎障害患者への投与 68
A.4.4 肝障害患者への投与 68
A.4.5 薬物相互作用 68
A.4.6 $P2Y_{12}$ 受容体阻害剤への処方変更（切り替え） 69
A.4.7 飲み忘れ 69

A.5 効果の持続、耐薬性 69
A.5.1 無作為割付け後 12 カ月間の投与期間中における有効性の持続性 70
A.5.2 離脱作用－治験薬投与中止後の観察期間 70

B 陳旧性心筋梗塞に対する有効性 71

B.1 背景及び概観 71
B.1.1 全般的背景 71
B.1.2 開発の根拠 72
B.1.2.1 チカグレロルの臨床開発プログラム 73
B.1.2.2 有効性の裏付けとなる試験の概要 73
B.1.3 試験デザイン特性の概要 76
B.1.3.1 アジア共同第Ⅱ相試験（D5130C00062） 76
B.1.3.2 第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 76
B.1.3.2.1 対象患者 77
B.1.3.2.2 対照薬 77
B.1.3.2.3 用法・用量 77
B.1.3.2.4 無作為化及び盲検化 78
B.1.3.2.5 併用療法 78
B.1.3.2.6 2 剤併用抗血小板療法が必要となった被験者に対する改変治験薬 78
B.1.3.2.7 有効性評価項目 78
B.1.3.2.8 中央判定 79
B.1.3.2.9 解析計画 80
B.1.3.2.9.1 有効性解析対象集団 80

B.1.3.2.9.2　一般的原則 80
B.1.3.2.9.3　有効性の解析 80
B.1.3.2.9.4　被験者数の設定 81
B.1.3.2.9.5　中間解析 81

B.2　個々の試験結果の要約 82
B.2.1　第Ⅱ相試験（アジア共同第Ⅱ相試験） 82
B.2.2　第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 82

B.3　全試験を通じての結果の比較と解析 83
B.3.1　試験対象集団 83
B.3.1.1　アジア共同第Ⅱ相試験 83
B.3.1.2　PEGASUS 試験 83
B.3.1.2.1　被験者の要約 83
B.3.1.2.2　被験者の内訳 84
B.3.1.2.3　治験途中に開鍵した被験者 90
B.3.1.2.4　治験実施計画書からの逸脱 90
B.3.1.2.5　解析対象集団 91
B.3.1.2.6　患者背景 92
B.3.1.2.6.1　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準地の特性 93
B.3.1.2.6.2　イベント及びリスク因子の適格性 97
B.3.1.2.6.3　既往歴及び治療・手術歴 101
B.3.1.2.7　前治療及び併用治療 106
B.3.1.2.7.1　抗血栓治療 106
B.3.1.2.7.2　その他の治療 109
B.3.1.2.8　治験薬の服薬状況 109
B.3.1.2.9　改変治験薬の曝露状況 111
B.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 111
B.3.2.1　用量設定及び根拠（アジア共同第Ⅱ相試験） 111
B.3.2.2　有効性結果の要約（PEGASUS 試験） 112
B.3.2.2.1　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 114
B.3.2.3　主要及び副次的評価項目の検証的な解析 117
B.3.2.3.1　副次的評価項目 1：無作為割付けから心血管死までの期間 119
B.3.2.3.2　副次的評価項目 2：無作為割付けから死亡（死因を問わない）までの期間 119
B.3.2.3.3　主要及び副次的評価項目の探索的評価 119
B.3.2.3.4　その他の有効性評価項目 122
B.3.2.3.4.1　無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は緊急冠動脈血行再建のいずれかが最初に発生するまでの期間 124
B.3.2.3.4.2　無作為割付けから心血管死又は心/脳血管動脈血栓症による入院までの期間 126
B.3.2.3.4.3　無作為割付けから冠動脈性心疾患死、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 129
B.3.2.3.4.4　臨床的ベネフィット（無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI の定義による Major bleeding のいずれかが最初に発生するまでの期間） 132

B.3.2.3.4.5　無作為割付けから冠動脈ステント血栓症までの期間.....136
B.3.2.4　改変治験薬を投与した被験者における有効性.....138
B.3.3　部分集団における結果の比較.....138
B.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の評価.....142
B.4.1　母集団薬物動態解析に基づく推奨用法・用量.....142
B.4.2　部分集団の有効性に基づく推奨用量.....143
B.5　効果の持続、耐薬性.....143
B.5.1　臨床試験の投与期間中における有効性の持続.....143

表目次

表 1　アジア共同第Ⅲ相試験の日本人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.....17
表 2　本申請の急性冠症候群における評価資料として臨床的有効性の概要で使用した臨床試験の一覧.....18
表 3　患者の内訳：安定期の冠動脈疾患患者（アジア共同第Ⅱ相試験及び DISPERSE 試験）.....37
表 4　人口統計学的特性及び基準値の特性：安定期の冠動脈疾患患者（アジア共同第Ⅱ相試験及び DISPERSE 試験）.....39
表 5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（PLATO 試験の全集団、及び PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループ：最大解析対象集団）.....47
表 6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団：最大解析対象集団）.....50
表 7　有効性の主要評価項目（PLATO 試験の侵襲的治療予定例、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団：最大解析対象集団）.....54
表 8　有効性の主要評価項目の事後解析（心血管死/自然発症した心筋梗塞/脳卒中の複合エンドポイント）（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団：最大解析対象集団）.....57
表 9　有効性の副次的評価項目（PLATO 試験の侵襲的治療予定例、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団：最大解析対象集団）.....59
表 10　本申請の陳旧性心筋梗塞における評価資料として臨床的有効性の概要で使用した臨床試験の一覧.....75
表 11　PEGASUS 試験における有効性評価項目.....79
表 12　治験実施計画書からの重要な逸脱（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....91
表 13　解析対象集団（PEGASUS 試験）.....92
表 14　重要な選択除外基準（PEGASUS 試験）.....92
表 15　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準地の特性（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....94
表 16　心筋梗塞の既往歴及びリスク因子（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....98

表 17　関連する既往歴（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....102
表 18　無作為割付け前の ADP 受容体拮抗薬の治療歴（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....107
表 19　治験薬服薬遵守状況－服薬率（%）の分布（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....110
表 20　改変治験薬に移行した被験者の割合（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団）.....111
表 21　主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....115
表 22　主要及び副次的評価項目の検証的な仮説検定（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....118
表 23　治験薬を服用している期間中の被験者における治験薬服用遵守状況別の主要評価項目（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療期間中）.....120
表 24　その他の有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、緊急冠動脈血行再建）（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....125
表 25　その他の有効性評価項目（心血管死、心/脳血管動脈血栓症による入院）（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....127
表 26　その他の有効性評価項目（冠動脈性心疾患死、心筋梗塞、脳卒中）（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....130
表 27　臨床的ベネフィット（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、TIMI の定義による Major bleeding）（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....133
表 28　臨床的ベネフィット（死亡〔死因を問わない〕、心筋梗塞、脳卒中、致死的な出血、頭蓋内出血）（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....134
表 29　その他の有効性評価項目（冠動脈ステント血栓症）（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....137
表 30　主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の時期別の解析（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....144

図目次

図 1　PLATO 試験デザイン.....22
図 2　アジア共同第Ⅲ相試験デザイン.....23
図 3　患者の内訳（PLATO 試験の全集団及び侵襲的治療予定例のサブグループ：最大解析対象集団）.....43
図 4　患者の内訳（アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人集団：最大解析対象集団）.....45
図 5　PLATO 試験の侵襲的治療予定例における有効性の主要評価項目の複合エンドポイント発生のハザード比（対数変換値）の国別集計、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団におけるハザード比（対数変換値）（最大解析対象集団）.....55
図 6　PLATO 試験の侵襲的治療予定例における自然発症した心筋梗塞/脳卒中/心血管死の発生に関するハザード比（対数変換値）の地域別集計、

及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団におけるハザード比（対数変換値）（最大解析対象集団）.....58
図 7　PEGASUS 試験デザイン.....76
図 8　患者の内訳：試験参加及び死亡確認（PEGASUS 試験）.....85
図 9　患者の内訳：主要評価エンドポイントまでの追跡（PEGASUS 試験）.....86
図 10　患者の内訳：治験薬投与及び解析対象集団（PEGASUS 試験）.....88
図 11　有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....113
図 12　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、脳卒中）の発生率の推移（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....116
図 13　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）.....123
図 14　主要有効性エンドポイントのサブグループ解析（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）.....141

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
ADP	Adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
AHA	American Heart Association：米国心臓協会
AR-C124910XX	活性を保持するチカグレロルの代謝物
ARR	Absolute risk reduction/36 months from study treatment started：治験薬投与開始後36カ月時点での絶対リスク減少
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index (kg/m^2)
BMS	Bare metal stent：ベアメタルステント
CABG	Coronary artery bypass graft surgery：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
CSED	Common study end date
CTD	Common Technical Document：コモンテクニカルドキュメント
CYP3A	Cytochrome P450 3A：チトクローム P450 3A
DES	Drug eluting stents：薬剤溶出性ステント
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
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GPⅡb/Ⅲa	Glycoprotein Ⅱb/Ⅲa：血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events (Fox et al 2002).
HR	Hazard ratio：ハザード比
ICAC	Independent Central Adjudication Committee：独立中央判定委員会
IPA	Inhibition of platelet aggregation：血小板凝集阻害（能）
ITT	intention-to-treat
JCS	The Japanese Circulation Society：日本循環器学会
kg	Kilogram：キログラム
KM	Kaplan-Meier：カプランマイヤー
L	Litre：リットル
LTA	Light transmission aggregometry：光透過血小板凝集能測定（法）
μg	Microgram：マイクログラム
μmol/L	Micromolar：マイクロモルパーリットル
mg	Milligram：ミリグラム
NSTEMI	Non-ST segment elevation myocardial infarction：非ST上昇型心筋梗塞
$P2Y_{12}$	Platelet ADP receptor：血小板ADP受容体
PAR-1	protease-activated receptor-1：プロテアーゼ活性化型受容体-1
PCI	Percutaneous coronary intervention：経皮的冠動脈インターベンション

略語及び専門用語	用語の説明
RRR	Relative risk reduction：相対リスク減少
SD	Standard deviation：標準偏差
ST	The part of the ECG trace between the end of the QRS complex and the start of the T wave of a heart beat：心電図の波形の一部で QRS 波の終わりから T 波の始まりまで
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction：ST 上昇型心筋梗塞
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
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

本臨床的有効性では、急性冠症候群及び陳旧性心筋梗塞の有効性について述べる。それぞれ急性冠症候群に関する有効性はA項に、陳旧性心筋梗塞はB項に示す。

A　急性冠症候群に対する有効性

A.1　背景及び概観

A.1.1　全般的背景

A.1.1.1　緒言

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。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り、通常、不安定狭心症（以下、UA）、非 ST 上昇型心筋梗塞（以下、NSTEMI）及び ST 上昇型心筋梗塞（以下、STEMI）に分類される。急性冠症候群の主たる原因となる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たすと、流れ出したプラークの内容物が循環する血小板を活性化し、次々と凝固が起こる。すぐに血小板が凝集し、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。これは、日本人及び日本人以外の急性冠症候群に共通する機序であり（JCS2013、Hamm et al 2011）、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）。

この数十年で急性冠症候群治療が大きく進歩したことにより、急性冠症候群による罹病及び死亡リスクが著しく減少している。これらの進歩は多岐にわたり、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、アスピリンの重要性の認識、急性期侵襲的インターベンションの導入、及びこれらのリスクをさらに低下させるための 2 剤併用抗血小板療法の確立などが含まれる。このような進歩にもかかわらず、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。急性冠症候群患者における再発性血栓性イベントの多くは急性冠症候群発症後早期に発生するが、そのリスクは長期間にわたり高いことから、最大の予防効果を得るためには、早期に治療を開始し、長期間にわたり維持する必要がある（Grech and Ramsdale 2003）。しかしながら、現在利用可能な抗血小板薬の効果は必ずしも十分ではなく、医療上の重要なニーズが未だ満たされていない。すなわち、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。

A.1.1.2　急性冠症候群の診断・治療の現状

急性冠症候群の徴候及び症状を伴って受診した患者に対しては、アスピリンによる抗血小板療法を早期に行い、多くの場合、アデノシン二リン酸（ADP）受容体拮抗薬であるクロピドグレルを併用する。ST 上昇型急性冠症候群（STE-ACS）と非 ST 上昇型急性冠症候群（NSTE-ACS）の

区別は心電図検査で行う。その最終診断が心筋梗塞（STEMI 又は NSTEMI）あるいは不安定狭心症（UA）であるかは、心筋酵素値上昇に基づき心筋壊死の有無の判断で最終的に判明するが、治療を選択する時点では不明である。STEMI 患者には通常、心臓カテーテル検査等の検査を早急に行い、その後経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、冠動脈バイパス術（CABG）又は薬剤のみの治療を行う。このような患者では、受診から冠血管再灌流までの時間が生死を分ける（Antman et al 2008）。非 ST 上昇型急性冠症候群患者に対する治療法も同様であるが、上記の患者よりも緊急性は低いとされる。急性冠症候群の治療は、通常、日本と欧米でほぼ同様であるが、いくつかの点で異なっており、有効性の評価において留意する必要がある。諸外国とは異なり、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、海外とは異なり、PCI の適用を予定していたが、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。

急性冠症候群患者の入院期間は日本の方が長く、待機的 PCI でも入院を要する（Kinjo et al 2004）。また、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、日本の実医療においては、ステント留置 3〜6 カ月後の血管造影の頻度が高く、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、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、多くの場合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。

A.1.1.3　抗血小板療法

急性冠症候群の発生過程においては、動脈硬化性プラークの破綻又は破壊後の血小板凝集が重要な役割を果たしている。ADP は血小板の活性化及び凝集を誘発するため、他の治療上の進歩に加え、クロピドグレルのような ADP 受容体阻害薬の使用により、忍容可能な出血プロファイルは確保されながらも、急性冠症候群の転帰が大きく改善された（COMMIT collaborative group 2005〔Chen et al 2005〕、Jneid et al 2003、Sabatine et al 2005、Yusuf et al 2001）。上記の試験結果に基づき、クロピドグレルは海外において、STEMI 及び NSTEMI を適応症として承認を得た。2015 年 7 月現在、日本においてはクロピドグレル及びプラスグレルが、PCI が適用される STEMI、NSTEMI 及び UA 患者に対し、承認を取得している。

チカグレロルは、ADP 受容体 $P2Y_{12}$ を介して作用する選択的 ADP 受容体拮抗薬であり、ADP 誘発性の血小板の活性化及び凝集を阻害する。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 回投与に比べて大きく、またクロピドグレルとは異なり、遺伝多型が存在する代謝酵素による代謝活性化を必要としない。そのため、血小板凝集阻害作用が強いだけでなく、患者間でのばらつきがより少ない。欧州心臓病学会（European Society of Cardiology、ESC）による 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全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/米国心臓協会（ACC/AHA）の 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を予定している患者において、$P2Y_{12}$ 阻害薬（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 NSTEMI/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 $P2Y_{12}$ 阻害薬（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 を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。国内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）、また、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〔日本循環器学会 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（日本循環器学会 2011 年改訂版；JCS2011）では、ステント留置の PCI を行う全ての急性冠症候群症例においてはアスピリンと併用してチエノピリジン系等の抗血小板薬の併用投与をおこなうことがクラス I として推奨されている。さらに JCS2009 及び JCS2011 では 2 剤併用抗血小板療法が現在は一般的になっているとされている。

クロピドグレルは、急性冠症候群患者で相当の臨床効果が得られているものの、作用発現は遅く、ADP 受容体に対して不可逆的に結合するため、治療中止後の血小板機能の回復は遅い。また、クロピドグレルで得られる血小板凝集阻害（IPA）の程度は個々の患者で異なる。背景には、クロピドグレルを活性代謝物に代謝する能力に関わる遺伝子の違いが一因と考えられる。クロピドグレルは活性代謝物に代謝される際に CYP2C19 の遺伝多型及び CYP2C19 阻害剤の併用による影響を受けるが、遺伝的に CYP2C19 活性の低い患者（poor metabolizer）の割合が欧米人では 2～5%である一方、日本人においては 18～22.5%との報告がある（Furuta et al 2007）。クロピドグレルとアスピリン併用療法を受けた患者の最大 30%がクロピドグレルに対する非反応例と言われているが、これは IPA の患者間変動を示唆していると考えられる（Gurbel et al 2003、Jernberg et al 2006）。なお、非反応例とは、作動薬として使用した 20 μmol/L ADP による血小板凝集率について、抗血小板薬投与後とベースライン時との絶対値の差が 10%未満である患者と定義される（Gurbel et al 2003）。クロピドグレル投与中の IPA 反応が低い患者は、血栓性イベントの発生率が高いことが明らかになっている（Matetzky et al 2004）。

もう 1 つの不可逆的な ADP 受容体阻害薬であるプラスグレルは、クロピドグレルに比べて高い IPA を有することが立証されており、心血管性イベントを発現するリスクがある急性冠症候群患者において、より優れた有効性を示すと予想された。しかしながら、プラスグレルでは、心筋梗塞における血栓溶解療法研究グループ（Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group；TIMI）が規定する Major bleeding 及び Minor bleeding の発現率がクロピドグレルに比べて高い（TRITON 試験、Wiviott et al 2007）。IPA と心血管性イベント発生とが関連しているとの抗血小板薬に関する仮説を検証するために、Wada らは、既存の臨床試験データを用いたシミュレーションを行い、新規のチエノピリジン系薬剤についての検討を行った（Wada et al 2010）。当該論文では、シミュレーションモデルとプラスグレルの TRITON 試験の結果とがある程度一致していることが示された。ただし、利用したデータからは、いずれの薬剤及び薬剤クラス別に検討した場合でも、IPA と出血及び有効性との関連性を判断するのは難しいことが指摘されていることにも留意すべきである。IPA と出血傾向及び有効性との関連性に影響があるような人口統計学的要因、遺伝的要因に加え、他にも不確定な要因がある可能性が示されている。しかし、この解析は、検証的試験の用量を選択するのに利用できる可能性があると結論づけられている。TRITON 試験と PLATO 試験との結果の違いは、上記の見解と一致していた。つまり、プラスグレルとチカグレロルは第Ⅲ相試験で同程度の IPA 値を目標としていたが、出血プロファイルと全般的な有効性の結果は異なり、サブグループで認められた出血にも違いがあった。さらに、TRITON 試験での

出血の増加は、75 歳を超える年齢の患者、及び体重 60 kg 未満の患者というサブグループで最も顕著であった。

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受けているにもかかわらず、急性冠症候群患者の約 10～11%で、発症後 1 年以内に重大な心血管性イベントが発生すると報告されており（Yusuf et al 2001、Wiviott et al 2007）、急性冠症候群患者集団にとって、抗血小板薬に対する医療上のニーズが満たされないまま残されている。死亡率の点でのクロピドグレルのベネフィットは STEMI では明らかになっているが（COMMIT、Chen et al 2005）、NSTEMI では立証されていない（Yusuf et al 2001、Boersma et al 2002）。プラスグレルは、死亡に対するベネフィットは示せていない（Wiviott et al 2007）。

チカグレロルとアスピリンの 2 剤併用抗血小板療法は未だ満たされない医療上のニーズに応えたものである。チカグレロルは、$P2Y_{12}$ 受容体を介して作用する経口投与可能な可逆的 ADP 受容体拮抗薬であり、ADP で誘発される血小板の活性化及び凝集を効果的に阻害する。チエノピリジン系薬剤であるクロピドグレルやチクロピジンとは異なり、チカグレロルは代謝による活性化を必要としない。したがって、チカグレロルでは、より強力かつ患者間のばらつきがより少ない血小板凝集阻害作用が得られる。また、チカグレロルの場合、$P2Y_{12}$ 受容体に対する結合が可逆的であるため、作用の消失が速やかで血小板の再生を待つことなく血小板機能が回復する。このような特徴があるため、臨床的にはクロピドグレルと比較して、治療を中断した後、より速やかに侵襲的手技を実施できると考えられる。さらに、$P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬であるチカグレロルは、*in vitro* にて血中アデノシンの半減期を延長したことから、アデノシンの抗血小板凝集作用を増強する可能性が示唆されている。イヌを用いた試験からも、チカグレロルが内因性及び外因性のアデノシンによる冠血流量増加を増強することが示されている（van Giezen et al 2012）。加えて、男性健康被験者において、チカグレロルがアデノシンによる冠血流速度を増加させることも示されている（Gan et al 2011）。したがって、チカグレロルでは、急性冠症候群患者で利用可能な他の既存薬剤に比べて、臨床的に優れた効果が得られる可能性があり、この可能性について、OFFSET 試験（試験 D5130C00048）及び PLATO 試験（試験 D5130C05262）で評価が行われている。

A.1.1.4　チカグレロルの臨床開発プログラム

第 I 相試験

チカグレロルの第 I 相生物薬剤学試験及び臨床薬理試験プログラムは 43 試験から構成され、1000 例を超える被験者が登録され、その大部分に 0.1～1260 mg のチカグレロルが 1 回以上投与された。このうち、単回漸増投与試験（試験 D5130C05266）、反復漸増投与試験（試験 D5130C05267）及び市販予定製剤を用いた薬物動態試験（試験 D5133C00001）に日本人の健康被験者が組み入れられた。単回漸増投与試験では 50～600 mg のチカグレロルが投与され、反復投与試験では 100 及び 300 mg のチカグレロルが 1 日 2 回反復経口投与された。市販予定製剤を用いた薬物動態試験では、90 mg のチカグレロルが単回経口投与された。生物薬剤学試験及び臨床薬理試験プログラムでは、製剤開発、安全性及び忍容性評価、種々の集団におけるチカグレロルや活性を保持する主要代謝物である AR-C124910XX の体内動態及び薬力学（IPA を使用）パラメータ評価、チカグレロルと他の薬物との薬物相互作用の特性評価に焦点が当てられた。これらの試験については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 及び臨床薬理試験 2.7.2 で概説する。

第Ⅱ相試験

第Ⅱ相開発プログラムには 1500 例を超える被験者（うち 1053 例にチカグレロルが投与された）が登録され、第Ⅲ相試験の用量設定に必要なデータとともに、チカグレロルの重要な特性に関する情報が得られた。DISPERSE 試験（試験 D5130C00008）、DISPERSE2 試験（試験 D5130C00002）、OFFSET 試験（試験 D5130C00048）、RESPOND 試験（試験 D5130C00030）及びアジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）では、それぞれ被験者 163 例、657 例、57 例、83 例及び 93 例にチカグレロルが投与され、用量は 45 mg 又は 50 mg 1 日 2 回（91 例）、90 mg 又は 100 mg 1 日 2 回（556 例）、180 mg 又は 200 mg 1 日 2 回（360 例）及び 400 mg 1 日 1 回（46 例）であった。

DISPERSE 試験では、安定期のアテローム性動脈硬化症を対象として、チカグレロル 50、100、200 mg 1 日 2 回投与及び 400 mg 1 日 1 回投与とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与を比較した。この試験の主要目的は、チカグレロルとアスピリンの併用投与の薬力学的用量－反応関係について、通常用量のクロピドグレルとアスピリンの併用投与と比較検討することであった。OFFSET 試験の主要目的は、チカグレロルの血小板凝集阻害作用の発現及び消失をクロピドグレルと比較検討することであった。RESPOND 試験の主要目的は、クロピドグレル非反応例であると特定された患者を対象として、チカグレロルの IPA 効果とクロピドグレルの IPA 効果を比較することであった。また、この試験の副次的目的として、クロピドグレル反応例を対象としてチカグレロルからクロピドグレルに切り替えたときの影響について検討した。

DISPERSE2 試験では、対象集団（急性冠症候群）における安全性プロファイル（Major bleeding）に基づいて第Ⅲ相試験で検討する用量を絞り込んだ。DISPERSE2 試験には、PLATO 試験に登録された過半数の患者と同様、急性冠症候群（UA 及び NSTEMI）患者を登録した。この試験では、チカグレロルの改良初期製剤 90 mg 又は 180 mg（これらの曝露量は、DISPERSE 試験で用いた初期製剤 100 mg 及び 200 mg に相当する）1 日 2 回投与とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与を比較した。なお、各投与群で、アスピリンを併用投与した。また、アスピリン併用下において、チカグレロルとクロピドグレルの薬力学的効果を比較評価するサブスタディも実施した。この試験は有効性のエンドポイントである、心血管性イベントの発生率の差を検出するだけの十分な検出力を備えてはいなかったが、心血管性イベントの評価及び中央判定を実施した。

アジア共同第Ⅱ相試験では、安定期の冠動脈疾患を有する日本人及びアジア人患者を対象に 2 用量（45 mg 又は 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルと低用量のアスピリンを併用したときの薬物動態及び薬力学効果を検討した。この試験の主要目的は、安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者に、2 用量のチカグレロルを投与したときの IPA 効果を検討することであった。

第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験である、PLATO 試験（試験 D5130C05262、Wallentin et al 2009）では、基礎治療としてアスピリン及びその他の治療と併用したときのチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与を比較した。PLATO 試験は、様々な病態を有する急性冠症候群患者を組み入れ、試験を実施した時点での診療ガイドラインに従った治療方針を反映するよう計画された（Anderson et al 2007、Antman et al 2008、Bassand et al 2007、King et al 2008、Van de Werf et al 2008）。この試験では、侵襲的治療又は内科的治療のいずれが予定されているかに関わらず、急性冠症候群発症後、早期（24 時間以内）にチカグレロル又はクロピドグレルとアスピリンの 2 剤併用抗血小板療法を開始し、中断することなく、最長 12 カ月間にわたり治療を継続するよう規定された。PLATO 試験では、試験を実施した時点での診療ガイドラインに合わせて、症状発現後、冠動脈造影実施前に、速やかに治療を開始した。

PLATO 試験の主要目的は、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、血栓性イベント予防効果の点で、クロピドグレルに比べてチカグレロルの方が優れていることを立証することであり、無作為割付けされた後、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合イベントのいずれかが初めて発生するまでの期間として評価した。また、PLATO 試験では、Total 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、チカグレロルの安全性及び忍容性をクロピドグレルと比較し評価した（安全性の検討項目の全てに関する詳細な考察については、臨床的安全性 2.7.4 参照）。

有効性及び安全性の評価資料となるもう 1 つの第Ⅲ相試験であるアジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）は、PLATO 試験と同様のデザインで、PCI が予定されるアジア人の非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象として実施された。本試験の目的は、「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としてチカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの短期及び長期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）を投与したときと比較検討する」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として、チカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの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）を投与したときと比較検討する」ことであった。

A.1.1.5 有効性の裏付けとなる試験の概要

本概要の急性冠症候群の有効性に関して参照する全ての試験を表 2に示す。

アジア共同第Ⅱ相試験（D5130C00065）

アジア共同第Ⅱ相試験の主要目的は、安定期の冠動脈疾患を有する日本人を含むアジア人患者を対象に 2 用量（45 mg 又は 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを基礎治療としてのアスピリンと併用投与したときの IPA 作用を検討することである。日本人患者におけるチカグレロルの IPA については、DISPERSE 試験で得た IPA と視覚的な比較も行った。本概要では、これらの結果を、A.3.2.1項「用量設定及び根拠」に記載し、日本人及びアジア人急性冠症候群患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験のチカグレロルの用量設定として 90 mg が妥当であるかを検証するために用いた。したがって、本試験は、アジア共同第Ⅲ相試験のチカグレロルの用量を PLATO 試験と同じ 90 mg 1 日 2 回に設定した根拠の 1 つとなったため、本申請では評価資料とした。なお、チカグレロルの IPA を検討した第Ⅱ相試験の結果の詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6 項に記載した。

PLATO 試験（D5130C05262）

PLATO 試験（Wallentin et al 2009）は、チカグレロルの有効性及び安全性を検討するための開発プログラムにおける第Ⅲ相試験（評価資料）である。試験の目的は、急性冠症候群患者を対象にチカグレロルの血栓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することであった。本試験は、欧州、北米、中南米、アジア（韓国、台湾及び中国を含む）、オーストラリア、中東及びアフリカの 43 カ国、862 施設が参加した大規模な国際共同試験であり、地域が「アジア」に該当する患者 1056 例（以下、アジアコホート）を含む 18624 例の急性冠症候群患者が無作為割付された。この試験には、予定されていた全ての治療方針、すなわち、CABG、PCI の侵襲的治療（急性冠症候群による入院中に冠動脈造影及び、必要に応じて血行再建術が予定された患者）が予定されていた患者及び内科的治療が予定されていた患者の両方が含まれていた。急性冠症候群の治療に関するガイドラインを反映して、急性冠症候群発症後 24 時間以内に、基礎治療としてのアスピリンと併用してチカグレロルを投与する群（9333 例）又はクロピドグレルを投与する群（9291 例）に被験者を無作為割付けした。チカグレロル群の被験者に

は、初回負荷用量として 180 mg（無作為割付けから 24 時間以上経過後に PCI を施行する場合は 90 mg の負荷用量を追加）を投与した後、90 mg を 1 日 2 回投与した。クロピドグレル群の被験者には、負荷用量として 300 mg（治験担当医師の裁量で PCI 施行例では 300 mg 追加投与可）を投与した後、75 mg を 1 日 1 回投与した。2 剤併用抗血小板療法を受けたことのない患者、既に長期クロピドグレル療法を受けている患者、及び登録前に非盲検で負荷用量のクロピドグレル投与を受けた患者は適格例とした。治験対象集団は、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に関して、各国の急性冠症候群患者全体を概ね代表するものであった。主要有効性評価項目は心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合イベントの発生率であった。PLATO 試験の副次的評価項目に対して予め規定した階層的検定の 1 番目の評価項目は、無作為割付時に侵襲的治療を予定し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。PLATO 試験全集団の結果と同様に、侵襲的治療予定例のサブグループ 13408 例において、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アテローム血栓性イベントの抑制」について、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。

アジア共同第Ⅲ相試験（D5130C00027）

急性冠症候群の評価資料としたもう一つの第Ⅲ相試験は、アジア共同第Ⅲ相試験である。本試験は PLATO 試験と同様なデザインで実施された。対象患者も PLATO 試験との結果の比較を行うことを考慮し、PLATO 試験と類似した選択除外基準を用い、UA、NSTEMI 及び STEMI の全ての病態を含む急性冠症候群患者 801 例（うち日本人患者 723 例）が無作為割付けされた。PLATO 試験と異なる点は、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、及びクロピドグレルの適応症も PCI 適用例に限られていることを鑑み、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」としたことである。PLATO 試験と同様、急性冠症候群発症後 24 時間以内に、基礎治療としてのアスピリンと併用してチカグレロルを投与する群（401 例、うち日本人患者 363 例）又はクロピドグレルを投与する群（400 例、うち日本人患者 360 例）に被験者を無作為割付けした。負荷用量の用量設定は両投与群ともに PLATO 試験と同じであるが、併用するアスピリンの用量も PLATO 試験と同じ 1 日 1 回 75～100 mg とした。組入れ前に 2 剤併用抗血小板療法を受けたことのない患者、既に長期クロピドグレル療法を受けている患者、及び登録前に非盲検で負荷用量のクロピドグレル投与を受けた患者は PLATO 試験と同様に適格例とした。

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、アジア共同第Ⅲ相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。症例数が限られるため、試験結果の評価は主要評価項目だけでなく、副次的評価項目や薬物動態及び薬力学評価項目を含め包括的におこなった。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。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団と比較する PLATO 試験の患者集団

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、これらは冠動脈造影の結果を基に医師の判断によって決定される。侵襲性が低い手技であること、また、再還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。国際共同治験である PLATO 試験では、医療環境などの外因的要因により、まず、来院時に内科的治療か侵襲的治療かが選択されるため、全集団には内科的治療が行われるケースも含まれる。そのため、冠動脈造影後に無作為割付時に選択された治療とは異なる治療が選択されることになった患者もいたものの、来院時から無作為割付に至る過程においては、PLATO 試験における侵襲的治療が予定された患者集団が、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、この侵襲的治療が予定されていた患者集団のサブグループにおいて、有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の解析を行うことが、本試験の副次的評価項目の階層的検定として予め規定されていた。また、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 が予定された日本人急性冠症候群患者集団との比較を行うために最も適切な患者集団であると考えた。

有効性の評価項目についてアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団と比較する PLATO 試験のサブグループを表 1に示した。解析対象集団の詳細についてはA.3.1.2項に示した。

上記のとおり、本概要では「アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団」及び「PLATO 試験の侵襲的治療予定例」のサブグループのデータを提示、視覚的に比較することに焦点を当てて考察する（試験実施の妥当性に関する詳細な考察については、A.1.2項参照）。また、本概要では、PLATO 試験の全集団、侵襲的治療予定例のサブグループ及びアジアコホートとの一貫性を確認するために、PLATO 試験の全集団、及びアジアコホートの有効性データを簡単に提示している。

表 1　アジア共同第Ⅲ相試験の日本人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相試験の日本人集団と比較した評価項目
PLATO 試験全集団（最大解析対象集団）	18624 例	全ての無作為割付例	（サブグループとの有効性の一貫性を確認するために使用）*
PLATO 試験の侵襲的治療予定例（最大解析対象集団）	13408 例	無作為割付時に侵襲的治療が計画された症例	人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 有効性の評価項目

* 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。
なお、アジア共同第Ⅲ相試験の副次的目的には、PLATO 試験の全集団及びアジアコホート（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）との有効性データの比較が含まれていることから、アジア共同第Ⅲ相試験の治験総括報告書では、同試験の日本人集団のデータと、PLATO 試験の全集団及びアジアコホートとの比較を行っている（試験 D5130C00027 治験総括報告書参照）。

表 2　　本申請の急性冠症候群における評価資料として臨床的有効性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号（試験名） CTD 番号	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	有効性評価対象症例	投与期間	実施期間
第Ⅱ相試験							
D5130C00065 (アジア共同第Ⅱ相試験) 5.3.3.2.1	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における血小板凝集阻害効果	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 男性及び女性	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	チカグレロル： 45 mg 1 日 2 回投与 90 mg 1 日 2 回投与 クロピドグレル： 75 mg 1 日 1 回投与 基礎治療としてアスピリン 1 日 75～100 mg	全例：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 日本人患者：118 例 チカグレロル 45 mg：42 例 チカグレロル 90 mg：36 例 クロピドグレル：40 例	4 週	2010 年 4 月 ～ 2011 年 3 月
第Ⅲ相試験							
D5130C00027 (アジア共同第Ⅲ相試験) 5.3.5.1.1	日本人・アジア人の急性冠症候群患者における血栓性イベント抑制効果	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	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	チカグレロル： 初回負荷用量 180 mg 90 mg 1 日 2 回投与 クロピドグレル： 初回負荷用量 300 mg 75 mg 1 日 1 回投与 基礎治療としてアスピリン 1 日 75～100 mg	全例：801 例 チカグレロル：401 例 クロピドグレル：400 例 日本人患者：723 例 チカグレロル：363 例 クロピドグレル：360 例	6～12 カ月	2011 年 2 月 ～ 2012 年 7 月
D5130C05262 (PLATO 試験) 5.3.5.1.2	急性冠症候群患者における血栓性イベント抑制効果	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	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	チカグレロル： 初回負荷用量 180 mg 90 mg 1 日 2 回投与 クロピドグレル： 初回負荷用量 300 mg 75 mg 1 日 1 回投与 基礎治療としてアスピリン 1 日 75～100 mg	全例：18624 例 チカグレロル：9333 例 クロピドグレル：9291 例 侵襲的治療予定例：13408 例 チカグレロル：6732 例 クロピドグレル：6676 例	6～12 カ月	2006 年 10 月 ～ 2009 年 2 月

A.1.2 試験デザイン特性の概要

A.1.2.1 第Ⅱ相試験のデザイン特性

アジア共同第Ⅱ相試験は、日本人を含むアジア人の安定期の冠動脈疾患患者（28 日間以上安定していた）139 例（日本人 118 例）を対象としてチカグレロル 45 mg 又は 90 mg 1 日 2 回をアスピリンと併用投与したときの IPA 作用を検討した。本治験の被験者数は、チカグレロル 90 mg 群と 45 mg 群の差の両側 95%信頼区間の予想幅に基づいて設定した。実薬対照として、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回とアスピリンの併用群を設定した。本試験では、日本人患者におけるチカグレロルの IPA 及び体内動態について、海外第Ⅱ相試験（DISPERSE 試験）で得たデータと視覚的に比較検討を行った。最初の第Ⅱ相試験として実施された DISPERSE 試験は、安定期のアテローム性動脈硬化症患者 200 例を対象として、50、100、200 mg 1 日 2 回又は 400 mg 1 日 1 回のチカグレロルとアスピリンを 28 日間併用投与したときの、チカグレロルの薬物動態、忍容性、及び薬力学的作用について検討した試験であり、薬力学的作用は、ADP 誘発 IPA、及び ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率による判定）のベースライン（投与 1 日目の投与前の値）からの変化に基づいて評価した。

A.1.2.1.1 第Ⅱ相試験に組入れられた患者

これまでに実施された海外第Ⅱ相試験（DISPERSE 試験、OFFSET 試験、及び RESPOND 試験）と同様に、アジア共同第Ⅱ相試験に割付された患者は、安定期の冠動脈疾患患者であり、このような患者では、臨床状態が安定しており、急性虚血の所見が認められていない。なお、DISPERSE2 試験には、非 ST 上昇型急性冠症候群（UA 又は NSTEMI）患者が登録された。

アジア共同第Ⅱ相試験、DISPERSE 試験、OFFSET 試験、及び RESPOND 試験において設定された用法・用量は急性冠症候群患者に対しては、倫理的に適切ではないと考えられたため、当該試験においては、安定期の冠動脈疾患患者を対象とした。しかしながら、急性冠症候群患者及び安定期の冠動脈疾患患者のいずれにも基礎疾患として冠動脈疾患があり、抗血小板療法に対する薬力学的反応は類似していると予想される。さらに、両患者集団は実際に、年齢、性別、体重、合併症及び併用薬の分布に関して類似している（個々の試験のまとめ 2.7.6.2 項、表 160、表 248 及び表 262 参照）。

A.1.2.1.2 血小板凝集阻害を介したチカグレロルの作用評価

チカグレロルの臨床開発は、チカグレロルが、クロピドグレルに比べて高い IPA を示すことにより、血栓性イベントの発生をより減少させることができるという仮定に基づいて行われた。高リスクの急性冠症候群の治療では、発症後速やかにかつ効果的に血小板凝集を阻害することが必要である。したがって、チカグレロルの用量選択は、有効性及び安全性のサロゲートマーカーではなく、バイオマーカーとしての IPA に基づいて行った。IPA はまた、最大血小板凝集阻害（IPA_{max}）が得られる最低用量を特定するためにも用いられ、用量選択に有用であった。IPA と血栓性イベント、また、IPA と出血との直接的な関連性については、プロスペクティブな無作為化臨床試験で確認されていない。

チカグレロルの開発プログラム、とりわけ臨床薬理試験では、チカグレロルの主要薬力学的効果の評価項目として、光透過血小板凝集能測定（LTA）法によって ADP 誘発血小板凝集（最終

凝集率）の阻害率を測定した。アゴニスト濃度は主に 20 μmol/L ADP とし、試験により 5 μmol/L ADP も用いた。

本プログラムで LTA 法を選択した理由は、この方法が血小板機能検査の標準的方法として確立されているためである。公表されている試験では、健康被験者及び患者の IPA を測定するために、従来の光学的血小板凝集能測定法からフローサイトメトリー及び POCT（point of care）型血小板凝集能測定法まで、様々な方法が用いられているが（Mobley et al 2004、Serebruany et al 2005）、現在でも、LTA が依然として血小板機能測定の代表的手法である。種々の IPA 測定法の詳細、概略及び考察については、臨床薬理試験 2.7.2 を参照のこと。

主要評価項目として、チカグレロルの開発プログラムでは、最大凝集率ではなく、最終凝集率を選択した。その理由は、最終凝集率の方がチカグレロルの血小板機能に対する作用をよりよく反映しており、$P2Y_{12}$ 受容体阻害の程度をより正確に評価できるからである。最大凝集率は最終凝集率より早期に出現し、最終凝集率は血小板に対する薬剤の長期的作用を表している。

標準アゴニスト濃度（20 μmol/L ADP）は、低濃度の ADP 濃度に比べて、強力で一貫した血小板凝集刺激が得られることから選択した。これにより、血小板凝集阻害におけるチカグレロルの有効性をより適切に評価することができる。

チカグレロルの試験においては、20 μmol/L ADP で誘発した血小板凝集（最終凝集率）の阻害を薬理学的作用の主要評価項目として設定したが、臨床薬理試験では、異なる ADP 濃度（5 μmol/L 及び 10 μmol/L）及び最大凝集率の評価も行った。これにより、他の抗血小板薬、特にクロピドグレル（開発プログラム中では様々な ADP 濃度が使用され、臨床試験における主要評価項目は最大凝集率が設定されていた）との抗血小板凝集作用の比較が可能となった。

A.1.2.2 第Ⅲ相試験のデザイン特性

A.1.2.2.1 全般的試験デザイン

PLATO 試験：

PLATO 試験のデザインは、急性冠症候群患者を対象とした、他の第Ⅲ相試験のデザインと同様、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験であった（図 1）。この試験デザインでは、欧州及び米国両方の規制ガイドライン及び診療ガイドラインが考慮された（Braunwald et al 2002、Bertrand et al 2002、ICH ガイドライン E14、2005、FDA 2006、試験 D5130C05262 治験総括報告書 5.8.1 項参照）。

アジア共同第Ⅲ相試験：

アジア共同第Ⅲ相試験のデザインは、PLATO 試験との結果の比較を行うことを考慮し、PLATO 試験と同様、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験として実施した（図 2）。患者の治療は、治験実施計画書作成時の実医療及び国内のガイドラインに従って実施された。

A.1.2.2.2 対象とする急性冠症候群の患者集団

PLATO 試験：

PLATO 試験の選択除外基準は、臨床実態を反映し、症状発現後まもない対象患者を代表するように設定した。さまざまな病態の急性冠症候群患者を対象としたチカグレロルの効果を立証す

るために、UA、NSTEMI 及び STEMI の患者全てを組み入れた点は重要である。PLATO 試験には、2 剤併用抗血小板療法を受けたことのない患者及びクロピドグレルからの切り替え患者、並びに治験担当医師の裁量により盲検下で追加負荷用量のクロピドグレル投与を受けた患者も含まれた。

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 試験との結果の比較を行うことを考慮し、PLATO 試験と類似した選択除外基準を用い、全ての病態（UA、NSTEMI 及び STEMI）を含む急性冠症候群患者を組み入れた。PLATO 試験と同様、臨床実態を反映し、組入れ前までに 2 剤併用抗血小板療法を受けたことのない患者及びクロピドグレルの長期投与を受けていた患者、並びに治験担当医師の裁量により盲検下で追加負荷用量のクロピドグレル投与を受けた患者も含まれた。PLATO 試験と異なる点は、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」としたことである。2 剤併用抗血小板療法を行う患者の組入れを PCI が予定されている患者に制限したのは、国内の臨床診療を反映したものであるが（Ogawa and Kojima 2009、Kasanuki et al 2005）、一般的な疾患管理はアジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験の全患者及び侵襲的治療予定例で同じである。

A.1.2.2.3 早期無作為割付け及び抗血小板療法の開始

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の主な特徴は、症状発現後まもなく（24 時間以内）、冠動脈造影前に、無作為割付け及び治験薬投与を開始したことである。PLATO 試験の場合は、内科的治療又は侵襲的治療（PCI 又は CABG）を実施する前に、これらのいずれかが予定された患者であるかに関係なく治療が開始された。一般的に、急性冠症候群発症後のイベント再発リスクは治療初期が最も高いがその後もリスクは持続するため、両試験では抗血小板療法の早期の開始及び長期的維持（最長 12 カ月間）が求められた。

アジア共同第Ⅲ相試験は対象患者を PCI が予定される急性冠症候群患者に限定したため、治験薬による治療開始後に PCI が施行されることになった。無作為割付されたが PCI が施行されなかった場合、又は PCI ではなく CABG が施行された場合には、治験薬投与を中止するか否かを治験担当医師が判断し、不要と判断された場合は、早期中止例として追跡調査を行った。

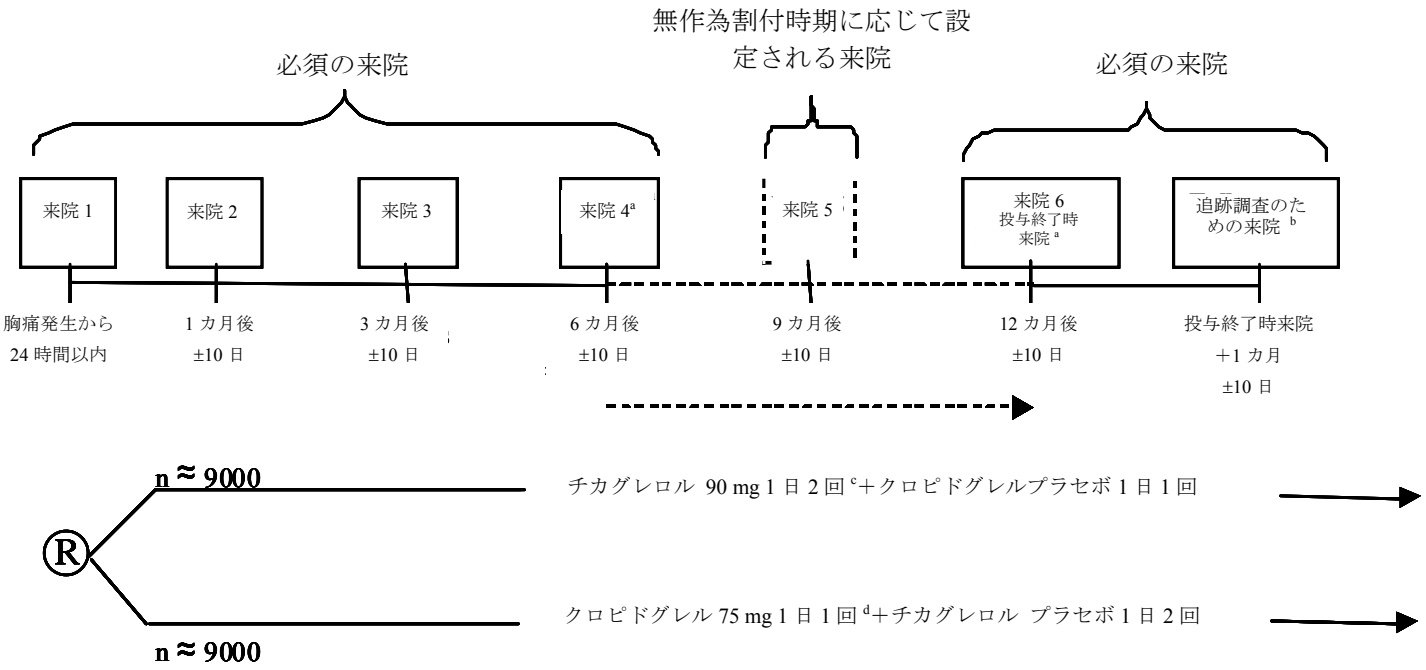


図 1　　PLATO 試験デザイン

試験 D5130C05262 治験総括報告書 図 1 から引用

a　被験者の無作為割付け時期に応じて、全ての測定を実施した投与終了時（EoT）来院は、来院 4（6 カ月後）、来院 5（9 カ月後）又は来院 6（12 カ月後）に実施してもよいこととした。本試験の最終登録被験者では、投与期間は 6 カ月間と最短であり、30 日後に追跡調査来院が実施された。

b　早期に試験を中止した被験者については、最終治験薬投与 1 カ月後に追跡調査来院を設定した後、来院スケジュールに従って追跡調査を行った。

c　初回（負荷）用量 180 mg のチカグレロルを投与した。PCI の施行が無作為割付から 24 時間を超えている場合、チカグレロル 90 mg の負荷用量を追加投与した。急性冠症候群のため入院して治療を受け、5 日間を超えて治験薬投与が中断された被験者の場合、負荷用量 180 mg のチカグレロルを投与した。

d　無作為割付け前に既にクロピドグレル投与を受けていた被験者を除いて、初回（負荷）用量 300 mg のクロピドグレルを投与した。PCI を実施した患者に対しては、無作為割付けとの時間関係に関係なく、治験担当医師の裁量により、追加で負荷用量 300 mg のクロピドグレルを投与してもよいこととした。

PCI：経皮的冠動脈インターベンション、R：無作為割付け

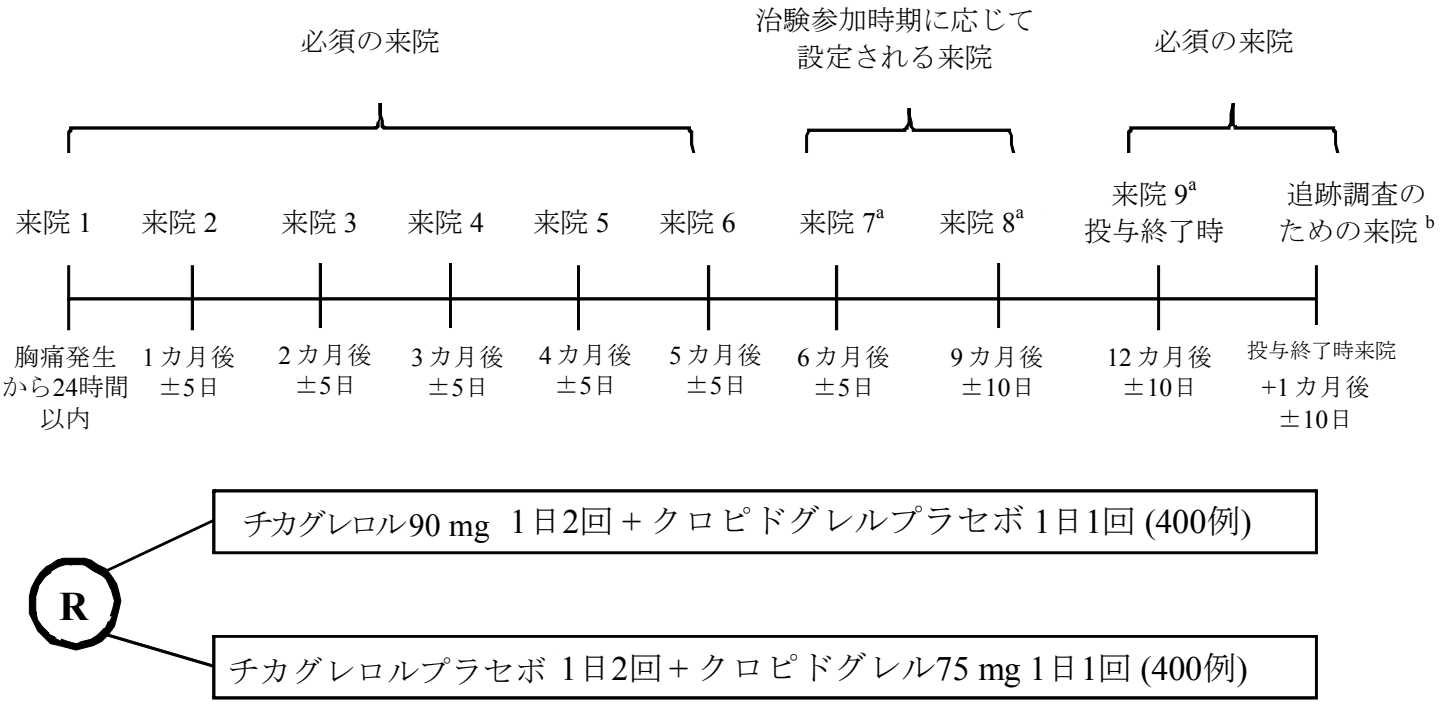


図 2　　アジア共同第Ⅲ相試験デザイン

試験 D5130C00027 治験総括報告書 図 1 から引用
a　治験を継続中の被験者は、来院 7、来院 8 又は来院 9 が投与終了時来院となる場合がある。その際、全ての検査を実施する。
b　治験薬の投与を中止した被験者は、投与終了時来院の 1 カ月後に追跡調査のための来院を実施し、以後は予定された来院計画に従って追跡する。
R：無作為割付け

侵襲的治療

急性冠症候群の患者に対しては、病態が進行している可能性を考慮し治療が行われる。すなわち、受診時点において心電図上で ST 上昇が認められていない場合には、当該患者が心筋梗塞（NSTEMI）患者か UA であるかは、最終診断時まで不明である。このため、診療ガイドラインでは NSTEMI と UA をひとくくりにして（非 ST 上昇型急性冠症候群として）提言を行っており、この枠組みに従って、抗血小板薬による治療が決定されている（Bassand et al 2007）。

PLATO 試験では、治験担当医師は、治療方針が侵襲的治療（PCI 又は CABG）又は内科的治療のいずれであるかを無作為割付け時点で決定した。したがって、二重盲検試験である本試験では、治療方針の決定が、割付けられた治験薬によって左右されることはなかった。また、治療方針は治験薬の割付けに影響を及ぼさなかった。有効性は、これらの各治療グループ（侵襲的治療予定例又は内科的治療予定例）別に評価された。

全体として、無作為割付け時に予定された治療方針は、侵襲的治療が大部分であり（被験者全体の 72%、詳細については、試験 D5130C05262 治験総括報告書 6.4.6 項参照）、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。治験実施計画書では、STEMI 患者全員に緊急 PCI を実施するよう規定されていた。侵襲的治療が予定された被験者割合は、予想されたとおり、急性冠症候群の最終診断としての NSTEMI 及び UA 患者に比べて STEMI 患者の割合が、数値的に高かった。このことは、各国における急性冠症候群の治療実態と一致していた（Fox et al 2002、Peterson et al 2006）。アジア共同第Ⅲ相試験では、全例が PCI が予定されていた患者である。PLATO 試験と同様、アジア共同第Ⅲ相試験でも PCI が予定されていた患者全てが実際に PCI を施行されたわけではない（日本人集団において、チカグレロル群の 363 例中 312 例及びクロピドグレル群の 360 例中 310 例で治療中に PCI を施行した）（試験 D5130C00027 治験総括報告書 6.4.5 項及び表 15 を参照）。

チカグレロル投与時期

冠動脈造影前に急性冠症候群患者にクロピドグレルを前投与することで、主にステント血栓症のリスクが低下するなど、臨床的ベネフィットが得られる（Aoki et al 2009、Steinhubl et al 2002）。試験を実施した時点での臨床診療ガイドラインでも、STEMI 患者及び UA/NSTEMI 患者で早期にチエノピリジン系薬剤の投与を開始することが推奨されていた（Bassand et al 2007、Van de Werf et al 2008、JCS2008）。したがって、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、PCI が予定されている患者に対して、手技前に治験薬投与を開始することを許容した。その結果として、治験実施計画書で規定した急性冠症候群の症状の発現から無作為割付けまでの期間の中央値は比較的短くなる（8 時間未満）と予想された。対照的に、プラスグレルの海外第Ⅲ相試験である TRITON 試験では、冠動脈造影の結果が得られるまで治験薬の投与開始を遅延させたため（Wiviott et al 2007）、症状発現から無作為割付けまでの期間はかなり長く、平均で 34～35 時間、中央値で 25 時間であった（FDA 2009）。また TRITON 試験では、CABG の施行が必要になるなど、出血リスクの上昇が予測される場合、冠動脈造影の結果が明らかになるまでは、2 剤併用抗血小板療法を差し控えるという選択も可能とされていた。これに対し、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のデザインは現行の実医療を反映していると考えられる。

A.1.2.2.4 用量設定

急性冠症候群における抗血小板薬によるリスク減少効果を予測するサロゲートマーカーは存在しないが、IPA は初期投与法を検討する指針となる適切なバイオマーカーである。DISPERSE 試験において、チカグレロル 1 日 2 回投与（50 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2

回）により、400 mg 1 日 1 回投与に比べて 24 時間にわたり高いレベルでより一貫した IPA を維持できることが明らかになっている（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1.2 項参照）。チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与では、クロピドグレルに上回る IPA は得られないが、100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2 回投与では、クロピドグレル 1 日 1 回投与に比べて、より高くかつより一貫した IPA が 24 時間にわたり維持される。したがって、これまでに立証されたように、安定した IPA が得られるように、チカグレロルは 1 日 2 回投与とすべきである。DISPERSE2 試験では、バイオアベイラビリティが向上した改良初期製剤が 90 mg 1 日 2 回及び 180 mg 1 日 2 回投与で使用され、いずれの用量において安全性及び忍容性は良好であった。

PLATO 試験

PLATO 試験の治験実施計画書では、当初、維持用量は 180 mg 1 日 2 回投与と規定されていたが、第 I 相及び第Ⅱ相試験でその後得られた R-R 間隔延長及び徐脈に関連する情報から、有効性と安全性のバランスが最適である用量として 90 mg 1 日 2 回投与を選択するに至った。これにより、PLATO 試験では、90 mg 1 日 2 回投与を用いるように治験実施計画書の改訂を行った（試験 D5130C05262 治験総括報告書 5.2.3.1 項参照）。なお、この用量変更に関わる改訂は試験開始前に行われた。

チカグレロル群に無作為割付けされた被験者には、最初に負荷用量として 180 mg を投与し、無作為割付け時の初回負荷投与から 24 時間以上経過後に PCI を施行する場合は 90 mg を追加投与した。臨床試験（DISPERSE 試験及び DISPERESE2 試験）における薬力学的評価の結果から、無作為割付け時に投与した最初の負荷用量 180 mg は、患者がその後 PCI を受ける場合であっても、最初の 24 時間に期待される有効性の点で十分であることは明らかになっている。一方、初回負荷投与から 24 時間以降に PCI を施行する場合には、90 mg 1 日 2 回の維持用量に負荷用量としてさらに 90 mg を追加投与することにより、PCI に伴う出血に関連する安全上のリスクがほとんど上昇することなく（Cannon et al 2007）、ベネフィットが得られると予想した（Storey et al 2007）。

アジア共同第Ⅲ相試験

チカグレロル 45 mg 又は 90 mg 1 日 2 回を投与したときの IPA を検討したアジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）において、日本人患者について検討した結果、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 はチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与時に比べ約 10%高く、また安全性上問題となる差は認められなかった。これにより、日本人においてもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与が適切と判断された。

さらに、PLATO 試験のアジアコホートにおいても、PLATO 試験全体の場合と同様に、チカグレロル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、アジア人患者ではチカグレロル及び主要代謝物の曝露量が白人と比して 40%高いにも関わらず（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.7.4 項）、アジア人で新たな安全性の懸念が認められることはなかった。したがって、日本人におけるチカグレロルの用量を PLATO 試験と同じ初回負荷用量 180 mg 投与後に 90 mg 1 日 2 回投与としても問題はないと判断した（試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.18 参照）。

A.1.2.2.5 比較対照薬の選択

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、クロピドグレル（初回負荷用量 300 mg 投与後に維持用量として 75 mg 1 日 1 回投与）が対照薬として使用された。クロピドグレル 75 mg＋アスピリンの長期投与は最も一般的に処方される抗血小板療法であり、非 ST 上昇型急性冠症候群患

者における心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中の発生率を有意に低下させることが示されている（Yusuf et al 2001）。PLATO 試験を実施した時点での診療ガイドラインにおいて、クロピドグレルは非 ST 上昇型急性冠症候群患者の管理方法として推奨されていた（Anderson et al 2007、Antman et al 2008、Braunwald et al 2002、Van de Werf et al 2008）。また、アジア共同第Ⅲ相試験を実施した時点での日本の診療ガイドラインにおいて、クロピドグレルは STEMI、NSTEMI 及び UA 患者のステント留置例に対してクラス I として推奨されていた（JCS2008、JCS2009）。

PLATO 試験実施当時の海外の実医療においては、PCI 施行前に負荷用量として 300～600 mg のクロピドグレルを追加投与することが行われていた（Anderson et al 2007、Antman et al 2008、Bassand et al 2007、King et al 2008、Van de Werf et al 2008）。このような理由により、PLATO 試験の治験実施計画書では、PCI 施行前に追加でクロピドグレルを負荷投与することを許容した。アジア共同第Ⅲ相試験においては、PLATO 試験に倣って試験デザインを計画したため、PLATO 試験と同様、600 mg の追加投与を可能とした。

最新の ESC の NSTEMI に関するガイドラインにおいても、クロピドグレル 600 mg の初回負荷投与（PCI 施行例には、300 mg の初回負荷投与後さらに 300 mg の負荷用量を追加投与）は、侵襲的治療が予定されている患者で、チカグレロル又はプラスグレルが治療選択肢に含まれない場合の治療として推奨されている（Hamm et al 2011）。また、最新の ACC/AHA ガイドラインにおいても、ステント留置を伴う PCI を行う時のクロピドグレルによる負荷用量として 600 mg が推奨されている（Levine et al 2011）。

アジア共同第Ⅲ相試験開始当時、国内において PCI が適応される STEMI 患者はクロピドグレルの適応外であったため、アジア共同第Ⅲ相試験では PCI が適応される STEMI 患者に対して日常的にクロピドグレルを処方している施設のみで実施した。なお、2015 年 7 月現在クロピドグレルは PCI が適用される STEMI 患者に対する適応を取得している。

上記より、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のデザインは、試験実施時の実医療にも、ガイドラインの推奨内容にも合致するものであった。

A.1.2.2.6 選択／除外基準の設定

PLATO 試験では、あらゆる病態の急性冠症候群患者を対象としたチカグレロルの効果を検証するために、内科的治療及び侵襲的治療のいずれが予定されているかに関係なく、UA、NSTEMI 及び STEMI 患者 18758 例が登録された（無作為割付け 18624 例）。アジア共同第Ⅲ相試験では、対象患者を PCI が予定されている急性冠症候群患者とし、801 例（日本人 723 例）が無作為割付けされた。

選択／除外基準は実医療を反映するように設定した。本試験では、治療の対象となる患者集団を代表する患者を選択することができ、治験担当医師が個々の病態の診断に広く用いて、日常診療と同様に被験者の適格性を判断できるような選択基準を設定した。

実医療を反映できるように、イベント発生のリスクをある程度有する患者集団を登録するための選択/除外基準を設定し、治験実施計画書に明記した。具体的には、組入れまでの期間を短く設定したこと（急性冠症候群発症後 24 時間以内）、また、ST 間隔の異常や心臓バイオマーカー上昇のいずれも認められない患者に対しては、その他の危険因子を有することを選択基準として規定したことにより、イベントの再発リスクが非常に低い患者については治験対象集団から確実に除外されるようにした。したがって、これらの試験には、抗血小板療法の恩恵を享受できる可能性が高い患者が組み込まれた。

A.1.2.2.7 試験評価項目

PLATO 試験

有効性の主要評価項目は、いずれも臨床的に意義のある客観的な複合エンドポイントから構成されており、試験開始時点において、各国の規制当局からすでに合意を得ていた。有効性の主要評価項目を構成する 3 つのエンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）は、いずれも臓器機能の不可逆的な障害を意味し、客観的に評価可能であり、他の急性冠症候群患者を対象とした試験の評価項目とも一致している。イベントの誤判別の問題を回避するため、虚血性脳卒中と出血性脳卒中の両方を組み込んだ。PLATO 試験では、全ての実施医療機関及び地域で有効性エンドポイントの評価に一貫性が保たれるように中央判定のプロセスを取り入れた。Independent Central Adjudication Committee（以下、ICAC）は、治験依頼者及び治験担当医師から独立した第三者委員会であり、ICAC 要綱に従って、有効性の主要及び副次的評価項目としての全てのイベントを盲検下で中央判定し、評価を行った。

以下に示した有効性の副次的評価項目については、予め設定した順序に従い階層的検定を行った。

(i) 無作為割付時に侵襲的治療を予定していた（急性冠症候群で入院中に冠動脈血管造影及び必要な場合は血行再建術が予定されていた）患者のサブグループにおいて、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間

(ii) 死亡（死因を問わない）、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間

(iii) 心血管死、心筋梗塞（心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、脳卒中、重度の再発性心筋虚血、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間

(iv) 心筋梗塞、心血管死、脳卒中の順序で、有効性の主要評価項目を構成する各イベントが個々に初めて発生するまでの期間

(v) 死亡（死因を問わない）が発生するまでの期間

有効性の副次的評価項目を設定した主な目的は、疾患の重度別に見たチカグレロルの効果を検討することであった。侵襲的治療予定例は医学的に重要な患者集団を構成することから、侵襲的治療予定例のサブグループで解析を実施した。また、より包括的な評価項目として、死亡（死因を問わない）を含めた。有効性の副次的評価項目の解析では、複数の仮説を検定する場合の第 I 種の過誤率が高くならないよう、階層的検定を行った。有効性の副次的評価項目の解析では、NSTEMI 及び STEMI 患者における探索的解析を実施し、これらの急性冠症候群の部分集団における効果の一貫性について探索的に評価した。重要なサブグループである割付後 24 時間以内に PCI を施行した患者のサブグループにおけるチカグレロルの有効性を確認するために、有効性の副次的評価項目について当該患者集団における追加解析を行った（試験 D5130C05262 治験総括報告書 図 15 参照）。また、予め規定されていたステント血栓症の発生率に関する探索的解析を実施した。

さらに、侵襲的治療予定例のサブグループでは、有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の解析のみならず、上記の副次的評価項目(ii)～(v)、及びステント血栓症の発生率に関する解析を実施した（試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 参照）。本サブ

グループはA.1.1.5項で述べたとおり、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団との有効性及び安全性の比較に最も適切な集団であると考えた。

アジア共同第Ⅲ相試験

有効性の主要評価項目は、PLATO 試験と同じ複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）で構成された。

本試験の対象集団は「PCI が予定されている急性冠症候群患者」であり、PLATO 試験の「侵襲的治療予定例」のサブグループと類似した集団であると考える。この対象集団における有効性の複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発生率に関する解析を実施した。

有効性の副次的評価項目は、PLATO 試験と同様に設定した。階層的検定は行わず、下記の評価項目それぞれについて解析を行った。

(i) 死亡（死因を問わない）、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間

(ii) 心血管死、心筋梗塞（心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、脳卒中、重度の再発性心筋虚血、再発性心筋虚血、一過性脳虚血発作、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間

(iii) 心筋梗塞、心血管死、脳卒中の順序で、有効性の主要評価項目を構成する各イベントが個々に初めて発生するまでの期間

(iv) 死亡（死因を問わない）が発生するまでの期間

PLATO 試験と同様、有効性評価項目に関して一貫した評価が保証されるように、治験依頼者及び治験担当医師から独立したクリニカルエンドポイント委員会（以下、CEC）が、報告された全ての臨床イベントの中央判定を盲検下で行った。

A.1.2.2.8 投与期間

PLATO 試験の投与期間は 6～12 カ月間であった。一般的に、急性冠症候群発症後のイベントのリスクは治療初期が最も高いが、リスクは持続するため、PLATO 試験では長期の抗血小板療法を行うこととした。また、この投与期間は、試験を実施した時点での、急性冠症候群診療ガイドラインの内容も反映していた（Anderson et al 2007、King et al 2008）。アジア共同第Ⅲ相試験での投与期間も、6～12 カ月で設定した。

A.1.2.2.9 試験前、試験中及び試験後における他の薬剤の投与について

アスピリンは血栓性イベント抑制のための標準療法の一つであることから、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験においては、禁忌でない限り、チカグレロル及びクロピドグレルのいずれに対しても基礎治療としてのアスピリンを併用した（Anderson et al 2007、Antman et al 2008、Bassand et al 2007、Van de Werf et al 2008）。アスピリンはトロンボキサン経路を遮断し、$P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬とは異なるメカニズムを介して血小板凝集を阻害する。PLATO 試験を実施した時点では、過去の臨床試験で血栓性イベント予防のための併用療法において 75～100 mg 1 日 1 回投与が適切なアスピリンの投与量範囲であることが明らかになっていたことから（Peters et al 2003、Patrono et al 2004）、治験実施計画書に規定された。

試験前にアスピリン投与を受けていなかった患者の場合、初回負荷用量として 160～500 mg（アジア共同第Ⅲ相試験では 162～330 mg）のアスピリン投与を許可した（最大負荷用量 325 mg が望ましいが、500 mg が標準的に投与されている場合にはこれを許可した）。ベアメタルステント（BMS）又は薬剤溶出性ステント（DES）の留置後は、試験を実施した時点での ACC/AHA ガイドラインに従って、治験担当医師の裁量で、最長 6 カ月間にわたりアスピリン 325 mg（アジア共同第Ⅲ相試験では 330 mg）投与を許可した（Anderson et al 2007）。PLATO 試験終了後、米国のガイドラインが改訂され、PCI 後の低用量アスピリンによる維持療法が推奨されている。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の被験者には、既知の薬物相互作用又は具体的な制限理由がない限り、急性冠症候群を発現した患者の治療に一般的に用いられる治療法に基づいて、前投薬及び併用薬が許可された。合併症に対する併用薬については、チカグレロル又はクロピドグレルと実質的に臨床上意味のある相互作用が起こり得ると PLATO 試験開始前に予測された場合にのみ使用を制限した。アジア共同第Ⅲ相試験における併用薬については、PLATO 試験に準じて設定した。経口抗凝固薬、追加経口抗血小板療法、及び線溶療法は、出血リスクを上昇させ、試験結果の交絡因子となるため、試験中は禁止とした。試験中、非経口抗凝固薬及び糖蛋白Ⅱb/Ⅲa（GPⅡb/Ⅲa）受容体拮抗薬の短期使用は許可した。

被験者が試験を終了又は中止した後、各施設の通常の臨床診療に従って治療を行った。投与終了時来院において、治験担当医師は、試験終了後の治療薬として、どの抗血小板薬を使用するか自由に決定することが認められていた。当該被験者が $P2Y_{12}$ 受容体の阻害を継続して必要とする場合、最終治験薬投与 12～24 時間後から、非盲検でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与を開始した。また、治験担当医師の裁量で、初回負荷投与としてクロピドグレル 300 mg を追加してもよいこととした。

A.1.2.2.10 統計解析方法

PLATO 試験の主要目的は、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、チカグレロルによる血栓性イベント抑制効果をクロピドグレルと比較することであった。有効性の主要評価項目は、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが初めて発生するまでの期間であった。治験依頼者及び治験担当医師から独立した第三者委員会が、報告された全ての臨床イベントについて盲検下で中央判定を行った。主要解析では、投与群を因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて、無作為割付け時点から、主要評価項目としての複合エンドポイントに含まれるイベントが初めて発生するまでの期間を比較した。帰無仮説は、それぞれのイベントについて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が 1 に等しいこととし、対立仮説はハザード比が 1 に等しくないこととした。

主要解析の結果に関して、Kaplan-Meier（KM）図を作成し、イベント発生率の不偏推定量を求めた。有効性の主要評価項目及びその構成要素の 6 及び 12 カ月後における発生率（KM 推定量〔KM%〕）を集計した。12 カ月後における有効性及び安全性（特に出血）変数の KM%の治療間差の逆数として、12 カ月間の治療に必要な数（NNT12）を算出した。全ての有効性評価項目は、最大解析対象集団を用いて解析した。クロピドグレルと比較してチカグレロルでは、より高いかつより一貫した IPA が得られることが示されていたことから、有効性解析に選択した検定方法は優越性検定とした。

治験実施計画書では、被験者が治験薬投与を中止した場合にも、予定されていた残りの来院を全て実施することが規定されていた。患者が試験を中止した場合、予定された試験期間終了時点における心筋梗塞、脳卒中及び死亡に関する被験者の状況を見極めるため、あらゆる努力を払う

ことになっていた。試験参加の同意を撤回した被験者については、試験中止日までのデータを、試験に含めることとした。

本試験の主要目的に関する検証的解析では、有効性の主要及び副次的評価項目の統計解析を実施した。検定の多重性に対応するため、階層的検定手順を用いた。有効性の主要評価項目に関する帰無仮説が棄却された場合、有効性の主要評価項目としての複合エンドポイントの場合と同様の統計解析法を用いて、別途 PLATO 試験の統計解析計画書で予め規定された順序で、有効性の副次的評価項目としての複合エンドポイントの検定を行った。統計学的に有意でない治療効果の差が初めて認められるまで、統計学的仮説検定を継続して実施した。予定された全ての検定を実施し、最初の統計学的に有意でない検定に続く検定は記述的に解釈することとした。

アジア共同第Ⅲ相試験の主要目的は以下のとおりである。

a) 日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象としてチカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの短期及び長期の安全性及び忍容性（特に出血）をクロピドグレル 75 mg（1 日 1 回）を投与したときと比較検討する。

b) 日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象としてチカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの血栓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）を投与したときと比較検討する。

本試験における安全性の主要評価項目は、Major bleeding（PLATO 試験の定義による）、有効性の主要評価項目は心血管死、心筋梗塞及び脳卒中から構成される複合エンドポイントとした。安全性及び有効性の主要評価変数は、治験薬投与開始から安全性及び有効性の主要評価項目としての複合エンドポイントのいずれか（以降、統計解析の記載では「イベント」とする）が最初に発現するまでの期間とした。治験依頼者及び治験担当医師から独立した第三者委員会が、報告された全ての臨床イベントについて盲検下で中央判定を行った。

主要解析では、投与群を因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて、無作為割付け時点から、主要評価項目としての複合エンドポイントのいずれかが最初に発現するまでの期間を比較した。Cox 比例ハザードモデルは、比例ハザード性が成立する場合、イベント発現までの期間を解析するための最も検出力が高い統計手法であり、比例ハザード性からの逸脱に対して頑健である。主要解析の結果に関して、KM 図を作成し、イベント発生の累積リスクの不偏推定量を求めた。有効性の主要評価項目及びその構成要素の 12 カ月後における KM%並びにハザード比（推定値）及び信頼区間を表示した。全ての有効性評価項目は、最大解析対象集団を用いて解析し、安全性評価項目は安全性解析対象集団を用いた。

アジア共同第Ⅲ相試験では正式な統計学的仮説検定や階層的検定は行わず、有効性の副次的評価項目のそれぞれについて解析を実施した。このようにした理由は、症例数の設定が実施可能性に基づいていること、及び主要目的の内容によるものであった。

A.1.2.2.11 症例数

PLATO 試験

過去の試験で認められた、クロピドグレル群の平均投与期間 9 カ月間にわたる、有効性の評価項目としての複合エンドポイントのイベント発生率 9.3%（Yusuf et al 2001）及び緊急 PCI を受ける ST 上昇型急性冠症候群患者における 6～18 カ月間の投与期間におけるイベント発生率 12%（Silber et al 2005）に基づいて、PLATO 試験におけるクロピドグレル群の 12 カ月間にわたるイベント発生率は 11%であると予想された。チカグレロルの目標とする相対リスク減少率（RRR）

を 15%とし、中止率 20%を見込んで、症例数を計算した。有意水準 4.97%で（1 回の中間解析で調整）、この RRR を検出力 90%以上で検出するためには、約 1780 件のイベントが必要と算出された。予定された試験期間でこのイベント数を得るためには、合計 18000 例の被験者が必要であると推定された。

アジア共同第Ⅲ相試験

症例数（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。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。現状の日本人における有効性の主要評価項目（心血管死、脳卒中、心筋梗塞）の年間発生率の推定は困難であるが、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生率をおよそ 6%、PLATO 試験の結果から、日本人患者における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を 0.84 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よそ 1.67 となる。

アジア共同第Ⅲ相試験は、クロピドグレルと比較したチカグレロルの有効性を証明するために、この試験を単独で用いることは想定しておらず、PLATO 試験の結果、及び日本人被験者が参加した第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験を含むチカグレロル開発プログラム全体の結果に照らして考察することを計画した。

A.2 個々の試験結果の要約

A.2.1 評価資料とした個々の試験結果の概要

本申請における評価資料として本概要で考察する、チカグレロルの有効性及び安全性について検討した第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）及びアジア共同第Ⅱ相試験について、以下に試験結果を示した。これらの試験については個々の試験のまとめ 2.7.6.2 項にそれぞれ概要を示す。アジア共同第Ⅱ相試験の治験総括報告書は第 5 部 3.3.2 項に、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の治験総括報告書は第 5 部 3.5.1 項に示す。

A.2.1.1 アジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）

試験デザイン及び目的：安定期の冠動脈疾患を有する日本人を含むアジア人患者にチカグレロル 45 mg 又は 90 mg 1 日 2 回、又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の 4 週間投与を行い、チカグレロル 2 用量の IPA を評価する多施設､無作為化、二重盲検、並行群間、アジア共同試験である。主要エンドポイントは各評価時点の IPA（最終凝集率）であった。合計 139 例の安定期の冠静脈疾患を有する日本人を含むアジア人男性及び女性患者（平均年齢 63 歳；範囲 35～80 歳）がチカグレロル 45 mg 群、90 mg 群、又はクロピドグレル群に無作為割付された。

結果：チカグレロル 90 mg 群は、45 mg 群及びクロピドグレル群と比べて、好ましい薬力学的プロファイルを示した。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り、特に、チカグレロル 90 mg 群とクロピドグレル群で低かった。チカグレロル 90 mg 群とクロピドグレル群の平均 IPA（最終凝集率）の差は本試験と DISPERSE 試験とで類似していた。

チカグレロル 45 mg 群の平均 IPA（最終凝集率）は、DISPERSE 試験ではクロピドグレル群と類似していたが、本試験ではクロピドグレル群よりも一貫して高かった。

日本人患者において、チカグレロル 90 mg 群の平均 IPA（最終凝集率）は、全ての評価時点でチカグレロル 45 mg 群と比較して高かった。チカグレロル 45 mg 群及びチカグレロル 90 mg 群のいずれの平均 IPA（最終凝集率）も、クロピドグレル群と比較して高かった。投与 0 週目（投与初日）の平均 IPA（最終凝集率）は、チカグレロル 45 mg 群及び 90 mg 群では投与 4 週目（28 日目）の平均 IPA（最終凝集率）に近い値に達していたが、クロピドグレル群では投与 4 週目の平均 IPA（最終凝集率）よりも大幅に低い値であった。

投与 4 週目の投与後 12 時間（投与間隔の最終時点）における平均 IPA（最終凝集率）の投与群間差（95%信頼区間〔CI〕）は、チカグレロル 90 mg 群と 45 mg 群では 9.97%（0.49～19.45%）、チカグレロル 45 mg 群とクロピドグレル群では 15.09%（5.81～24.37%）、チカグレロル 90 mg 群とクロピドグレル群では 25.06%（15.47～34.65%）であった。

日本人患者において、チカグレロル 90 mg 群におけるチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は、45 mg 群の概ね 2 倍であり、用量比例性が示された。日本人患者における薬物動態プロファイルは日本人以外のアジア人患者と大きな違いはなかった。第 4 週におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,t}$ は日本人患者のほうが DISPERSE 試験における欧米人患者と比べて 1.3～1.5 倍高かった。本試験の全集団及び日本人集団のいずれにおいても、大きな安全性上の問題はなかった。

結論：安定期の冠動脈疾患を有する日本人及びアジア人患者において、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 回投与よりも好ましい血小板凝集阻害作用を示した。日本人患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は日本人以外のアジア人患者と大きな違いは認められず、また DISPERSE 試験における欧米人患者よりも 1.3～1.5 倍高かった。本試験において大きな安全性上の問題はなかった。

A.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験〔試験 D5130C05262〕）

試験デザイン及び目的：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、チカグレロルの血栓性イベント予防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することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間第Ⅲ相比較試験で、有効性及び安全性の評価資料となる試験である。主要評価項目は、無作為割付けから、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中からなる複合イベントのいずれかが初めて発生するまでの期間とした。治験薬投与は、チカグレロル群の場合、初回負荷用量として 180 mg を投与した後、90 mg を 1 日 2 回経口投与し、クロピドグレル群の場合、初回負荷用量として 300 mg を投与した後（クロピドグレルによる未治療例の場合）、75 mg を 1 日 1 回経口投与した。急性冠症候群の症状発現後 24 時間以内に患者をいずれかの投与群に無作為割付けした。ST 上昇型急性冠症候群又は非 ST 上昇型急性冠症候群と確定診断された合計 18624 例（平均年齢 62.2 歳；範囲 19～97 歳）が無作為割付けされ、18421 例に治験薬が投与され（チカグレロル群 9235 例、クロピドグレル群 9186 例）、18062 例が試験を完了した。被験者には 6～12 カ月間にわたり治験薬が投与された。

結果：PLATO 試験では、様々な病態の急性冠症候群患者（UA 16.7%、NSTEMI 42.7%、及び STEMI 37.7%）が登録され、侵襲的治療（冠動脈造影及び必要に応じて PCI 又は CABG）が予定されていた患者は 72%、内科的治療が予定されていた患者は 28%であった。合計で患者全体の 10.2%に CABG が施行された。治験薬投与期間が 180 日間を超えていた被験者は、チカグレロル群で 6762 例（73.2%）、クロピドグレル群で 6915 例（75.3%）であり、治験薬投与期間が 360 日

間を超えていた被験者は、それぞれ 3138 例（34.0%）及び 3184 例（34.7%）であった。PLATO 試験には、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の点で、各国の急性冠症候群患者を概ね代表する患者集団が登録された。他の急性冠症候群プログラム同様、PLATO 試験では主に白人（91.7%）が登録された（アジア人 5.9%、黒人 1.2%）。患者内訳、治験実施計画書からの逸脱、人口統計学的特性及び他の基準値の特性、試験前と試験中及び試験後の薬物投与、及び治療遵守に関して、解析対象集団全体を通して、投与群間でバランスがとれていた。PLATO 試験における治療方針は、各国で概ね一貫しており、各国の急性冠症候群ガイドラインを遵守したものであった。

有効性の主要評価項目である急性冠症候群発症後の心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合イベントの発生率低下において、チカグレロルはクロピドグレルより優れていた（RRR 16%、絶対リスク減少〔ARR〕1.9%、ハザード比〔HR〕0.84〔95%CI 0.77～0.92〕、p=0.0003）。この ARR に基づくと、患者 54 例にクロピドグレルの代わりにチカグレロルを 12 カ月間投与した場合、主要評価項目としての複合イベント 1 件が予防されることになる。治療後最初の 30 日間において、チカグレロル群で統計学的に有意な早期効果（RRR 12%）が得られた。最初の 30 日間でイベントが発現しなかった被験者のサブグループを対象とした KM 図による評価において、最初の 30 日間以降も主要評価項目に関する効果が持続した（RRR 19%）。これらの知見を総合して、最初の 30 日間に認められたチカグレロル投与のベネフィットは、1～12 カ月間にわたり持続することが立証された。侵襲的治療が予定されている急性冠症候群患者（RRR 16%、ARR 1.7%、HR 0.84〔95%CI 0.75～0.94〕、p=0.0025）及び内科的治療が予定されている急性冠症候群患者（RRR 15%、ARR 2.3%、HR 0.85〔95%CI 0.73～1.00〕、名目的 p 値 0.0444）においても、クロピドグレル群に比べて、チカグレロル群では、主要評価項目である複合イベントの発生率が低下した。クロピドグレル群に比べてチカグレロル群では、心血管死（RRR 21%、ARR 1.1%、HR 0.79〔95%CI 0.69～0.91〕、p=0.0013）及び心筋梗塞（RRR 16%、ARR 1.1%、HR 0.84〔95%CI 0.75～0.95〕、p=0.0045）の発生率がそれぞれ低下したが、脳卒中の発生率は低下しなかった（1.3% vs. 1.5%、p=0.2249）。心血管死に関する ARR 1.1%に基づくと、患者 91 例にクロピドグレルの代わりにチカグレロルを 12 カ月間投与した場合、心血管死 1 件が予防されることになる。クロピドグレル群に比べてチカグレロル群では、死亡（死因を問わない）、心筋梗塞及び脳卒中からなる複合イベントの発生率が低下した（RRR 16%、ARR 2.1%、HR 0.84〔95%CI 0.72～0.92〕、p=0.0001）。4 階層目の脳卒中の検定以降、副次的評価項目に関する階層的検定は中止したが、死亡数（死因を問わない）はクロピドグレル群に比べてチカグレロル群で少なかった（RRR 22%、ARR 1.4%、HR 0.78〔95%CI 0.69～0.89〕、名目的 p 値 0.0003）。年齢、人種、性別、BMI、予定された治療、急性冠症候群の最終診断（UA、NSTEMI 及び STEMI）など、人口統計学的因子のいずれで層別しても、チカグレロルの効果は一定していた。しかしながら、3 つの因子（地域、性別ごとの体重中央値、無作為割付け日における脂質低下薬の投与）と主要評価項目の成績との間に有意差をもって弱い交互作用が認められた。専門家による検討を行った結果（Carroll and Fleming 2013、Mahaffey et al 2011）、アスピリンの維持用量が高用量であったことがこの交互作用の原因であった。試験期間中、「definite」に分類されるステント血栓症の発生例数は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で少なかった（106 例 vs. 71 例、RRR 33%、ARR 0.6%、HR 0.67〔95%CI 0.50～0.91〕、名目的 p 値 0.0091、予め規定した探索的解析）。

チカグレロル又はクロピドグレルの投与中止により、30 日間の追跡調査期間中における主要評価項目としての複合イベント発生率は数値的に同程度に増加した。

全般的安全性プロファイルはチカグレロル群とクロピドグレルで概ね同様であった。呼吸困難、出血、R-R 間隔延長、及び腎臓系に分類される有害事象を除いて、有害事象を発現した被験者数は投与群間で類似していた。PLATO 試験の定義による「Total Major Bleeding」（安全性の主要評

価項目）に関して、チカグレロル群とクロピドグレル群の間に有意差は認められなかった（HR 1.04〔95%CI 0.95～1.13〕、p=0.4336）。

致死的な出血、致死的な Major bleeding 及び生命を脅かす Major bleeding の発現率に、投与群間で有意差は認められなかった。PLATO 試験の定義による Major bleeding＋Minor bleeding の合計の発現率はクロピドグレル群に比べてチカグレロル群で有意に高かった。PLATO 試験の定義による CABG に関連する Major bleeding は、投与群間で類似していた。解析から CABG 関連出血を除いた場合、両投与群における Major bleeding の発現率は低下したが、チカグレロル群の発現率はクロピドグレル群に比べて有意に高かった。治験担当医師による処置に関連しない胃腸の Major Bleeding の報告は、クロピドグレル群（94 件）に比べてチカグレロル群（124 件）で数値的に多く、このうち致死的な出血については、チカグレロル群にはなく、クロピドグレル群で 5 件であった。チカグレロル群で認められた胃腸出血の増加は、出血の重症度分類が高くなるほど小さくなった。PLATO 試験の定義による処置に関連しない Major bleeding＋Minor bleeding の合計の発現率は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が有意に高かった（p<0.0001）。チカグレロル群で認められた Minor bleeding の増加は、大部分が鼻出血によるものであった。Total Major bleeding、若しくは CABG 又は処置に関連しない Major bleeding の発現リスクに上昇が認められるサブグループは特定されなかった。高い血小板凝集阻害作用を有するチカグレロル固有の薬力学的作用を考慮すると、上記の出血データは臨床的に管理可能なプロファイルであると考えられる。呼吸困難の発現率は、クロピドグレル群（6.5%）に比べてチカグレロル群（12.0%）の方が高かった。両投与群において、ベースライン値と比較して 10%未満の平均血清クレアチニン値上昇が認められ、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が数値的に大きい増加が認められた。投与を中止すると、血清クレアチニン値の投与群間の差は減少した。R-R 間隔の延長を発現した患者数はクロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方で多かったが、この発現率の違いが関連していると考えられる有害な臨床症状は認められなかった。第Ⅱ相試験で認められた他の有害事象の中には、安全性シグナルと疑われる事象もあり、他の抗血小板薬で既知の有害事象として報告されている事象もあるため、注意深く検討した。これらには、不整脈、肝関連有害事象又は肝障害、異常膣出血、治験薬との関連が疑われる婦人科癌、及び新生物が含まれる。これらの問題に関連する有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン、並びに安全性シグナルとして疑われる他の有害事象について調査したが、チカグレロル投与に伴う安全性の問題は確認されなかった。

有効性及び安全性の複合評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、又は PLATO 試験の定義による Major bleeding）の解析の結果から、急性冠症候群の症状発現後 12 カ月間におけるクロピドグレルと比較したチカグレロルの臨床効果が裏付けられた（RRR 8%、ARR 1.4%、HR 0.92、p=0.0257）。

結論：有効性の主要評価項目である急性冠症候群発症後の心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合イベントの発生率低下において、チカグレロルはクロピドグレルより優れていた。複合エンドポイント及びそれを構成する個々のイベントに関する補助的な副次的解析から、この結果の頑健性が確認された。全般的安全性プロファイルはクロピドグレルと概ね同様であった。PLATO 試験の定義による「Total Major bleeding」の発現率（安全性の主要評価項目）に関して、チカグレロル群とクロピドグレル群の間に有意差は認められなかった。PLATO 試験の定義による Major ＋Minor bleeding の発現率は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が有意に高かった。TIMI の定義による Major bleeding の発現率にチカグレロル群とクロピドグレル群の間に有意差は認められなかった。有効性及び安全性の複合評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、又は PLATO 試験で定義した Total Major bleeding）の解析の結果から、チカグレロル投与により、急性冠症候群発症後 12 カ月間にわたり、Total Major bleeding の発現率が上昇することなく、より強力な血小板凝集阻害が達成されるという優れた有効性が立証された。

A.2.1.3 アジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）

試験デザイン及び目的：アジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027）は、PCI が予定された日本人及び日本人以外のアジア人の非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象として、チカグレロルの安全性及び有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間比較第Ⅲ相試験である。また、本試験は有効性及び安全性の評価資料となる試験であり、低用量アスピリンと併用したときのチカグレロルの安全性及び有効性をクロピドグレルと比較検討するようにデザインされた PLATO 試験のミラー試験であった。PLATO 試験に合わせ、主要評価項目（Major bleeding 及び心血管死、心筋梗塞及び脳卒中からなる複合エンドポイント）の評価により、アジア人患者における安全性及び有効性を検討したが、PLATO 試験の検証試験という位置づけではない。本アジア共同第Ⅲ相試験の予定組入れ例数（800 例）は実施可能性に基づいて設定されたため、この症例数（イベント数）のデータを以て、安全性及び有効性のそれぞれの主要目的について、検証的な手法によってデータを適切に評価することは想定していなかったが、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。本集団の評価において特に重要と考えられる他の目的は、血小板凝集及び母集団薬物動態のさらなる検討、ならびに本集団の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」と比較することであった。そのため、主要評価項目、副次的評価項目、薬物動態及び薬力学的評価項目を含め有効性を包括的に検討すること、及び全ての出血イベント（すなわち、Major bleeding だけでなく、Minor bleeding 及び Minimal bleeding も含む）を含め安全性を検討することが必要と考えた。したがって、本アジア共同第Ⅲ相試験の治験総括報告書では、結果を包括的に検討した。治験薬投与は、チカグレロル群の場合、初回負荷用量として 180 mg を投与した後、90 mg を 1 日 2 回経口投与し、クロピドグレル群の場合、初回負荷用量として 300 mg を投与した後（クロピドグレルによる未治療例の場合）、75 mg を 1 日 1 回経口投与し、いずれもアスピリンと併用した。急性冠症候群の症状発現後 24 時間以内に患者をいずれかの投与群に無作為割付けした。STEMI 又は NSTEMI と確定診断された合計 801 例（平均年齢 67 歳；範囲 34～93 歳）が無作為割付けされ、767 例に治験薬が投与され（チカグレロル群 387 例、クロピドグレル群 380 例）、672 例が試験を完了した。このうち、723 例が日本人患者であり（平均年齢 67 歳；範囲 36～93 歳）、689 例に治験薬が投与され（チカグレロル群 349 例、クロピドグレル群 340 例）、610 例が試験を完了した。被験者には 6～12 カ月間にわたり治験薬が投与された。

結果：アジア共同第Ⅲ相試験では、PCI が予定されたさまざまな病態の急性冠症候群患者を組み入れた。UA、NSTEMI 及び STEMI の割合は、全集団及び日本人集団において投与群間でバランスがとれていた。日本人集団（723 例）において、急性冠症候群の最終診断で最も多かったのは STEMI で（チカグレロル群 55.6%、クロピドグレル群 56.4%）、次いで UA（同 29.5%、28.6%）、NSTEMI（同 12.4%、13.6%）であった。最終診断が「その他」であった患者はチカグレロル群で 2.2%、クロピドグレル群で 1.4%であった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団における 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（Miyauchi and Daida 2011）、本試験結果は、臨床的に重要であり、対象集団に適用できるものと考える。無作為割付けをしたにも関わらず、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団及び全集団において、高血圧、糖尿病及び脂質異常症を含む典型的な冠動脈リスク因子が治療群間で不均衡がみられ、クロピドグレル群に比べチカグレロル群で多かった。

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複合エンドポイントのイベント数はチカグレロル群でクロピドグレル群と比較して数値的に多かったものの（34 例 vs 24 例〔12 カ月時点での KM%：10.3% vs 8.5%〕、HR 1.44〔95%CI 0.85～2.43〕）、有効性の

主要評価項目としての複合エンドポイントのイベント数が少なく、この試験のみを以って、有効性を評価することには限界があるため、PLATO 試験の全集団における国別のサブグループと比較した。その結果、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団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 PLATO の国別サブグループの範囲の上限に位置していた。副次的評価項目の結果は、全般的には主要評価項目でみられた結果と一致していた。副次的評価項目のうち、心血管死/心筋梗塞/脳卒中/再発性心虚血/一過性脳虚血発作/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としてのイベント発生率においては、チカグレロル群とクロピドグレル群の間で、顕著な差は認められなかった（36 例 vs 31 例〔12 カ月時点での KM%：10.9% vs 10.9%〕、HR 1.17〔95%CI 0.73～1.90〕）。チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は検討した被験者背景のうち年齢、体重及び性別によって変化し、それら共変量による中程度の影響に臨床的意味はないと考えられた。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与において、出血リスクは曝露量増加とともに増加せず、また有効性評価項目に対する曝露量－作用関係は認められなかった。薬力学のデータは、日本の第Ⅱ相試験、グローバルの開発プログラムの結果と一貫しており、チカグレロルがクロピドグレルよりも優れた血小板凝集阻害作用を有することが示された。

アジア共同第Ⅲ相試験における Major bleeding のハザード比（全集団 1.54〔95%CI 0.94～2.53〕、日本人集団 1.41〔95%CI 0.83～2.38〕）は PLATO の国別サブグループの範囲内に位置しており、アジア共同第Ⅲ相試験の Major bleeding データは、PLATO 試験のデータと一貫していると考えられた。PLATO 試験の全患者及び PLATO 試験のアジアコホートにおいては、チカグレロル群の Major bleeding の発現率はクロピドグレル群の発現率と同様であった。Major bleeding＋Minor bleeding は、チカグレロル群で多かった。日本人集団及び全集団における非出血性有害事象のプロファイルは、両群で概ね同様であった。日本人集団で報告された治験薬に関連する有害事象（チカグレロル群 11.7%、クロピドグレル群 16.8%）、重篤な有害事象（同 23.8%、31.2%）及び投与中止に至った有害事象（同 5.2%、9.4%）の発現総数は、チカグレロル群でやや少なかった。呼吸困難はチカグレロル群で多かったが、アジア共同第Ⅲ相試験全体の発現数（チカグレロル群 7%、クロピドグレル群 3%）は、PLATO 試験全体の発現数（同 14%、8%）よりも少なかった。チカグレロル群に R-R 間隔延長はみられなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の安全性プロファイルは、PLATO 試験の安全性プロファイルと一貫していた。

結論：アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団と PLATO 試験の全集団及びアジアコホートにおける、有効性の主要評価項目、副次的評価項目、薬物動態、薬力学を包括的に検討した結果、チカグレロルは PCI が予定される日本人急性冠症候群患者において有効であることを示していると考えた。

チカグレロルの忍容性は、概ね良好であり、安全性プロファイルは PLATO 試験全体及び PLATO 試験のアジア人サブグループの安全性プロファイルと一貫していた。

A.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、安定期の冠動脈疾患患者で実施した第Ⅱ相試験の有効性の結果を先に提示する。アジア共同第Ⅱ相試験での日本人患者と、海外の DISPERSE 試験とを比較し、用量選択を裏付ける薬物動態及び薬力学データを示している。第Ⅱ相試験の結果を示した後に、2 つの第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）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。これら 2 つの第Ⅲ相試験は同様のデザインで実施されたが、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団のデータについては、症例数及びイベント数には統計学的検出力がないため、当該試験結果を単独で解釈するには限界がある。

従って、本概要では、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はなく、副次的目的、薬物動態及び薬力学的評価項目も含めた包括的な評価を行った。

A.3.1 試験対象集団

アジア共同第Ⅱ相試験では、安定期の冠動脈疾患患者を組入れた。第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）には、急性冠症候群患者を組入れた。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験には UA 及び NSTEMI 患者に加えて STEMI 患者が登録された。治験対象集団の理論的根拠については、A.1.2.1.1項で概説した。アジア共同第Ⅱ相試験では、日本人集団における IPA を、同様に安定期の冠動脈疾患患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（DISPERSE 試験）と比較することが目的に含まれていたため、以下の項では、安定期の冠動脈疾患患者を対象とした試験として、アジア共同第Ⅱ相試験で得られた結果を最初に示し、DISPERSE 試験の結果との視覚的な比較を行った後、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験の結果を示す。

A.3.1.1 アジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）で対象集団とした安定期の冠動脈疾患患者

患者の内訳：安定期の冠動脈疾患患者

アジア共同第Ⅱ相試験（試験 D5130C00065）の日本人集団の患者の内訳を、DISPERSE 試験の結果と並べて表 3に示す。

表 3 患者の内訳：安定期の冠動脈疾患患者（アジア共同第Ⅱ相試験及び DISPERSE 試験）

	アジア共同第Ⅱ相試験（D5130C00065）日本人集団	DISPERSE 試験（D5130C00008）
登録例	122 例	253 例
無作為割付例	118 例	201 例
治験薬投与例 [a]	チカグレロル 45 mg 群 42 例 チカグレロル 90 mg 群 36 例 クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 50 mg 群 41 例 チカグレロル 100 mg 群 39 例 チカグレロル 200 mg 群 37 例 チカグレロル 400 mg 群 46 例 クロピドグレル 75 mg 群 37 例
試験中止例（無作為割付例に対する%）	2 例（1.7%）	16 例（8.0%）
主な中止理由	有害事象 2 例	有害事象 10 例 適格基準に合致せず 1 例 同意の撤回 1 例 [b] その他 4 例
試験完了例（無作為割付例に対する%）	116 例（98.3%）	185 例（92.0%）

試験 D5130C00065 治験総括報告書 表 11.1.1.2、及び試験 D5130C00008 治験総括報告書 図 2、表 11.1.1、11.1.2 から引用

a DISPERSE 試験では、初期製剤（50 mg 錠、100 mg 錠、及び 200 mg 錠）が使用されていた。アジア共同第Ⅱ相試験で用いられた 45 mg 錠及び 90 mg 錠はそれぞれ初期製剤の 50 mg 錠及び 100 mg 錠に相当する。

b　100 mg 群に割付けられた 1 例の患者が、投与開始前に試験継続の拒否により試験を中止した。

DISPERSE 試験と比較しアジア共同第Ⅱ相試験の日本人集団では試験完了率が高く、中止率が低かった。これは DISPERSE 試験においてチカグレロルが高用量（200 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 1 回）であり、用量が増加すると呼吸困難の発現率が高くなるためだと考えられる。

治験実施計画書からの逸脱：安定期の冠動脈疾患患者

アジア共同第Ⅱ相試験では重大な治験実施計画書からの逸脱は 2 例（組入れ基準からの逸脱、及び併用禁止薬の使用）のみであり、2 例とも解析対象からの除外には至らなかった。治験実施計画書からの逸脱例の数及び種類が、試験結果の解釈に重要な影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

解析対象集団：安定期の冠動脈疾患患者

アジア共同第Ⅱ相試験の解析対象集団として、薬力学解析対象集団、薬物動態解析対象集団、及び安全性解析対象集団が定義された。日本人患者 7 例の薬物動態評価用検体が中央測定機関で誤って廃棄されたため、当該 7 例が薬物動態解析対象集団から除外され、フィリピン人患者 9 例が、IPA の測定における技術的な問題により薬力学対象集団から除外された。しかし、薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団から除外された日本人患者はなかった。

人口統計学的特性及びベースライン特性：安定期の冠動脈疾患患者

第Ⅱ相試験に参加した安定期の冠動脈疾患患者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 4に示した。

表 4　　人口統計学的特性及び基準値の特性：安定期の冠動脈疾患患者（アジア共同第Ⅱ相試験及び DISPERSE 試験）

	アジア共同第Ⅱ相試験 日本人集団				DISPERSE 試験					
人口統計学的特性	チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 42 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 36 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 40 例	合計 118 例	チカグレロル 50 mg 1 日 2 回 41 例	チカグレロル 100 mg 1 日 2 回 39 例	チカグレロル 200 mg 1 日 2 回 37 例	チカグレロル 400 mg 1 日 2 回 46 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 37 例	合計 200 例
年齢（歳）										
平均値（SD）	65 (10)	65 (8)	66 (9)	65 (9)	64 (10.3)	63 (9.3)	64 (7.9)	64 (10.1)	61 (9.4)	63 (9.5)
中央値 (範囲)	68 (38-79)	67 (43-76)	67 (35-80)	67 (35-80)	65 (34-84)	63 (39-80)	64 (48-78)	66 (34-79)	60 (43-81)	64 (34-84)
性別										
男性	39 (92.9%)	33 (91.7%)	33 (82.5%)	105 (89.0%)	27 (66%)	29 (74%)	28 (76%)	36 (78%)	26 (70%)	146 (73%)
女性	3 (7.1%)	3 (8.3%)	7 (17.5%)	13 (11.0%)	14 (34%)	10 (26%)	9 (24%)	10 (22%)	11 (30%)	54 (27%)
人種										
白人	0	0	0	0	41 (100%)	39 (100%)	37 (100%)	46 (100%)	37 (100%)	200 (100%)
黒人	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アジア人	42 (100.0%)	36 (100.0%)	40 (100.0%)	118 (100.0%)	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg)										
平均値（SD）	68 (9)	67 (11)	68 (11)	68 (10)	79 (14.3)	79 (12.9)	83 (18.7)	81 (12.5)	81 (16.9)	81 (15.0)
中央値 (範囲)	67 (55-92)	67 (44-92)	65 (47-105)	67 (44-105)	74 (58-106)	80 (53-112)	82 (49-119)	82 (57-105)	80 (47-138)	80 (47-138)

試験 D5130C00065 治験総括報告書 表 11.1.3.2、11.1.4.2、及び試験 D5130C00008 治験総括報告書 表 14 から引用
SD：標準偏差

アジア共同第Ⅱ相試験の日本人集団 118 例の内訳は、男性 105 例（89.0%）及び女性 13 例（11.0%）であり、平均年齢は 65 歳（範囲：35～80 歳）であった。DISPERSE 試験と比較して、平均体重が低く、男性被験者の割合が高かったが、両試験の IPA について視覚的な比較を行う上での重大な問題とはならないと考えられた。人口統計学的特性について 3 つの投与群は概ね類似していた。全般的な人口統計学的特性は、男性の割合が高かったことを除き、検討の対象とした安定期にある冠動脈疾患日本人患者を代表するものであった。

服薬遵守状況

アジア共同第Ⅱ相試験では、治験薬の服薬遵守率が 80%超であった患者を服薬遵守と判断した。治験薬の服薬不遵守に関して治験実施計画書からの逸脱はなく、日本人患者 118 例全例（チカグレロル 45 mg 群 42 例、90 mg 群 36 例、クロピドグレル群の 40 例）が服薬を遵守したと考えられた。

併用薬剤

アジア共同第Ⅱ相試験の全集団及び日本人集団における併用薬剤は、投与群間で類似していた。

A.3.1.2 PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験で対象集団とした急性冠症候群患者

- アテローム硬化性プラークの破綻又はびらんが引き金となって起こる血小板凝集が原因となる一連のプロセスにより、急性冠症候群（UA、NSTEMI と STEMI）が発症する。このような急性冠症候群発症のメカニズムは、日本人患者と日本人以外の患者で同様であると考えられている。急性冠症候群の診療ガイドラインは、プラーク破綻の影響を最小限に抑えること、及びアテローム血栓発症後のイベントの発生を抑制することを意図して作成されている。国内のステント留置例に対するガイドラインは概して米国及び欧州のガイドラインと同様であることから、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験に全ての病態の急性冠症候群患者が組み込まれ、治療が行われたことで、新たな治療方法の効果に関して最適な評価が行えると考えられた。PLATO 試験では、さまざまな病態の急性冠症候群患者（UA 16.7%、NSTEMI 42.7%、STEMI 37.7%）が登録され、侵襲的治療（冠動脈血管造影及び必要に応じて PCI 又は CABG）が予定されていた患者は 72%、内科的治療が予定されていた患者は 28%であった。合計で患者全体の 10.2%で CABG が施行された。アジア共同第Ⅲ相試験でも、さまざまな病態の急性冠症候群日本人患者（UA 29.0%、NSTEMI 13.0%、STEMI 56.0%）が登録され、急性冠症候群のタイプ別にみた内訳は現在の日本の臨床診療を反映していることから（Miyauchi and Daida 2011）、本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る。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のいずれにおいても、最終診断で急性冠症候群ではないと診断された組入れ例がわずかにいた（PLATO 試験 3%、アジア共同第Ⅲ相試験 2%）。
- PLATO 試験で治験薬投与期間が 180 日間を超えていた被験者は、チカグレロル群で合計 6762 例（73.2%）、クロピドグレル群で 6915 例（75.3%）、治験薬投与期間が 360 日間を超えていた被験者は、それぞれ 3138 例（34.0%）及び 3184 例（34.7%）、治験薬投与期間が 270 日間を超えていた被験者は、それぞれ 5082 例（55%）及び 5159 例（56%）であった。アジア共同第Ⅲ相試験では、治験薬投与期間が 180 日間を超えていた被験者は、チカグレロル群で合計 231 例（66.2%）、クロピドグレル群で 236 例（69.4%）であり、治験薬投与期間が 270 日間を超えていた被験者は、それぞれ 136 例（39%）及び 145 例（42.6%）、360 日を越えていた被験者は、それぞれ 45 例（12.9%）及び 41 例（12.1%）

であった。これらの投与期間は少なくとも 12 カ月の長期安全性及び有効性を評価する上で十分な投与期間である。

- PLATO 試験では、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の点で、全世界の急性冠症候群患者を概ね代表する患者集団が登録された。アジア共同第Ⅲ相試験についても、日本の急性冠症候群患者を概ね代表する患者集団が登録された。
- PLATO 試験における性別及び年齢分布は急性冠症候群患者集団を非常によく反映していた（Fox et al 2002、Peterson et al 2006）。平均年齢は 62.2 歳（範囲 19～97 歳）であり、高齢急性冠症候群患者（75 歳以上 15.5%）及び若齢急性冠症候群患者（65 歳未満 57.1%）の両方が無作為割付けされた。この試験では女性患者（28.4%）に比べて男性患者（71.6%）が多数登録された。体重の中央値は 80.0 kg（範囲 28～180 kg）であり、BMI が高い（30 kg/m^2 以上）カテゴリーが患者の 27.8%を占めていた。患者全体の 3 分の 1 以上（35.9%）で喫煙習慣が報告された。PLATO 試験同様、アジア共同第Ⅲ相試験においても大多数（77%）の被験者が男性患者であった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者のサブグループでは PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループに比べ平均体重が低く、高齢者の割合が高かったが、それ以外に 2 つのサブグループの間に特に目立った違いはなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者のサブグループにおける平均年齢は 67 歳であり 75 歳以上の割合は 26%であった。平均体重は 63 kg であり、60 kg 未満の患者が 39%を占めていた。
- PLATO 試験では、患者内訳、治験実施計画書からの逸脱、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性、試験前、試験中及び試験後の薬物投与、及び服薬遵守に関して、いずれの解析対象集団においても投与群間でバランスが取れていた。アジア共同第Ⅲ相試験では、PLATO 試験に比べ日本人集団のベースライン特性に偏りがみられた。具体的には、糖尿病、高血圧及び脂質異常症の罹患率がチカグレロル群の方が高かった。チカグレロル群で血管系リスクが高いという偏りが見られたのは、アジア共同第Ⅲ相試験のような症例数の少ない試験でよく見られるばらつきであると考えられる。服薬遵守及び併用薬剤に関しては、投与群間でバランスが取れていた。
- PLATO 試験における治療は各国で概ね一貫しており、世界的な急性冠症候群ガイドラインを遵守したものであった。アジア共同第Ⅲ相試験における治療方針と日本国内の治療は、概ね一致しており、治験実施計画書作成時における日本の急性冠症候群ガイドラインを遵守したものであった。

患者の内訳

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の両試験において、いずれの投与群でも試験完了例の比率は高かった。PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループの患者の内訳は、PLATO 試験の最大解析対象集団とほぼ同じであった。PLATO 試験の侵襲的治療予定例の内訳は、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者と同様の割合であった。

PLATO 試験の全集団と侵襲的治療予定例：

PLATO 試験における患者の内訳は両治療群で類似していた。治験参加期間はエンドポイントの評価に十分であった。PLATO 試験に登録された被験者の平均治験参加期間は 298 日であった（チカグレロル群とクロピドグレル群で同じ）。

PLATO 試験では、世界 43 カ国から被験者 18758 例が登録され、登録された被験者のほぼ全て（18624 例、99.3%）が無作為割付けされた。無作為割付けされなかった被験者の主な理由は「非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群が確認されなかった」（登録されたが、無作為割付けされ

なかった被験者の 14.9%）であった。無作為割付けされた被験者のうち、無作為割付けされた治験薬の投与期間中又は治験薬投与中止後観察期間中に試験参加の同意を撤回した被験者は少数（3.0%）であったため、本試験におけるエンドポイントの評価が適切に行われたと考えられる。

PLATO 試験の全集団及び侵襲的治療予定例のサブグループにおける患者の内訳を図 3に示す。PLATO 試験では、患者の大多数（97%）が試験を完了した。無作為割付けされた患者 18624 例中 562 例が早期に試験を中止し、その理由は、患者の同意撤回（チカグレロル群 3.2%、クロピドグレル群 2.7%）、無作為割付けの誤り、試験期間終了時の追跡調査不能などであった。試験を早期に中止した患者の割合は、投与群間で同程度で、収集できなかった情報はわずかであり、これが試験の結果に影響を及ぼしたとは考えられない。PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループにおいても、試験完了例の割合、中止例の割合及び中止理由について PLATO 試験全集団の結果と一貫していた（図 3）。

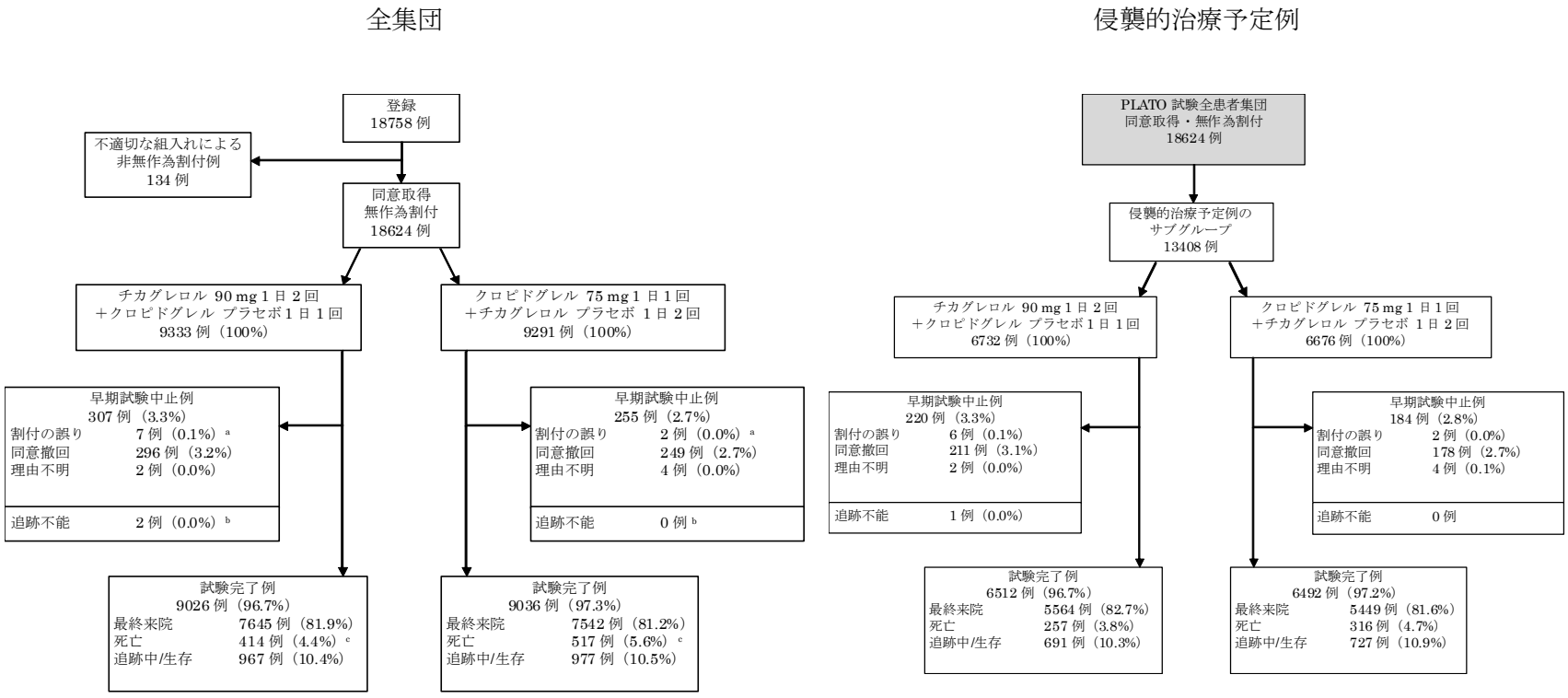


図 3　　患者の内訳（PLATO 試験の全集団及び侵襲的治療予定例のサブグループ：最大解析対象集団）

試験 D5130C05262 治験総括報告書 図 5（全集団）、及び試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 表 2（侵襲的治療予定例）から引用
a　割付の誤り：選択除外基準に合致していないことが判明したため、治験担当医師の判断で試験を中止した。
b　試験実施施設が入力した症例報告書の試験終了モジュールに従って、チカグレロル群の 2 例が追跡不能による試験中止と判断された。
c　死亡は試験の評価項目であるため、死亡例も完了例に含まれた。

PLATO 試験において、治験薬の早期中止例のうち試験継続例については、試験評価項目であるイベントの発生及び有害事象について追跡調査を継続した。PLATO 試験における、無作為割付けされた治験薬の投与を投与期間中に中止した患者（評価項目であるイベントに関する追跡調査のため、試験には残留）は合計 22.7%（侵襲的治療予定例では 22.2%）であったため、無作為割付けされた患者の大部分が投与終了時の来院まで無作為割付けされた治験薬の投与を継続した。

治験薬の早期投与中止は、いずれの投与群においても、無作為割付けから 60 日目までの試験早期に発現する傾向があった（詳細については試験 D5130C05262 試験総括報告書 6.1.3 項参照）。治験薬の投与を早期に中止した患者（チカグレロル群 23.7%、クロピドグレル群 21.8%）のうち、主な理由は患者の治療継続の拒否（全集団 9.8%、侵襲的治療予定例 9.5%）、有害事象（全集団 6.8%、侵襲的治療予定例 6.5%）及びその他（全集団 5.4%、侵襲的治療予定例 5.4%）であった（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.1.1.2.2、試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.7 表 1 参照）。

投与期間は 6～12 カ月の範囲であり、試験登録時期に応じて、試験終了は 6、9 及び 12 カ月後に予定された。治験薬投与完了例とは、6、9 又は 12 カ月後に予定された試験完了まで治験薬投与を継続した患者を意味する。試験中の平均治験薬投与期間は全集団で 248 日（チカグレロル群 246 日、クロピドグレル群 250 日）、侵襲的治療予定例で 299 日（同 299 日、300 日）であった（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.3.1.1、表 11.3.1.2、及び試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 表 18 参照）。治験薬投与期間が 180 日間を超えていた被験者は、全集団でチカグレロル群 6762 例（73.2%）、クロピドグレル群 6915 例（75.3%）、侵襲的治療予定例でチカグレロル群 6125 例（92.1%）、クロピドグレル群 6089 例（92.5%）であった。また、治験薬投与期間が 360 日間を超えていた被験者は、全集団でチカグレロル群 3138 例（34.0%）、クロピドグレル群 3184 例（34.7%）、侵襲的治療予定例でチカグレロル群 3024 例（45.5%）、クロピドグレル群 2933 例（44.5%）であった（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.3.1.2 及び試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 表 18 参照）。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団と PLATO 試験の侵襲的治療予定例との比較：

アジア共同第Ⅲ相試験における患者の内訳を図 4に示す。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団において、試験を完了しなかった患者の割合（チカグレロル群 16%、クロピドグレル群 15.3%、図 4参照）は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における割合（同 3.3%、2.8%、図 3参照）よりも高かった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団及び PLATO 試験の侵襲的治療予定例で最も多かった試験を完了しなかった理由は、「患者の意思（同意撤回）」であった。PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、追跡不能により治験中止となった症例は 1 例のみであった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団における試験を完了しなかった理由は全例が「患者の意思」であった。

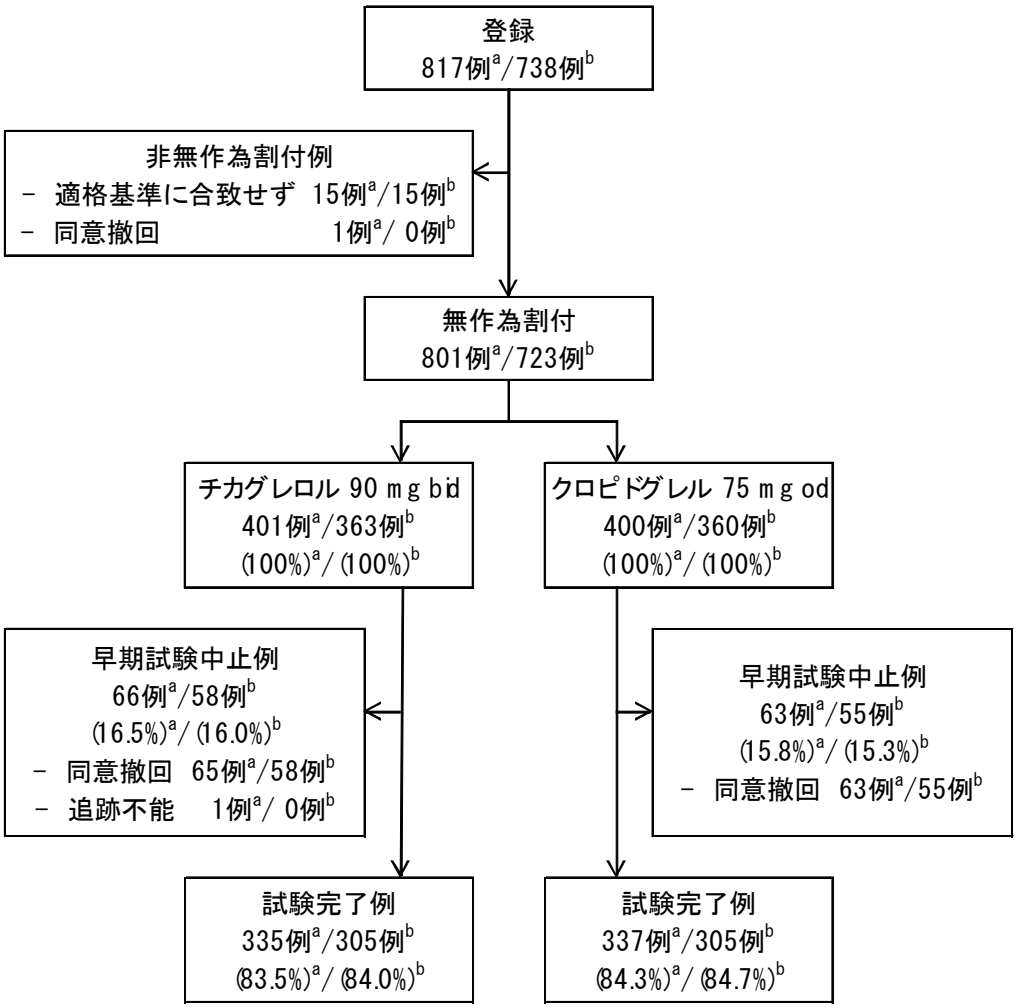


図 4　　患者の内訳（アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人集団：最大解析対象集団）

試験 D5130C00027 治験総括報告書 図 2 から引用
a　全集団
b　日本人集団

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団における早期治験薬投与中止例は、チカグレロル群で 35.8%、クロピドグレル群で 31.7%であった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 図 3 参照）。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、又は 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の治験薬投与が中止された。この点は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。

治験薬の投与を中止した患者は、intention-to-treat（ITT）原則に則って追跡した。同意撤回により治験を中止した症例は各投与群で 16%であった。治験期間中に治験担当医師らから得られた、治験中止に至った理由として、患者又はその家族が治験参加について考え直したことが可能性と

して挙げられた。また、急性冠症候群の治療を行った治験実施施設と自宅が遠いことや状態が落ち着いた後の治療を他の医療機関、医師に変えた等の理由も含まれていた。有害事象による投与中止例数は日本人患者では、チカグレロル群 34 例（9%）、クロピドグレル群で 39 例（11%）であり、2 つの投与群で類似していた（試験 D5130C00027 治験総括報告書 図 3 参照）。試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考える。

解析対象集団

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における最大解析対象集団には、治験実施計画書の遵守状況及び継続して遵守されているかにかかわらず、同意説明文書に署名し、治験薬投与群に無作為割付けされた全ての被験者が含まれていた。一方、安全性解析対象集団には、同意説明文書に署名し、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者が含まれていた。また、実際に服薬した治験薬別に解析を行った。

PLATO 試験における最大解析対象集団には 18624 例の患者が含まれた。本概要で、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団と比較する PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループは、試験全体の無作為割付例 18624 例中 13408 例であり、当該患者集団でも有効性の解析を行った。アジア共同第Ⅲ相試験の最大解析対象集団には 801 例の患者が含まれた。801 例中 723 例（90.3%）が日本人患者であり、全集団（801 例）及び日本人集団（723 例）のそれぞれについて有効性の解析を行った。

本概要に記載している解析対象集団は以下のとおりである。

- PLATO 試験の全集団
- PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループ
- PLATO 試験のアジアコホート
- アジア共同第Ⅲ相試験の全集団
- アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団のサブグループ

人口統計学的特性及びベースライン特性

PLATO 試験の侵襲的治療予定例とアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団の人口統計学的及び他の基準値の疾患特性は、PCI を施行する急性冠症候群患者をほぼ反映したものであった。

PLATO 試験の全集団と侵襲的治療予定例：

PLATO 試験の全集団及び侵襲的治療予定例（最大解析対象集団）における人口統計学的特性及び主なベースライン特性を表 5に要約して示す。いずれの解析対象集団もさまざまな病態の急性冠症候群患者を概ね代表するものであると考えられた。PLATO 試験の侵襲的治療予定例の人口統計学的特性及びベースライン特性のデータは、PLATO 試験の全集団と概ね同様であった。しかし、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の方が、PLATO 試験の最大解析対象集団に比べて STEMI 患者及び冠動脈疾患の既往歴を有する患者数が多く、女性及び喫煙者の数が若干少なかった。

表 5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（PLATO 試験の全集団、及び PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループ：最大解析対象集団）

特性		PLATO 試験（全集団）		PLATO 試験（侵襲的治療予定例）	
		チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例	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
年齢	例数	9332	9290	6731	6675
(歳)	平均（SD）	62.1 (11.21)	62.3 (11.21)	61.0 (11.13)	61.3 (11.19)
	中央値（範囲）	62.0 (19, 97)	62.0 (21, 94)	61.0 (19, 92)	61.0 (21, 92)
年齢層	合計	9332 (100%)	9290 (100%)	6731 (100%)	6675 (100%)
(歳)	<65 歳	5310 (56.9%)	5333 (57.4%)	4127 (61.3%)	4079 (61.1%)
	≥65 歳	4022 (43.1%)	3957 (42.6%)	2604 (38.7%)	2596 (38.9%)
	<75 歳	7936 (85.0%)	7808 (84.0%)	5888 (87.5%)	5748 (86.1%)
	≥75 歳	1396 (15.0%)	1482 (16.0%)	843 (12.5%)	927 (13.9%)
	不明	1 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)
性別	合計	9333 (100%)	9291 (100%)	6732 (100%)	6676 (100%)
	男性	6678 (71.6%)	6658 (71.7%)	5038 (74.8%)	4988 (74.7%)
	女性	2655 (28.4%)	2633 (28.3%)	1694 (25.2%)	1688 (25.3%)
人種	合計	9332 (100%)	9291 (100%)	6731 (100%)	6676 (100%)
	白人	8566 (91.8%)	8511 (91.6%)	6138 (91.2%)	6056 (90.7%)
	黒人	115 (1.2%)	114 (1.2%)	90 (1.3%)	101 (1.5%)
	アジア人 [a]	542 (5.8%)	554 (6.0%)	409 (6.1%)	428 (6.4%)
	その他	109 (1.2%)	112 (1.2%)	94 (1.4%)	91 (1.4%)
	不明	1 (0.0%)	0	1 (0.0%)	0
体重	例数	9305	9263	6708	6655
(kg)	平均（SD）	80.6 (15.97)	80.3 (16.01)	81.3 (16.13)	80.9 (16.19)
	中央値（範囲）	80.0 (28, 174)	80.0 (29, 180)	80.0 (28, 174)	80.0 (29, 180)

表 5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（PLATO 試験の全集団、及び PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループ：最大解析対象集団）

特性		PLATO 試験（全集団）		PLATO 試験（侵襲的治療予定例）	
		チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 9333 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 9291 例	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
BMI (kg/m^2)	合計	9291 (99.5%)	9241 (99.5%)	6699 (99.5%)	6638 (99.4%)
	<30 kg/m^2	6641 (71.2%)	6713 (72.3%)	4761 (70.7%)	4826 (72.3%)
	≥30 kg/m^2	2650 (28.4%)	2528 (27.2%)	1938 (28.8%)	1812 (27.1%)
	不明	42 (0.5%)	50 (0.5%)	33 (0.5%)	38 (0.6%)
喫煙状況	合計	9325	9285	6725	6671
	非喫煙者	3592 (38.5%)	3664 (39.5%)	2329 (34.6%)	2414 (36.2%)
	元喫煙者	2373 (25.4%)	2303 (24.8%)	1690 (25.1%)	1614 (24.2%)
	常習喫煙者	3360 (36.0%)	3318 (35.7%)	2706 (40.2%)	2643 (39.6%)
最終診断	UA	1549 (16.6%)	1563 (16.8%)	676 (10.0%)	710 (10.6%)
	NSTEMI	4005 (42.9%)	3950 (42.5%)	2564 (38.1%)	2481 (37.2%)
	STEMI	3496 (37.5%)	3530 (38.0%)	3278 (48.7%)	3297 (49.4%)
	その他 [b]	259 (2.8%)	230 (2.5%)	197 (2.9%)	177 (2.7%)
	データなし [c]	24 (0.3%)	18 (0.2%)	17 (0.3%)	11 (0.2%)
病歴	高血圧	6139 (65.8%)	6044 (65.1%)	4271 (63.4%)	4151 (62.2%)
	高コレステロール血症を含む脂質異常症	4347 (46.6%)	4342 (46.7%)	3124 (46.4%)	3151 (47.2%)
	狭心症	4220 (45.2%)	4138 (44.5%)	2673 (39.7%)	2602 (39.0%)
	冠動脈疾患	2565 (27.5%)	2561 (27.6%)	1631 (24.2%)	1598 (23.9%)
	糖尿病	2326 (24.9%)	2336 (25.1%)	1530 (22.7%)	1579 (23.7%)
	心筋梗塞	1900 (20.4%)	1924 (20.7%)	1148 (17.1%)	1131 (16.9%)
	PCI	1272 (13.6%)	1220 (13.1%)	947 (14.1%)	885 (13.3%)
	冠動脈バイパス	532 (5.7%)	574 (6.2%)	357 (5.3%)	380 (5.7%)
	非出血性脳卒中	353 (3.8%)	369 (4.0%)	209 (3.1%)	218 (3.3%)
	一過性脳虚血発作	246 (2.6%)	253 (2.7%)	145 (2.2%)	143 (2.1%)

試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 10、表 12 及び表 18、並びに試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 表 3、表 4 及び表 7 から引用

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

b　「その他」は、急性冠症候群ではなかったが、心血管系疾患（心膜炎、解離性大動脈瘤、又は安定期の冠動脈疾患等）あるいは心臓以外の疾患（肺炎、胸膜炎、筋肉痛、潰瘍、胃炎、又は胆嚢の疾患等）を罹患していた患者である。

c　症例報告書に当該データが記録されていなかった。

BMI：Body mass index、NSTEMI：非 ST 上昇型心筋梗塞、PCI：経皮的冠動脈インターベンション、SD：標準偏差、STEMI：ST 上昇型心筋梗塞、UA：不安定狭心症

PLATO 試験の全集団と PLATO 試験の侵襲的治療予定例との間に、人口統計学的及び他の基準値の特性に著しい差はなかったことから、PLATO 試験の侵襲的治療予定例は、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団と比較するのに適切な集団であると考えられた。STEMI は緊急 PCI で治療される傾向が強いことから、急性冠症候群イベントのうち STEMI の割合は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例において PLATO 試験の全集団と比べて高かった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団と PLATO 試験の侵襲的治療予定例との比較：

アジア共同第Ⅲ相試験における日本人集団の人口統計学的特性及び主なベースライン特性の要約を表 6に示す。PLATO 試験の侵襲的治療予定例のベースライン特性は、各国の急性冠症候群患者を概ね代表するものであったが、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団においても、ベースライン特性は国内の急性冠症候群患者を概ね代表するものであった。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例の人口統計学的特性及びベースライン特性データに群間で偏りは認められなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団では、PLATO 試験の侵襲的治療予定例に比べベースライン特性に偏りが認められた。具体的には、糖尿病、高血圧及び脂質異常症の罹患率がチカグレロル群の方が高かった。

最終診断が STEMI であった患者の割合は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例で 49%、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団で 56%と同様であった。NSTEMI 患者の割合も同様であったが、最終診断が UA であった患者の割合はアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団の方が高く、これは、血管攣縮性疾患の罹患率が海外に比べて高い点と一致していた（Miyauchi and Daida 2011）。

表 6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団：最大解析対象集団）

特性		アジア共同第Ⅲ相試験（日本人集団） チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 363[a] 例	アジア共同第Ⅲ相試験（日本人集団） クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 360 例
年齢（歳）	例数	362	360
	平均（SD）	67 (11)	67 (11)
	中央値（範囲）	68 (38, 93)	67 (36, 91)
年齢層（歳）	合計	362	360
	<65 歳	146 (40.2)	145 (40.3)
	≥65 歳	216 (59.5)	215 (59.7)
	<75 歳	265 (73.0)	270 (75.0)
	≥75 歳	97 (26.7)	90 (25.0)
	不明	0	0
性別	合計	362	360
	男性	280 (77.1)	277 (76.9)
	女性	82 (22.6)	83 (23.1)
人種	合計	362	360
	日本人	361 (99.4)	360 (100.0)
	韓国人	1 (0.3)	0
体重（kg）	例数	354	355
	平均（SD）	64 (13)	63 (12)
	中央値（範囲）	63 (35, 104)	62 (36, 109)

表 6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団：最大解析対象集団）

特性		アジア共同第Ⅲ相試験（日本人集団） チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 363[a] 例	アジア共同第Ⅲ相試験（日本人集団） クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 360 例
BMI（kg/m^2）	合計	353	354
	<30 kg/m^2	336 (92.6)	338 (93.9)
	≥30 kg/m^2	17 (4.7)	16 (4.4)
喫煙状況	合計	362	360
	非喫煙者	118 (32.5)	109 (30.3)
	元喫煙者	104 (28.7)	110 (30.6)
	常習喫煙者	140 (38.6)	141 (39.2)
最終診断	UA	107 (29.5)	103 (28.6)
	NSTEMI	45 (12.4)	49 (13.6)
	STEMI	202 (55.6)	203 (56.4)
	UA/NSTEMI	152 (41.9)	152 (42.2)
	その他	8 (2.2)	5 (1.4)
病歴	高血圧	275 (75.8)	260 (72.2)
	高コレステロール血症を含む脂質異常症	291 (80.2)	265 (73.6)
	狭心症	90 (24.8)	98 (27.2)
	冠動脈疾患	39 (10.7)	32 (8.9)
	糖尿病	142 (39.1)	110 (30.6)
	心筋梗塞	29 (8.0)	22 (6.1)
	PCI	38 (10.5)	31 (8.6)
	冠動脈バイパス	3 (0.8)	1 (0.3)
	非出血性脳卒中	27 (7.4)	26 (7.2)
	一過性脳虚血発作	5 (1.4)	10 (2.8)

試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 12、表 13 及び表 14 から引用
a　チカグレロル群の 1 例（E4370007）については、同意撤回によりほとんどのデータが得られていない
BMI：Body mass index、NSTEMI：非 ST 上昇型心筋梗塞、PCI：経皮的冠動脈インターベンション、SD：標準偏差、STEMI：ST 上昇型心筋梗塞、UA：不安定狭心症

服薬遵守状況

PLATO 試験では、急性冠症候群の発症で入院中、治験薬は病院内で看視の下に投与された。退院後及び各来院時点において、治験薬の休薬及び中止も考慮し、被験者が処方された治験薬の 80%超を服用したと治験担当医師が確認した場合、当該被験者は服薬遵守と判断された。服薬遵守率は全体で 83%であり、両群で投与期間全体を通して一貫しており、チカグレロル群で 91.6～95.9%、クロピドグレル群で 91.6～96.7%であった。PLATO 試験における遵守率は、この試験の主要目的及び副次的目的を裏付けるのに十分であると考えられた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団では、服薬遵守率 80%超の患者の割合はチカグレロル群で 96.7%、クロピドグレル群で 97.5%であった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 11.1.13.1 参

照）。アジア共同第Ⅲ相試験において、治験担当医師から服薬遵守に関する問題が提起されることはなかった。

併用薬剤

PLATO 試験では、併用薬、特に抗血栓薬の投与に関しては、急性冠症候群発症前、急性冠症候群発症から無作為割付けまで、及び無作為割付け後の 3 つの期間を通じて投与群間でバランスが取れていた。急性冠症候群発症前の使用率は、アスピリン 32%、クロピドグレル 8%、及びチクロピジン 0.5%であった。急性冠症候群発症から無作為割付けまでの期間の使用率は、アスピリン 94%、非盲検下でのクロピドグレル 46%、チクロピジン 0.5%、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 阻害薬 25%、未分画ヘパリン 52%、及び低分子量ヘパリン 41%であった。無作為割付け後の使用率は、アスピリン 96%、非盲検下でのクロピドグレル 28%、チクロピジン 1%、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 阻害薬 16%、未分画ヘパリン 35%、及び低分子量ヘパリン 47%であった。これらの薬物は全て、冠動脈に対する手技に伴う出血リスクを高める可能性がある。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団においても、抗血栓薬の使用率は投与群間でバランスが取れていた。急性冠症候群発症前の使用率は、アスピリン 16%、クロピドグレル 4%、及びチクロピジン 1%であった。急性冠症候群発症から無作為割付けまでの期間の使用率は、アスピリン 91%、非盲検下でのクロピドグレル 17%、チクロピジン 1%、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 阻害薬 0%、未分画ヘパリン 96%、及び低分子量ヘパリン 0%であった。無作為割付け後の使用率は、アスピリン 92%、非盲検下でのクロピドグレル 52%、チクロピジン 0.5%、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 阻害薬 0%、未分画ヘパリン 83%、及び低分子量ヘパリン 0%であった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 11.1.12.1、表 11.1.12.2 及び表 11.1.12.3 参照）。特定の抗血小板薬及び抗凝固薬の使用率は、各国の実医療及びガイドラインに内容を反映しており、また日本における急性冠症候群の治療方針を適切に反映している。

A.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

A.3.2.1 用量設定及び根拠（アジア共同第Ⅱ相試験〔試験 D5130C00065〕）

アジア共同第Ⅱ相試験では、日本人を含むアジア人の安定期の冠動脈疾患を対象として、チカグレロル 45 mg 又は 90 mg 1 日 2 回を投与したときの IPA についてクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与を対照群として検討を行った。チカグレロル 90 mg 群の平均 IPA（最終凝集率）は、全ての評価時点でチカグレロル 45 mg 群と比較して高かった。チカグレロル 45 mg 群及び 90 mg 群のいずれの平均 IPA（最終凝集率）も、クロピドグレル群と比較して高かった。

投与 4 週目の投与後 12 時間（投与間隔の最終時点）における平均 IPA（最終凝集率）の投与群間差（95%CI）は、チカグレロル 90 mg 群と 45 mg 群では 9.97%（0.49～19.45%）、チカグレロル 45 mg 群とクロピドグレル群では 15.09%（5.81～24.37%）、チカグレロル 90 mg 群とクロピドグレル群では 25.06%（15.47～34.65%）であった。

チカグレロル 90 mg 群は、45 mg 群及びクロピドグレル群よりも良好な薬力学プロファイルを示した。また、全集団及び日本人集団ともに、重要な安全性上の懸念はなかった。

さらに、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、新たな安全性上の懸念が認められることはなかった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.18 参照）。これらの知見から、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人及び日本人以外のア

ジア人におけるチカグレロルの推奨用量を、PLATO 試験と同じ用量、すなわち初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg1 日 2 回投与とすることが妥当であると考えられた。

A.3.2.2 第Ⅲ相 PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の有効性結果の要約

この項では、PLATO 試験の侵襲的治療予定例、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団における有効性の結果を、試験の主要目的、副次的目的に従って示した。

A.3.2.2.1 第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目

チカグレロルの有効性は、侵襲的治療予定例及び内科的治療予定例の両方の患者を含む急性冠症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験（PLATO 試験、評価資料）で検証されている。有効性の主要評価項目である急性冠症候群発症後の心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合イベント発生率の低下において、チカグレロルはクロピドグレルより優れていることが明らかになった（RRR 16%、急性冠症候群発症後 12 カ月時点での ARR 1.9%、HR 0.84〔95%CI 0.77～0.92〕、p=0.0003）（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 26 参照）。PLATO 試験のアジアコホートはアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団に比べ症例数が多く（1056 例）、主要評価項目のイベント数も多かった（チカグレロル群 67 例、クロピドグレル群 79 例〔12 カ月時点での KM%：各 13%、16.2%〕）。PLATO 試験のアジアコホートにおける有効性の結果は、PLATO 試験の全集団の結果と同様であった（RRR 18%、急性冠症候群発症後 12 カ月時点での ARR 3.2%、HR 0.82〔95%CI 0.59～1.14〕、p=0.2330）（試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.18 参照）。

副次的評価項目に対して予め規定した階層的検定の一番目の評価項目は、無作為割付時に侵襲的治療（急性冠症候群による入院中に冠動脈造影、及び必要に応じて血行再建術）を予定していた患者のサブグループにおける、主要評価項目と同じ複合イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）のいずれかが最初に発生するまでの期間であった。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との相談結果も踏まえ、このサブグループは、アジア共同第Ⅲ相試験との視覚的比較を行う対照群として予め設定された。PLATO 試験の全集団の結果と同様に、侵襲的治療予定例において、有効性の主要評価項目としての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（RRR 16%、急性冠症候群発症後 12 カ月時点での ARR 1.7%、HR 0.84〔95%CI 0.75～0.94〕、p=0.0025）。

アジア共同第Ⅲ相試験における有効性に関する主要目的

日本人・アジア人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象として、チカグレロル 90 mg（1 日 2 回）を投与したときの心血管性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）を投与したときと比較検討する。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団における有効性の主要評価項目のイベント数は、クロピドグレル群よりもチカグレロル群で多かったが（チカグレロル群 34 例、クロピドグレル群 24 例〔12 カ月時点での KM%：各 10.3%、8.5%〕、HR 1.44〔95%CI 0.85～2.43〕、表 7）、アジア共同第Ⅲ相試験では、有効性の主要評価項目のイベント数が少なく、この試験のみを持って有効性を評価することには限界があるため、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相試験の日本人集団におけるハザード比は PLATO 試験の侵襲的治療予定例の国別サブグループの範囲の上限に位置していた（図 5）。

表 7　　有効性の主要評価項目（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（日本人集団）				
	チカグレロル 90 mg1 日 2 回 6732 例		クロピドグレル 75 mg1 日 1 回 6676 例			チカグレロル 90 mg1 日 2 回 363 例		クロピドグレル 75 mg1 日 1 回 360 例		
イベント	イベント発生例数（%）	KM%	イベント発生例数（%）	KM%	ハザード比（95%CI）	イベント発生例数（%）	KM%	イベント発生例数（%）	KM%	ハザード比（95%CI）
心血管死/心筋梗塞（無症候性のものを除く）/脳卒中の複合イベント	569 (8.5)	8.9	668(10.0)	10.6	0.84(0.75, 0.94)	34 (9.4)	10.3	24 (6.7)	8.5	1.44 (0.85, 2.43)
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)
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)
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)

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相試験の日本人集団）から引用
治療のみを説明変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出したハザード比
KM%は 12 カ月時点の値として算出
複数のイベントが発生した患者では、最初のイベント発生までの期間を解析に使用する。それぞれの患者は各行で 1 回のみ計上する。単独のイベントが複数の行に計上されることがある。
心血管死、心筋梗塞、脳卒中の項目別の初回イベントの数は、それぞれの最初のイベントの実数であり、合計しても複合エンドポイントのイベント数にならない。
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

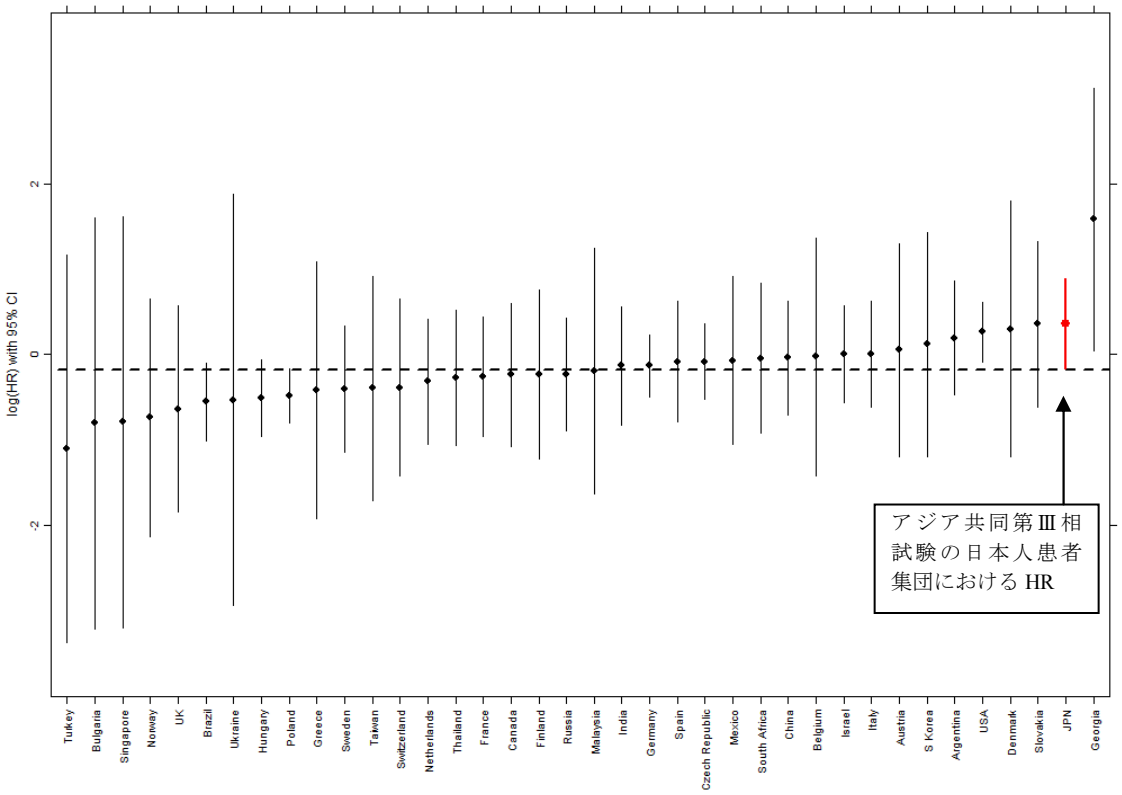


図 5　　PLATO 試験の侵襲的治療予定例における有効性の主要評価項目の複合エンドポイント発生のハザード比（対数変換値）の国別集計、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団におけるハザード比（対数変換値）（最大解析対象集団）

試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 図 6 から引用
これまでに上記全ての国で急性冠症候群の適応症の承認を得ている。
CI：信頼区間、HR：ハザード比

有効性の主要評価項目の事後解析（心血管死、自然発症した心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントによる解析）

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に対する治療は、いくつかの点で欧米と異なっており（A.1.1.2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近年改訂され、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、事後解析を行った。以下にその概要を示す。

アジア共同第Ⅲ相試験における心筋梗塞抽出プログラムでは、クレアチンキナーゼ心筋型（CK-MB）又はトロポニンの評価により心筋梗塞の可能性を確認後、治験実施計画書の規定に従い、CEC にデータを送付し、CEC による中央判定で心筋梗塞と確認された場合は、他の心筋梗

塞とともに有効性の主要解析に含めた。これらの心筋梗塞を、PLATO 試験実施時の Thygesen らによる当時の欧米の学会が合意した心筋梗塞の定義「第 1 版」（Thygesen et al 2007）に従い、サブタイプ別に分類し、治験中に発症した心筋梗塞のタイプについて検討した。現在では心筋梗塞の定義は「第 3 版」（Thygesen et al 2012）が最新であるが、アジア共同第Ⅲ相試験でも、PLATO 試験と診断基準を統一するために「第 1 版」が用いられた。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団では、自然発症、ステント血栓症関連、及び処置後を含む様々な心筋梗塞が認められた。そのうち、PCI に関連した心筋梗塞は、PLATO 試験で心筋梗塞全体の 17%であったのに対し、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団においては心筋梗塞全体の 83%を占めていた（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に対する治療が、下記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を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相試験の日本人集団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 試験の全集団での 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相試験の日本人集団で PCI 再施行率が高かったこと、及び PCI に伴う入院中に 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。

公表論文によると、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がある（Damman et al 2012、Bangalore et al 2013）。最近までは、当時合意された心筋梗塞の定義「第 1 版」（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、定義は改訂され、2012 年の「第 3 版」（Thygesen et al 2012）では、症状の有無、客観的な心電図所見、又は虚血状態を示す画像所見といった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。アジア共同第Ⅲ相試験で認められた手技に関連した心筋梗塞は、症状、心電図所見又は画像所見のいずれも現れていないものであったため、「第 3 版」を用いた場合は、これらが心筋梗塞と判定されなかった可能性がある。このようにアジア共同第Ⅲ相試験で認められた心筋梗塞は、ほとんどが死亡リスクを高めるものではなかったと考えられた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団において、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 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（表 8）。

また、事後に設定した複合エンドポイントについて、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団のハザード比は、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（図 6）、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。

表 8　有効性の主要評価項目の事後解析（心血管死/自然発症した心筋梗塞/脳卒中の複合エンドポイント）（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団：最大解析対象集団）

イベント	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%	イベント発生例数(%)	KM%	ハザード比（95%CI）
心血管死/心筋梗塞（手技に関連した心筋梗塞及び無症候性の心筋梗塞を除く）/脳卒中の複合イベント	16 (4.4)	4.9	12 (3.3)	4.8	1.34 (0.63, 2.83)
自然発症した心筋梗塞	4 (1.1)	-	2 (0.6)	-	-
脳卒中	9 (2.5)	-	6 (1.7)	-	-
心血管死	3 (0.8)	-	4(1.1)	-	-

試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 18 から引用
治療のみを説明変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出したハザード比及び p 値
KM%は 12 カ月時点の値として算出
複数のイベントが発生した患者では、最初のイベント発生までの期間を解析に使用する。それぞれの患者は各行で 1 回のみ計上する。単独のイベントが複数の行に計上されることがある。
心血管死、心筋梗塞、脳卒中の項目別の初回イベントの数は、それぞれの最初のイベントの実数であり、合計しても複合エンドポイントのイベント数にならない。
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

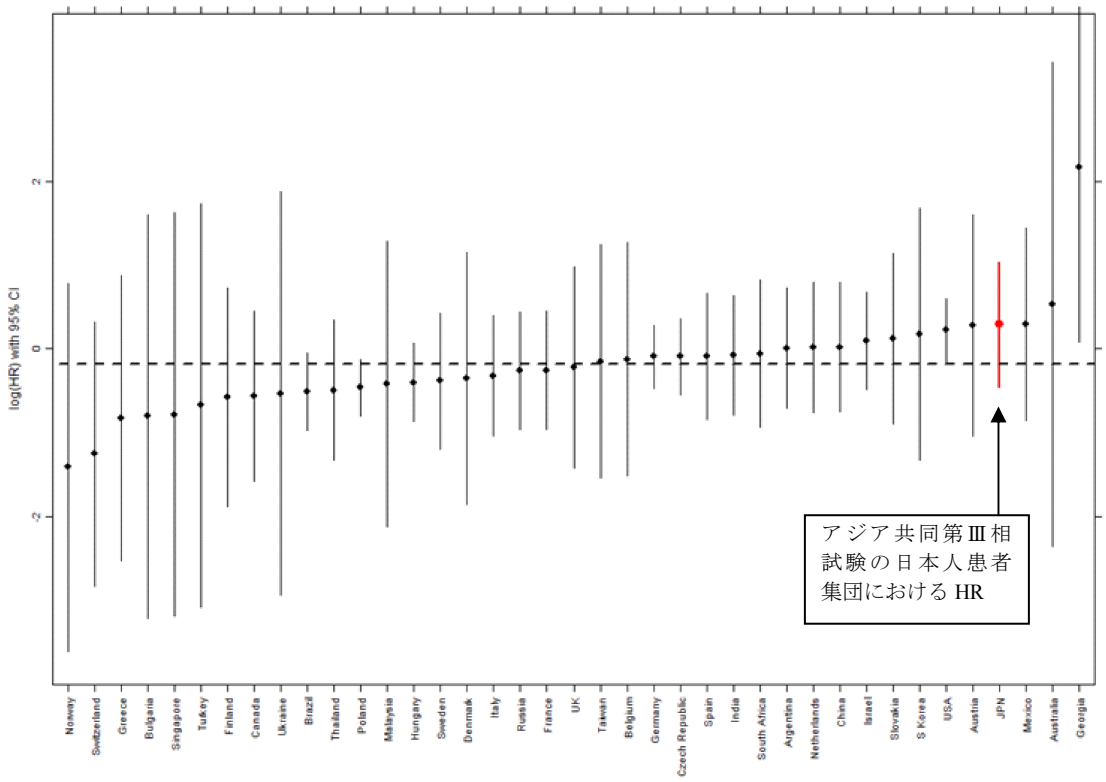


図 6　　PLATO 試験の侵襲的治療予定例における自然発症した心筋梗塞/脳卒中/心血管死の発生に関するハザード比（対数変換値）の地域別集計、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団におけるハザード比（対数変換値）（最大解析対象集団）

試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 図 7 から引用
これまでに上記全ての国で急性冠症候群の適応症の承認を得ている。
CI：信頼区間、HR：ハザード比

治療効果の持続

PLATO 試験では、クロピドグレル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）。PLATO 試験の侵襲的治療予定例においても、有効性の主要評価項目のチカグレロル及びクロピドグレルの KM 図は、投与初期から解離し、以降 12 カ月間にわたっても解離した状態を維持していた。これらのデータから、急性冠症候群に対し少なくとも 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。（試験 D5130C05262 治験総括報告書 図 14 参照）。

A.3.2.2.2　　第Ⅲ相試験における有効性の副次的評価項目

PLATO 試験の侵襲的治療予定例、及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団における、有効性の副次的評価項目の各項目の発現までの期間の解析結果をそれぞれ表 9に示す。

表 9　　有効性の副次的評価項目（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（日本人集団）				
	チカグレロル 90 mg1 日 2 回 6732 例		クロピドグレル 75 mg1 日 1 回 6676 例			チカグレロル 90 mg1 日 2 回 363 例		クロピドグレル 75 mg1 日 1 回 360 例		
副次的評価項目	イベント発生例数(%)	KM%	イベント発生例数(%)	KM%	ハザード比 (95%CI)	イベント発生例数(%)	KM%	イベント発生例数(%)	KM%	ハザード比 (95%CI)
(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相試験の日本人集団）から引用
KM%は 12 カ月時点の値として算出
CI：信頼区間 KM：Kaplan-Meier

PLATO 試験の侵襲的治療予定例における副次的評価項目の解析結果は、同患者集団における主要評価項目の結果を強く支持するものであった。副次的評価項目のいずれの解析においても、最初のイベントが発現するまでの期間についての解析が行われた。副次的評価項目の各項目で脳卒中を除くいずれにおいても、チカグレロルによるイベント発生抑制のベネフィットが認められ、主要評価項目の結果と一貫していた。脳卒中については、チカグレロルによるベネフィットは示されなかった。また、死亡数（死因は問わない）はクロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が少なかった（RRR 20%、ARR 1.1%）。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団では、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。これらの副次的評価項目のうち、主要評価項目の複合エンドポイントに、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、すなわち心血管死/全ての心筋梗塞/脳卒中/再発性心虚血/一過性脳虚血発作/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のイベントが発生した患者数については、チカグレロル群で 36 例、及びクロピドグレル群で 31 例（12 カ月時点での KM%：各 10.9%、及び 10.9%）であり、チカグレロル群とクロピドグレル群の間で、顕著な差は認められなかった（HR 1.17、95%CI 0.73～1.90）。

ステント血栓症

ステントを留置した患者では、1 年間で約 1～2%の割合でステント血栓症が発現し（Rinaldi et al 2008）、心筋梗塞及び死亡に至る可能性がある。PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、各投与群の 70%超の患者（9877 例）でステントが留置された。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のいずれにおいてもステント血栓症の評価は Academic Research Consortium 基準に従って実施された（Cutlip et al 2007）。ICAC 又は CEC による中央判定により確認されたステント血栓症が発現するまでの期間に関する解析において、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で、ステント血栓症のリスクが低下するかどうかについて、プロスペクティブな検討が行われた。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例において、試験中に冠動脈内ステント留置術を受けた患者の場合、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群では、「definite」に分類されるステント血栓症の発生率が低下することが確認された（RRR 36%、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（すなわち、いずれの種類のステント〔BMS 又は DES〕、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）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、日本人集団 723 例中 614 例（85%）にステントを留置した。ステント血栓症の発現例数は少なかったが、発現パターンは PLATO 試験の侵襲的治療予定例にみられた結果と類似していた（「definite」に分類されるステント血栓症：チカグレロル 0 例、クロピドグレル 4 例、「definite」又は「probable」に分類されるステント血栓症：チカグレロル 2 例、クロピドグレル 4 例）（試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 22 参照）。

- 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。

アジア共同第Ⅲ相試験における有効性の副次的目的

アジア共同第Ⅲ相試験の副次的目的の中では、チカグレロルの有効性を包括的に検討するため、PLATO 試験の全集団及びアジアコホートとの有効性の比較、母集団薬物動態解析、及び薬力学の検討を行った。以下に結果の要約を述べる（詳細は試験 D5130C00027 治験総括報告書参照）。

本患者集団におけるチカグレロルの有効性を、試験 D5130C05262（PLATO 試験）の全集団及びアジア人コホートの有効性と比較検討する。

心筋梗塞/脳卒中/心血管死から成る複合エンドポイントの発生率の抑制に関して、チカグレロルの有効性をクロピドグレルと比較検討したところ、有効性は PLATO 試験の全集団（HR 0.84、95%CI 0.77～0.92）及び PLATO 試験のアジアコホート（HR 0.82、95%CI 0.59～1.14）で類似していた。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団における有効性の主要評価項目のハザード比は、PLATO 試験の全集団及び PLATO 試験のアジアコホートに比べて大きかったが、PLATO 試験の国別サブグループ解析ではハザード比の範囲が広く、トルコやシンガポール等の一部の国ではハザード比が小さく、オーストラリアや米国等のその他の国ではハザード比が大きかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団におけるハザード比は PLATO の国別サブグループの範囲の上限に位置していた（試験 D5130C00027 治験総括報告書 図 4 参照）。PLATO 試験の侵襲的治療予定例でも同様に国別サブグループとの比較を行ったが、同様な結果が得られている（A.3.2.2.1項、図 5）。

対象患者における母集団薬物動態を、試験 D5130C05262（PLATO 試験）で得た全集団及びアジア人コホートの結果と比較検討する。

PLATO 試験の薬物動態評価サブグループとの比較において、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人におけるチカグレロル及び/又は AR-C124910XX の全身曝露量は PLATO 試験のアジア人 PK 患者集団と類似し、また、PLATO 試験の白人 PK 患者集団と比べて約 40%高かった。同様の結果は PLATO 試験侵襲的治療予定例の薬物動態評価サブグループとの比較においても認められた（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.3 項参照）。

薬物動態/薬力学サブスタディのための対象集団におけるチカグレロルの IPA を、クロピドグレルの IPA と比較検討し、チカグレロルの薬物動態・薬力学の関係を検討する。

アジア共同第Ⅲ相試験の小規模な薬力学サブスタディでは、薬物動態/薬力学サブスタディに参加した日本人急性冠症候群患者 25 例を対象として、チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 28 日間投与したときの ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）を検討した。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与後の患者の平均血小板凝集率は約 25%、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与後の患者の平均血小板凝集率は約 50%であった。この結果は、アジア共同第Ⅱ相試験、海外における第Ⅱ相試験プログラム及び海外第Ⅲ相試験（PLATO 試験）の薬力学サブスタディから得られている結果と一貫しており、チカグレロルの方がクロピドグレルに比べてより強い血小板凝集阻害作用を発現することが確認された（試験 D5130C00027 治験総括報告書 7.3 項参照）。

日本人患者におけるチカグレロルの血漿中濃度と血小板凝集との相関を検討したところ、最終凝集率には顕著なばらつきがあったことから、チカグレロルの血漿中濃度の増加に伴う最終凝集率の明らかな低下はみられなかった。

A.3.3 部分集団における結果の比較

A.3.3.1 第Ⅲ相試験における人口統計学的特性に関する探索的なサブグループ解析

有効性の主要評価項目について、予め選択した因子を用いて探索的解析を実施し、PLATO 試験の侵襲的治療予定例のサブグループ及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者のサブグループにおいて、STEMI 患者、NSTEMI 及び UA 患者といった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。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者において発現した臨床イベントの件数は少なく、サブグループ別に分けた場合には特に少ない。したがって、アジア共同第Ⅲ相試験におけるサブグループ別の有効性の主要評価項目については、記述統計量を示すのみとした。

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、人口統計学的特性別（年齢、体重、性別、人種、既往歴〔侵襲的治療予定例等〕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（試験 D5130C05262 治験総括報告書 図 16 参照）。3 つの因子（地域、性別ごとの体重中央値、無作為割付け日における脂質低下薬の投与）と主要評価項目の成績との間に有意差をもって弱い交互作用が認められた（多重性の調整なし）。性別ごとの体重中央値及び無作為割付け日における脂質低下薬の投与については、点推定値に基づき治療効果に与える影響はほとんどないと考えられた。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。この結果を受けて、チカグレロルと低用量アスピリンとの併用を推奨することとなった（A.4.2項参照）。PLATO 試験の侵襲的治療予定例においても、有効性の結果は、いずれのサブグループにおいても一貫していた（試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 図 11 参照）。

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で層別したサブグループ解析を行ったが、日本人集団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 項参照）。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。

急性冠症候群の最終診断名別の結果（STEMI/NSTEMI/UA）

PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、最終診断名別にみた STEMI（HR 0.86〔95%CI 0.72～1.01〕）、NSTEMI（HR 0.82〔95%CI 0.69～0.97〕）、及び 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がクロピドグレルよりも優れていることが示された（試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.17 図 11 参照）。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団では、急性冠症候群の最終診断別にみた主要評価項目のイベント発生例数は、STEMI 36 例（チカグレロル群 23 例、クロピドグレル群 13 例）、NSTEMI 10 例（同 6 例、4 例）、UA 12 例（同 5 例、7 例）であった。STEMI 患者と NSTE-ACS 患者（NSTEMI 患者及び UA 患者）のグループで解析した場合、イベント例数は STEMI のグループで 36 例（チカグレロル群 23 例、クロピドグレル群 13 例、HR 1.82〔95%CI 0.92～3.59〕）、NSTE-ACS（NSTEMI+UA）のグループで 22 例（同 11 例、11 例、HR 1.02〔95%CI 0.44～2.36〕）であった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 表 23 参照）。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、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人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た（Miyauchi and Daida 2011）。

A.3.3.2 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 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 試験の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。急性冠症候群患者 10285 例を対象とした PLATO 試験の遺伝子サブスタディは、$P2Y_{12}$ 阻害薬投与患者の転帰に対する CYP2C19 LOF 及び GOF（gain-of-function）遺伝多型の影響を検討した最大規模の試験であった。

PLATO 試験の遺伝子サブスタディの結果から、主要評価項目の複合エンドポイント（心血管死及び心筋梗塞）について、CYP2C19 LOF 対立遺伝子の発現とチカグレロルのクロピドグレルに対する優越性との間に交互作用は認められず、心血管死と心筋梗塞について、チカグレロルの効果との交互作用は認められないことが明確に示された。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との交互作用も認められなかった。

したがって、さまざまな病態の急性冠症候群患者集団において、チカグレロルによる 1 年間の治療は、CYP2C19 及び ABCB1 の多型の有無に関わらず、クロピドグレルと比較して死亡、心筋梗塞及びステント血栓症の発生率は低く、虚血性イベントに関してクロピドグレルよりも優れたチカグレロルのベネフィットは、遺伝子型グループに関わりなく認められた。

アジア共同第Ⅲ相試験では、日本人患者 380 例から DNA 検体を採取した（チカグレロル群 181 例、クロピドグレル群 199 例）。ベースライン時の人口統計学的特性から、アジア共同第Ⅲ相試験の遺伝学コホートはアジア共同第Ⅲ相試験の全集団と比べてやや若く、男性の割合が高かった。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件数は少なかった。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。

A.3.4 有効性結果の要約

PLATO 試験において、有効性の主要評価項目である急性冠症候群発症後の心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合イベント発生率の低下において、チカグレロルはクロピドグレルより優れていることが明らかになった（RRR 16%、ARR 1.9%、HR 0.84〔95%CI 0.77～0.92〕、p=0.0003）。また、PLATO 試験のアジアコホート 1056 例における有効性の結果は、PLATO 試験の全集団の結果と同様であった（RRR18%、ARR 3.2%、HR 0.82〔95%CI 0.59～1.14〕、p=0.2330）。

アジア共同第Ⅲ相試験における、PCI が予定される日本人急性冠症候群患者と類似した患者集団である、PLATO 試験の侵襲的治療予定例（13408 例）においても、有効性の主要評価項目としての複合イベントの予防において、チカグレロルはクロピドグレルよりも優れていたことが確認された（RRR 16%、急性冠症候群発症後 12 カ月時点での ARR 1.7%、HR 0.84〔95%CI 0.75～0.94〕、p=0.0025）。

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、人口統計学的特性別（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。地域（北米及びその他）と治療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。有効性の結果は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例に中においても、いずれのサブグループにおいても一貫していた。

PLATO 試験において、チカグレロルの効果は試験期間を通して持続した。チカグレロル群で治療早期から効果が得られ、最初の 30 日間に認められたチカグレロル投与の累積効果は、1～12 カ月間にわたり持続することが立証された。PLATO 試験の侵襲的治療予定例においても、有効性の主要評価項目のチカグレロル及びクロピドグレルの KM 図は、投与初期から解離し、以降 12 カ月間にわたっても解離した状態を維持していた。これらのデータから、急性冠症候群患者には少なくとも 12 カ月間にわたりチカグレロルを投与することが適切であることが示された。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例のうち、70%を超える患者（9877 例）にステントを留置した。試験中に冠動脈内ステント留置術を受けた被験者を対象として実施した、予め規定された探索的解析において、いずれの種類の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においても、ステント血栓症のリスクが大きく低下することが明らかになり、試験中に留置した全てのステントについて、「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〕）。PCI 施行例で認められたこの結果から、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相試験の日本人集団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）。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相試験の日本人集団における有効性の主要評価項目の複合エンドポイントのハザード比（1.44〔95%CI 0.85～2.43〕）は PLATO の国別サブグループの範囲の上限に位置していた。

日本の実医療における急性冠症候群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）ことを鑑み、心血管死、自然発症した心筋梗塞、又は脳卒中からなる、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。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団において、主要評価項目の構成要素について検討した副次的評価項目における結果は、主要評価項目で得られた結果と一致していた。これらの副次的評価項目のうち、心血管死、心筋梗塞（手技に関連して発症した心筋梗塞及び自然発症した心筋梗塞）、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、及びクロピドグレル群で 31 例（12 カ月時点での KM%：各 10.9%、及び 10.9%）であり、チカグレロル群とクロピド

グレル群の間で顕著な差は認められなかった（HR 1.17〔95%CI 0.73～1.90〕）。ステント血栓症の抑制に関して、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団でのステント血栓症の発生はほとんどなく（「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）、チカグレロルとクロピドグレルのステント血栓症抑制効果は同様であると考えられた。

また、アジア共同第Ⅲ相試験の小規模な薬力学サブスタディにおいて、アジア共同第Ⅱ相試験及び海外における開発プログラムから予想されたとおり、クロピドグレルよりも優れたチカグレロルの血小板凝集阻害が認められた。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験を総合した有効性の結果から、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 試験の結果とアジア共同第Ⅲ相試験の結果を総合的に検討した結果、チカグレロルが、PCI が予定される日本人急性冠症候群患者において有効であることを示していると考える。

A.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

チカグレロルの第 I 相臨床薬理試験では、投与期間全体を通して目標とするレベルの IPA を達成するために必要なチカグレロルの用量を選択し、様々な患者集団におけるチカグレロルの安全性及び特性を評価し、薬物相互作用の特徴について検討することに焦点を当てた。終了した第 I 相試験 43 試験に合計 1000 例超の被験者が参加し、その大部分に用量 0.1～1260 mg のチカグレロルが 1 回以上投与された。臨床薬理試験で検討したチカグレロルの用量範囲は、単回投与で 0.1～1260 mg、1 日 1 回反復投与で 50～600 mg、1 日 2 回反復投与で 50～300 mg であった。健康被験者で忍容性が認められる用量上限は 900 mg 単回投与と特定された。国内の開発プログラムでは、健康被験者における第 I 相試験として、単回漸増投与試験（試験 D5130C05266、投与例 40 例）、反復漸増投与試験（試験 D5130C05267、投与例 72 例）及び市販予定製剤を用いた薬物動態試験（試験 D5133C00001、投与例 12 例）の 3 試験が実施された。単回漸増投与試験及び反復漸増投与試験では、両試験とも日本人と同数の白人健康被験者が組み入れられた。単回漸増投与試験ではチカグレロル 50～600 mg を単回経口投与し、反復漸増投与試験ではチカグレロル 100 mg 及び 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与した。チカグレロルの忍容性は両試験ともに良好であった。単回漸増投与試験では、最高用量 600 mg 投与時のチカグレロルの C_{max} 及び AUC は、日本人被験者では白人被験者に比べてそれぞれ約 50%及び約 30%高い値を示したが、その他の用量では薬物動態に有意差は認められなかった。反復投与試験でも同様の比較を行ったところ、100 mg、300 mg いずれの用量においてもチカグレロルの曝露量が、白人被験者に比べて日本人被験者で約 40%高い値（体重補正後は約 20%高値）を示した。さらに、単回漸増投与試験において、血小板凝集阻害（IPA）を日本人と白人被験者で比較したところ、IPA の最大凝集率及び最終凝集率に臨床的に意義のある差は認められなかった。反復漸増投与試験においては、日本人及び白人被験者のいずれにおいても、チカグレロル 100 mg 及び 300 mg の反復投与後に、ほぼ完全な IPA が速やかに認められた。市販予定製剤を用いた薬物動態試験（試験 D5133C00001）については臨床薬理試験 2.7.2 2.1.1.3 項を参照のこと。

急性冠症候群治療では、外来で長期間にわたり治療が行われるため、経口投与が望ましい。また、第Ⅱ相試験（DISPERSE 試験、及びアジア共同第Ⅱ相試験）で認められたように、安定な IPA を得るためには、1 日 2 回投与が必要である。DISPERSE2 試験で得られた有効性及び安全性の結果、並びに R-R 間隔延長に関連する安全性上の懸念（後に、PLATO 試験で臨床的に意義のないことが明らかになった）を総合的に考慮して、PLATO 試験の維持用量としてチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与が選択された。PLATO 試験のアジアコホートにおいて、PLATO 試験の全集

団の場合と同様に、チカグレロル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、アジア人で新たな安全性の懸念が生じることはなかったこと、また、アジア共同第Ⅱ相試験の日本人集団における IPA 及び安全性の結果に基づき、PLATO 試験と同様、90 mg 1 日 2 回が選択された（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.2 項）。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では負荷用量として 180 mg を投与した後、無作為割付け時の負荷用量投与から 24 時間以上経過後に PCI を施行する場合は追加で 90 mg を負荷投与した。

A.4.1 推奨投与方法

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験での投与方法に基づいて、チカグレロルを臨床で使用する場合の投与方法として、負荷用量 180 mg 投与後に維持用量として 90 mg 1 日 2 回投与する方法が選択された。PLATO 試験において、クロピドグレルと比較したチカグレロルの優越性が示されていること、及びアジア共同第Ⅲ相試験から得られた薬力学データにおいて、日本の第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相開発プログラム及び PLATO 試験における薬力学サブスタディの結果と一貫して、チカグレロルがクロピドグレルよりも優れた血小板凝集阻害作用を有することが証明されていることから、日本人急性冠症候群患者において有効であることが示された。これらの結果から判断して、この負荷用量及び維持用量は有効性の点で十分な証拠に基づいていると考えられる。

A.4.1.1 負荷用量

無作為割付け後のチカグレロル初回負荷用量投与後速やかに効果が認められたことから（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.5 項）、予定される負荷用量は妥当であると考えられる。初回負荷用量投与後 24 時間以上経過後に PCI を施行する患者に対し、さらに負荷用量 90 mg を追加投与することが PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の患者には認められていたが、申請時の用法・用量（案）に基づき、初回負荷用量投与後、維持用量として 1 日 2 回の継続投与を推奨することで、十分な血小板凝集阻害効果が得られると考えられる。急性期の状況では、速やかな血小板凝集阻害作用の発現が最も重要であること、また、薬物代謝又は薬物相互作用によって初回負荷用量投与後に臨床的に問題となる曝露量の差が生じることはないと予測されることから、特殊患者集団に対する負荷用量の減量は必要ないと考えられる。

- チカグレロル治療は負荷用量（ローディングドーズ）180 mg（90 mg 錠 2 錠）の単回投与から開始すること。

A.4.1.2 維持用量

PLATO 試験のいずれのサブグループにおいても、有効性の主要評価項目に関するチカグレロルの治療効果が維持されていたため、選択した維持用量 90 mg 1 日 2 回は妥当であると考えられる。

性別及び年齢の影響を検討した臨床薬理試験成績では、臨床上意味のある曝露量の変化は認められなかった（試験 D5130C00014、臨床薬理試験 2.7.2 参照）。白人と日本人被験者との比較を行った臨床薬理試験（試験 D5130C05266 及び試験 D5130C05267）では、日本人における単回投与後及び定常状態時のチカグレロルの C_{max} 及び AUC が白人よりも 40%（体重補正後では 20%）高いことが示されたが、白人と日本人の間で薬力学（IPA）及び薬物動態／薬力学の関係には違いが認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.1.1 項及び 2.7.2.2.1.1.2 項参照）。アジア共同第Ⅲ相試験で実施した母集団薬物動態解析において、日本人急性冠症候群患者の曝露量は日本人以外のアジア人患者と類似していた一方で、白人患者よりも 40%高いという結果が得られ、同試験か

ら得られた薬力学データは、PLATO 試験を含めた臨床開発プログラムで得られた結果と一貫していた（A.4.1項）。これらの試験結果に加え、曝露量－作用関係の解析を含めた第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で集積されたデータから性別、年齢及び人種による用量調整は必要なく、日本人急性冠症候群患者においてもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回の維持用量は妥当であるとの結論を得た。

- 急性冠症候群患者におけるチカグレロルの推奨維持用量は 90 mg 1 日 2 回投与である。
- 薬物動態／薬力学、及び有効性の観点から、年齢、性別及び人種に基づく用量調節の必要はない。

A.4.2 アスピリンの併用投与

第Ⅱ相試験プログラムでは、基礎治療として 1 日量 75～100 mg のアスピリンを投与した。チカグレロルの体内動態及び薬力学に対するアスピリン併用投与の影響は認められず、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、チカグレロル（50 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回）とアスピリン（300 mg 1 日 1 回）を併用投与しても、血漿中チカグレロル濃度に変化はなく、アスピリンの併用投与によって、チカグレロル投与後の ADP 誘発 IPA に影響は生じなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.10.1 項、試験 D5130C00005 参照）。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の治験実施計画書では、アスピリンに対するアレルギーを有する患者又はアスピリンが服用できない患者でない限り、全ての被験者に対して、各国の実医療に従って、治療期間中、75～100 mg の用量範囲でアスピリンを 1 日 1 回併用投与するよう記載されていた。負荷用量として 160～500 mg（アジア共同第Ⅲ相試験では 162～330 mg）の単回投与が許可されていた。また、ACC/AHA ガイドライン（Anderson et al 2007）に従って、BMS 又は DES の留置後、最長 6 カ月間にわたりアスピリン 325 mg（アジア共同第Ⅲ相試験では 330 mg）までの維持用量で投与が許可されていた（試験 D5130C05262 治験総括報告書 5.4.2.1 項及び 6.5.2.1 項、及び試験 D5130C00027 治験総括報告書 5.2 項参照）。PLATO 試験では、比較的高用量のアスピリンが主に北米の被験者に対して投与されていた。探索的解析において、アスピリンの維持用量と有効性の主要評価項目の結果との間に関連性がある可能性が示唆されている。PLATO 試験において、年齢、人種、性別、BMI、予定された治療、急性冠症候群の最終診断（UA、NSTEMI 及び STEMI）など、いずれの人口統計学的因子により層別解析した場合も、チカグレロルの効果は一定していた。しかしながら、有効性の主要評価項目の効果と地域との間に有意な交互作用が認められた。地域に関して、主要評価項目のハザード比の点推定値は、北米においてクロピドグレルの方が優れていたが、世界のその他の地域ではチカグレロルの方が数値的に優れていた（交互作用 p=0.045）。治療と地域との交互作用についてさらに検討したところ、北米での結果は主に米国の成績によるものであることが明らかになった（HR 1.27〔95%CI 0.92～1.75〕）。アスピリンの用量は地域により異なる強力な交絡因子となり、米国で高用量（300 mg 以上）が使用されていた。アスピリンの用量の増加にしたがってチカグレロル群ではイベントの発生率が上昇したのに対して、クロピドグレル群ではイベントの発生率にほとんど変化が認められず、クロピドグレルに対するチカグレロルのベネフィットは、アスピリンの用量の増加とともに低下した。クロピドグレルと比較したチカグレロルのハザード比は、アスピリン用量の中央値 150 mg で 1.0 未満から 1.0 超へと移行した。また、チカグレロルのクロピドグレルに対する有効性のベネフィットは、300 mg 超の高用量によるアスピリン維持用量と併用した場合、確実に得られないことが示唆された。このように、PLATO 試験で認められた治療と地域との交互作用は、偶発的なものと併用したアスピリンの用量の影響が複合して生じたものであると考えられた（Carroll and Fleming 2013、Mahaffey et al 2011）。したがって、海外では、特に禁忌でない限り、チカグレロルと併用してアスピリンを長期投与する場合、75～150 mg 1 日 1 回投与が推奨されて

いる。国内では、抗血小板薬としてのアスピリンは 81 mg 及び 100 mg 錠のみが市販されているため、81～100 mg 1 日 1 回が推奨用量となる。

国内のガイドライン（JCS2009、JCS2011、JCS2012、JCS2013）では、一律の用量になっていないが、75～330 mg の範囲内で推奨用量が設定されており、本申請におけるチカグレロルとの併用療法としてのアスピリンの維持用量 81～100 mg はその範囲内である。また、アジア共同第Ⅲ相試験においては全体の約 5%の患者において 162～200 mg/日の用量のアスピリンが維持用量として 1 週間を超えて投与されたが、安全性に関する重大な問題は認められなかった。

- チカグレロルの投与を受ける患者には、維持用量として 1 日量 81～100 mg のアスピリンを併用投与すること。
- チカグレロルと、高用量（>300 mg）によるアスピリン維持用量との併用投与は推奨されない。

A.4.3 腎障害患者への投与

チカグレロルを経口投与したとき、投与量の 20～27%が尿中に排泄される。チカグレロルの消失に対する腎クリアランスの寄与は限られているため、腎障害はチカグレロルの曝露量に影響しないと考えられる。試験 D5130C00015（臨床薬理試験 2.7.2 参照）は、特にチカグレロルの曝露量に対する重度腎障害の影響について検討した試験であり、C_{max} 及び AUC 推定値に、重度腎障害がある被験者と腎機能の正常な被験者の間で差は認められなかった。

- 腎障害の重症度に関係なく、腎障害患者に対する用量調節の必要はない。
- 腎透析を行っている急性冠症候群患者におけるチカグレロルの評価は実施していない。

A.4.4 肝障害患者への投与

チカグレロルは多くの代謝物に代謝される。チカグレロルの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であると考えられ、主代謝物 AR-C124910XX の生成に関与しており、またその代謝に関与することが確認されている。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、中等度及び重度肝障害患者を除外したため、この患者集団における第Ⅲ相試験データは得られていない。しかしながら、試験 D5130C00016（臨床薬理試験 2.7.2 参照）において、特にチカグレロルの曝露量に対する軽度肝障害の影響について検討した。軽度肝障害（Child-Pugh 分類クラス A）のある患者では、対応する健康被験者に比べて、チカグレロルの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 12%及び 23%高かった。重度肝障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）を有する患者を対象としたチカグレロルの試験は実施されていない。

- 有効性の観点から、軽度肝障害のある患者に対する用量調節の必要はない。中等度の肝障害患者は PEGASUS 試験への参加を許容していたが、得られたデータは限られている。また、重度肝障害を有する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。中等度又は重度の肝障害のある患者は投与禁忌とする。

A.4.5 薬物相互作用

In vitro 試験において、チカグレロル及び活性を保持する代謝物である AR-C124910XX が CYP3A の基質又は弱い阻害剤であることが示されている。また、CYP3A5 を介する代謝を活性化させる薬剤、並びに P-糖蛋白質の基質及び阻害剤である可能性も示唆されている。チカグレロル及び AR-C124910XX は、ヒト CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2E1 活性を阻害しないことが明らか

になっている。広範な試験プログラムにおいて、臨床的に問題となる薬物相互作用の可能性に関する評価が行われている。本項では、有効性に影響する薬物相互作用のみについて言及する。

- CYP3A4 の強力な誘導剤（例えば、リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン及びフェノバルビタール）は、チカグレロルの薬力学的作用を低下させ、チカグレロルの有効性を低下させる可能性がある。母集団薬物動態解析（PLATO 試験、DISPERSE2 試験）において、中程度の CYP3A 誘導剤とチカグレロルを併用投与すると、チカグレロルの経口クリアランスが約 110%上昇することが示唆された。

チカグレロルと他の薬剤の併用投与に関する個々の情報については、臨床薬理試験 2.7.2.3.1.8 項を参照のこと。臨床的安全性に関連する薬物間相互作用については、臨床的安全性 2.7.4.5.3 項を参照のこと。

A.4.6 $P2Y_{12}$ 受容体阻害剤への処方変更（切り替え）

RESPOND 試験の結果（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.4 項参照）、クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えにより、IPA の絶対値は 26.4%増加し、チカグレロルからクロピドグレルへの切り替えにより、IPA の絶対値は 24.5%減少したことから、血小板凝集阻害作用に中断が生じることなく、また、安全性リスクが増大することなく、クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えが可能であることが明らかになった。このような変更を行う場合、休薬又は負荷用量を投与する必要はない。

- 血小板凝集阻害作用が中断されることなく、クロピドグレルからチカグレロルへ切り替えることが可能である。

A.4.7 飲み忘れ

急性冠症候群発症後の 2 剤併用抗血小板療法に関する海外のガイドラインでは、少なくとも 12 カ月間にわたり治療を継続することが推奨されている。PLATO 試験において、抗血小板療法を中止すると、心血管性イベントの発生率が上昇したが（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.2.11.1、図 17 及び図 18 参照）、チカグレロル群とクロピドグレル群で薬理学的リバウンドに差があるという根拠は見つからなかった。したがって、他の抗血小板薬同様、十分な臨床効果を確保するため、服薬の中断により治療が途絶えることは避けるべきである。国内のガイドラインにおいても、2 剤併用抗血小板療法を長期間にわたり継続する必要性及びそれに伴うリスクを患者に十分説明すること、また、出血などの合併症による抗血小板薬の中断が生じないように配慮する必要がある、と記載されている（JCS2009）。OFFSET 試験の結果（臨床薬理試験 2.7.2 で概説）、最終投与 24 時間後の時点でチカグレロル群とクロピドグレル群で同程度の平均 IPA が認められたことから、チカグレロルの投与を 1 回忘れた場合でも、クロピドグレルと同程度の IPA が維持されることが示唆された。

- チカグレロルの服用を 1 回忘れた患者は、次の予定時間に 1 錠のみ服用すること。

A.5 効果の持続、耐薬性

チカグレロル開発プログラムにおいて、主要目的として有効性又は忍容性の持続性を検討するためにデザインされた試験はなかったが、PLATO 試験の予定治療期間は 12 カ月間であったため、PLATO 試験において、有効性及び忍容性の持続性に関連するデータはすでに得られている。

A.5.1 無作為割付け後 12 カ月間の投与期間中における有効性の持続性

PLATO 試験において、無作為割付け後 12 カ月間の投与期間中に認められたチカグレロルの有効性については、本概要のA.3.2.2.1項に示す。KM 図は早期に分離し、時間が経過しても分離した状態を維持した（試験 D5130C05262 治験総括報告書 図 13 及び図 14 参照）。

- PLATO 試験のデータから、急性冠症候群患者には少なくとも 12 カ月間にわたりチカグレロルを投与することが適切であると考えられる。

A.5.2 離脱作用－治験薬投与中止後の観察期間

Ho らの論文において（Ho et al 2008）、急性冠症候群の既往歴のある患者でクロピドグレルによる治療を中止した後、心血管性イベントが発生しやすくなると報告された。

PLATO 試験では、治験薬投与中止後 30 日間にわたり被験者の追跡調査を実施した。投与中止時点までイベントを発生しなかった被験者において、30 日間の追跡調査期間中、チカグレロル群の 44 例（0.9%）及びクロピドグレル群の 45 例（0.9%）で、有効性の主要評価項目であるイベントが発生した（試験 D5130C05262 治験総括報告書 表 11.2.11.1 図 17 及び図 18 参照）。これらの発生率は、治療を継続した場合に比べて数値的に高く、Ho らの報告と一貫性があった（Ho et al 2008）。チカグレロル又はクロピドグレルの投与を中止すると、30 日間の追跡調査期間中に、主要評価項目としての複合エンドポイントであるイベントの発生率が同程度に数値的に上昇した。

- PLATO 試験の結果より、全ての抗血小板療法同様、医学的に投与の中断が必要と判断される場合又は副作用によって投与の中断が余儀なくされる場合を除き、チカグレロルの投与の中断は避けるべきである。チカグレロルは急性冠症候群発症後、少なくとも 12 カ月間にわたり投与すべきであることが示唆された。

B 陳旧性心筋梗塞に対する有効性

B.1 背景及び概観

B.1.1 全般的背景

アテローム血栓性の急性イベントに対してはいくつかの治療法が選択可能である。しかし、陳旧性心筋梗塞患者に対しては、その再発リスクの高さにもかかわらず、長期的に選択できる治療法は限られている（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、急性期の心筋梗塞の既往歴がある患者では、性別及び臨床転帰により、疾患及び死亡の確率が通常と比べ 1.5～15 倍高くなる。性別を問わず、心筋梗塞の再発、突然死、狭心症、心不全及び脳卒中のリスクが著しく高い（Mozaffarian et al 2015）。また、AHA は、最初の心筋梗塞から 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 年間の統合リスクは、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、心筋梗塞の再発が死亡率や出血リスクの増加に関わることが報告され（Kikkert et al 2014、Nakatani et al 2013）、糖尿病や多枝病変の存在はアテローム血栓性のイベント再発リスクをさらに高めることが明らかとなっている（Bhatt et al 2010）。

欧州心臓病学会（Europiean Society of Cardiology、ESC）の最新のガイドラインでは、急性冠症候群や心筋梗塞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、急性冠症候群や心筋梗塞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。アデノシン二リン酸（ADP）は血小板の活性化を強力に促進する作用を有する。その ADP の働きを抑制する ADP 受容体阻害薬は、急性冠症候群治療及びその発症から 1 年間の再発予防において、その他の先進的な治療法とともに大きく貢献している（Yusuf et al 2001）。

現在利用可能な抗血小板療法として、アスピリン、$P2Y_{12}$ 拮抗薬、プロテアーゼ活性化型受容体-1（PAR-1）拮抗薬があげられる。このうちアスピリンによる抗血小板凝集阻害作用は部分的なものである。$P2Y_{12}$ 拮抗薬であるクロピドグレル及びプラスグレルは、チエノピリジン系に分類されるプロドラッグであり、活性を有する代謝物が $P2Y_{12}$ の ADP 結合部分に不可逆的に共有結合することにより、ADP 誘発性の血小板凝集を阻害する。PAR-1 拮抗薬である vorapaxar（日本未発売）は、血小板の主要なトロンビン受容体に対する選択的拮抗薬である。

チカグレロルはシクロペンチルトリアゾロピリミジン群に属す唯一の薬剤である。直接的、選択的、可逆的、かつ経口投与可能な $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬であり、ADP 誘発性の血小板の活性化及び凝集を阻害する。チカグレロルは ADP の結合を阻害するのではなく、$P2Y_{12}$ 受容体に（ADP 結合部位とは異なる部位で）結合することで ADP によるシグナル伝達を阻害する。血小板はアテローム動脈硬化性疾患の血栓性合併症の形成に関与することから、血小板機能を抑制することによって心血管死や心筋梗塞、脳卒中のリスクが低減されることが示されている。チカグレロルはまた、平衡ヌクレオシドトランスポーター（ENT-1）の阻害作用も有しており、局所の内因性アデノシンを増加させる（Nylander et al 2013）。

ESC 及び米国心臓病学会（American College of Cardiology、ACC）/米国心臓協会（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 $P2Y_{12}$ 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 2 剤併用抗血小板療法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 1 年間の投与期間を検討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、現在のところ ESC のガイドラインでは推奨されていない。しかし、虚血性イベントの発生リスクの高い一部の患者集団に対してはベネフィットがある可能性を言及している（Montalescot et al 2013）。また、AHA の再発予防のガイドラインでは、安定期の冠動脈疾患患者に対してはアスピリンとクロピドグレルによる 2 剤併用抗血小板療法を考慮することとなっている（Smith et al 2011）。

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

B.1.2 開発の根拠

アスピリンによる治療にもかかわらず、心血管性イベントの発生リスクは最初の心筋梗塞から数年以上長期間継続する。このリスクを低減することがこの分野で治療薬を開発する目的となっている。チカグレロルはその作用機序や、PLATO 試験（試験 D5130C05262）を含むこれまでの臨床試験データ、またその他の抗血小板薬の臨床試験の結果から、このリスクを低減する可能性を有する有力な候補と考えられた（試験 D5132C00001 治験総括報告書 Appendix 12.1.1 治験実施計画書 1.3 項参照）。

A項で述べたように、PLATO 試験は急性冠症候群患者を対象に、アスピリンに加えてチカグレロル 90 mg 1 日 2 回を 12 カ月間併用投与した時の有効性及び安全性を、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回併用投与と比較検討した第Ⅲ相試験であった。この試験においてチカグレロルはクロピドグレルと比較して致死的／非致死的な心血管性イベントを有意に抑制することが示された。また、

出血に関しては、手技に関連しない出血はチカグレロル群で多かったものの、全体の出血の割合が上昇することはなかった（Wallentin et al 2009）。

2015 年 7 月現在、チカグレロルは、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）の抑制を適応症として、日本を除く 100 カ国以上で承認されている。

PLATO 試験ではまた、投与期間が 12 カ月を超えてもその効果が持続することが示されたことから、1 年を超える治療を行った場合も同様に、心筋梗塞の既往歴及びその他のリスク因子を有する患者の心血管性イベントの発生を抑制することが期待された。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は、12 カ月を超えてもなお高いアテローム血栓症の発生リスクを有することが示されているが（Bhatt et al 2010）、通常ガイドラインは 1 年を超える 2 剤併用抗血小板療法は推奨しておらず、アスピリンが血栓性イベント再発抑制の長期の薬剤治療の基本となっている。

日本においても、B.1.1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将来取り組むべき課題となっている。

PEGASUS 試験（試験 D5132C00001）は、チカグレロルをアスピリンと長期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主要心血管性イベントの発生を、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。

B.1.2.1　　チカグレロルの臨床開発プログラム

PEGASUS 試験を除く第Ⅰ、第Ⅱ及び第Ⅲ相試験についてはA.1.1.4項を参照のこと。

PEGASUS 試験は、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服用する陳旧性心筋梗塞患者を対象にチカグレロル 60 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したときの心血管性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。対象とした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〔詳細は表 14参照〕）を 1 つ以上有することとした。主要評価項目は、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とした。また、PEGASUS 試験では 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）。

B.1.2.2　　有効性の裏付けとなる試験の概要

本概要の陳旧性心筋梗塞の有効性に関して参照する試験を表 10に示す。

アジア共同第Ⅱ相試験（D5130C00065）

アジア共同第Ⅱ相試験の概要はA.1.1.5を参照のこと。

PEGASUS 試験（D5132C00001）

PEGASUS 試験は本申請の臨床的有効性の概要で使用した唯一の第Ⅲ相試験である。本試験参加した国・地域及び施設は 31 カ国 1164 施設であった。日本人（日本の実施施設で登録された被験者と定義）の有効性評価対象例は 903 例であり、全有効性解析対象例の 4.3%であった。

表 10　　本申請の陳旧性心筋梗塞における評価資料として臨床的有効性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	有効性評価対象症例	投与期間	実施期間
第Ⅱ相試験							
D5130C00065 (アジア共同第Ⅱ相試験) 5.3.3.2.1	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における血小板凝集阻害効果	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 男性及び女性	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	チカグレロル： 45 mg 1 日 2 回投与 90 mg 1 日 2 回投与 プラセボ クロピドグレル： 75 mg 1 日 1 回投与 プラセボ 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～100 mg	全例：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 日本人患者：118 例 チカグレロル 45 mg：42 例 チカグレロル 90 mg：36 例 クロピドグレル：40 例	4 週間	2010 年 4 月 ～ 2011 年 3 月
第Ⅲ相試験							
D5132C00001 (PEGASUS 試験) 5.3.5.1.3	心筋梗塞既往患者における心血管性イベント抑制効果	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 男性及び女性	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	チカグレロル： 90 mg の 1 日 2 回投与 60 mg の 1 日 2 回投与 プラセボの 1 日 2 回投与 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～150 mg	全例：21162 例 チカグレロル 90 mg 7050 例 チカグレロル 60 mg 7045 例 プラセボ 7067 例 日本人患者：903 例 チカグレロル 90 mg 302 例 チカグレロル 60 mg 301 例 プラセボ 300 例	12 カ月以上	2010 年 10 月 ～ 2014 年 12 月

B.1.3　　試験デザイン特性の概要

B.1.3.1　　アジア共同第Ⅱ相試験（D5130C00062）

アジア共同第Ⅱ相試験の試験デザイン特性の概要についてはA.1.2.1項を参照のこと。

B.1.3.2　　第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験は第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、3 群並行群間試験で、無作為割付けの 1～3 年前に心筋梗塞の既往歴のあるアテローム血栓症の発症リスクを持つ患者を対象とした。検証した仮説は、チカグレロルとアスピリンによる 2 剤併用抗血小板療法はアスピリン単剤による治療よりも心血管性イベントの発生率が低くなることであった。この試験はアストラゼネカ社と Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group（TIMI）が共同で実施した。

全般的な試験デザインを図 7に示す。アスピリン 75～150 mg/日を服用する患者をチカグレロル 60 mg 群、90 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比率で割付けた。投与期間の中央値は 29 カ月、最長は 48 カ月であった。

本試験では主要評価イベント数が目標の 1360 に達し、また全ての被験者の治療期間が 12 カ月以上となる日を CSED（common study end date）として宣言することとしていた。CSED は有効性評価における打ち切り日として、CSED 当日までのイベントを有効性評価に用いた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、CSED を同年 9 月 14 日とすることが決定された。CSED 以後は次のように対応した。

- CSED 当日に投与継続中の被験者：CSED 後最初の来院を投与終了時来院とし、投与終了時来院から 14～28 日後の追跡調査のため来院をもって治験終了とした。
- CSED 当日までに投与を中止していた被験者： CSED 後の最初の来院をもって治験終了とした。

同意撤回がなく、CSED 以降生存の確認ができない被験者を追跡不能例とした。生存調査は同意撤回例及び CSED 以前に追跡が不能となった症例に対しても行った。

独立データモニタリング委員会（IDMC）は、定期的なデータの確認及び中間解析（B.1.3.2.9.5 項参照）の結果に基づく試験の早期中止の勧告を行うこととされた。

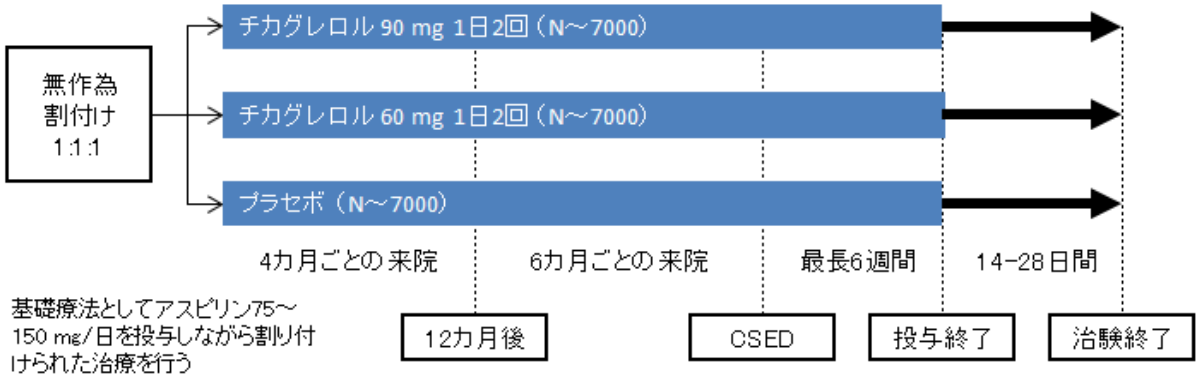


図 7　　PEGASUS 試験デザイン

CSED：全被験者の治験期間が 12 カ月以上、かつ主要評価イベントが目標の 1360 以上に達する日（common study end date）

B.1.3.2.1 対象患者

PEGASUS 試験の対象患者は 50 歳以上、無作為割付け前 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〔詳細は表 14参照〕）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。

B.1.3.2.2 対照薬

PEGASUS 試験の計画時点において陳旧性心筋梗塞患者に対して 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。

B.1.3.2.3 用法・用量

PEGASUS 試験では、計画時に得られていたデータに基づき、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与を用量の一つとして設定した。第Ⅱ相試験プログラムにおいて、この用量は、忍容性が良好で、一貫して高い IPA を達成することが示された。また、PLATO 試験では、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与により、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べて、主要心血管性イベントの発生率が 16%、心血管死亡率が 21%、全ての死亡率（死因を問わない）が 22%低下した。主要安全性評価項目である Major bleeding 、そのうち致死的なもの、及び致死的又は生命を脅かすものの発現は両剤で同様であったが、Minor bleeding 及び処置に関連しない Major bleeding はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与の方が多かった。全体として、急性冠症候群患者におけるチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与のリスク・ベネフィットバランスは良好であり、心筋梗塞発症後 1～3 年の安定期にある冠動脈疾患患者を対象とした PEGASUS 試験で使用する用量として妥当であると考えられた。

チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与については、PEGASUS 試験計画時にその有効性及び安全性を直接検討した試験はなかった。また、慢性期に長期にわたって血小板凝集を阻害する場合の最適な阻害程度は不明であったことから、PEGASUS 試験でチカグレロルの 2 用量を使用することにより、好ましいリスク・ベネフィットバランスを得るための用量の検討が可能となり、陳旧性心筋梗塞治療におけるチカグレロルの最適な投与法として新たな知見が得られると考えた。心筋梗塞の既往がある場合、血栓性イベントが再発するリスクは常にあるが、発症後 1 年以内での再発率が高いことから、慢性期の治療では、急性冠症候群の治療に比べて血小板凝集阻害の程度が若干低くても、十分な主要心血管性イベント抑制効果が得られることが予測された。

チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与は、DISPERSE 試験で得られた IPA に関する薬物動態・薬力学の関係及び臨床データに基づき、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与と比較すると弱いものの、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与よりは高い平均 IPA が一貫して達成でき、好ましいリスク・ベネフィットバランスが得られる可能性のある用量として設定した。より低用量も考えられたが、薬物動態・薬力学の関係から、例えばチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べて高い IPA を維持することが難しく、また、チカグレロルは用量が減少すると IPA の個体内変動が大きくなり、45 mg 1 日 2 回投与では 90 mg 1 日 2 回投与の 2～3 倍の個体内変動が生じる可能性があるため、選択肢から除いた。一方、より高い用量は、90 mg 1

日 2 回投与により、ほぼ最大の血小板凝集作用及び臨床効果が得られると考えられることから、考慮しなかった。

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 用量のリスク・ベネフィットバランスを検討し、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。

B.1.3.2.4 無作為化及び盲検化

チカグレロル 90 mg 錠と 60 mg 錠は形状が異なるため、ダブルダミーにより盲検を維持した。

B.1.3.2.5 併用療法

被験者は全てアスピリンを基礎療法として 75～150 mg/日併用した。その他の抗血小板薬（ADP 受容体拮抗薬〔クロピドグレル、プラスグレル及びチクロピジン〕、ジピリダモール及びシロスタゾール）は投与禁止とした。非ステロイド性抗炎症薬及び血栓溶解薬は治験責任医師の判断に基づき投与可能とした。経口抗凝固薬の投与及び非経口抗凝固薬の長期投与は禁止とした。GPⅡb/Ⅲa 受容体拮抗薬は投与可能とした（詳細は PEGASUS 試験 治験実施計画書 5.6 項参照）。

B.1.3.2.6 2 剤併用抗血小板療法が必要となった被験者に対する改変治験薬

PEGASUS 試験では、投与中に急性冠症候群の発生などで PCI を施行し、2 剤併用抗血小板療法が必要となった場合に、2 剤併用抗血小板療法に移行できるデザインを用いた。具体的には、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回に割付けられている患者はそのままアスピリンとの併用投与を継続し、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回に割付けられている患者は 90 mg 1 日 2 回とアスピリンの併用投与に変更し、プラセボに割付けられている患者はクロピドグレル 75 mg とアスピリンの併用投与に変更した。上記変更は盲検を保ったまま行い、変更後の 2 剤併用抗血小板療法の期間も治験期間中として取り扱った（詳細は PEGASUS 試験 治験実施計画書 5.5.3 項参照）。

B.1.3.2.7 有効性評価項目

PEGASUS 試験における有効性に関する目的及び評価項目を表 11に示す。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。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析は検証解析とし、検定全体としての第Ⅰ種の過誤率が 5%未満となるよう制御した。

重複集計を避けるため、心筋梗塞又は脳卒中が原因で死亡となった被験者は心血管死にのみ集計し、心筋梗塞又は脳卒中の集計には含めなかった。以降、特に断りのない場合は心筋梗塞及び脳卒中は非致死的なものを意味する。

表 11　PEGASUS 試験における有効性評価項目

	目的	評価項目
主要	心筋梗塞の既往歴がありアテローム血栓症発生のリスクが高い患者を対象として、アスピリンによる基礎療法を行っている状態でチカグレロルの長期投与が心血管死、心筋梗塞又は脳卒中から成る複合イベントの発生率に及ぼす効果をプラセボと比較して評価すること	無作為割付けから心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間
副次的：第 1	心筋梗塞の既往歴がありアテローム血栓症発生のリスクが高い患者を対象として、アスピリンによる基礎療法を行っている状態でチカグレロルの長期投与が心血管死の発生率に及ぼす効果をプラセボと比較して評価すること	無作為割付けから心血管死が発生するまでの期間
副次的：第 2	心筋梗塞の既往歴がありアテローム血栓症発生のリスクが高い患者を対象として、アスピリンによる基礎療法を行っている状態でチカグレロルの長期投与が死亡（死因は問わない）の発生率に及ぼす効果をプラセボと比較して評価すること	無作為割付けから死亡（死因は問わない）までの期間
その他	心筋梗塞の既往歴がありアテローム血栓症発生のリスクが高い患者を対象として、アスピリンによる基礎療法を行っている状態でチカグレロルの長期投与が以下の項目に及ぼす効果をプラセボと比較して評価すること	無作為割付けから以下の項目のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間
	● 心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は緊急の冠動脈血行再建から成る複合イベントの発生率	● 心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は緊急の冠動脈血行再建
	● 心血管死、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院（心筋梗塞、脳卒中、緊急の冠動脈血行再建、不安定狭心症、又は一過性脳虚血発作を含む）から成る複合イベントの発生率	● 心血管死、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院。個々のイベントについても同様の検討を行う
	● 冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞又は脳卒中から成る複合イベントの発生率	● 冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞又は脳卒中
	● 真の臨床的ベネフィット	● 心血管死、心筋梗塞、脳卒中、TIMI の定義による Major bleeding
	● 冠動脈ステント血栓症の発生率	● 冠動脈ステント血栓症

B.1.3.2.8　中央判定

PEGASUS 試験では、有効性評価項目に関して一貫した評価が保証されるように、治験依頼者及び治験担当医師から独立した CEC が、報告された全ての臨床イベントの中央判定を盲検下で行った。

B.1.3.2.9 解析計画

PEGASUS 試験における統計解析は治験実施計画書に事前明記し、詳細は統計解析計画書（試験 D5132C00001 治験総括報告書 添付資料 12.1.9）に規定した。統計解析計画書は、20[redacted] 年の試験開始前に初版を固定し、サブグループ解析の定義のため、データベース固定前の 20[redacted] 年 [redacted] 月に改訂した（試験 D5132C00001 治験総括報告書 5.7 項）。

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[redacted] 年 [redacted] 月に固定した。

B.1.3.2.9.1 有効性解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）の考え方に基づき、無作為割付けした被験者は治験実施計画への遵守状況や参加期間に関わらず、全て含め、最大の解析対象集団とした。報告されたイベントが治験薬投与開始前や中止後の発生であったとしても、割付けられた治療群で報告されたイベントとして解析した。同意撤回の場合は当該被験者が治験を中止するまでの期間に得られたデータを採用した。ただし、公的記録による生存確認は、同意撤回後のデータであっても死亡（死因を問わない）の集計に限り採用した。

サブグループ解析の対象とした日本人集団とは、各解析対象集団に含まれる被験者のうち、日本の実施医療機関で登録された被験者と定義した。

B.1.3.2.9.2 一般的原則

イベント発生までの期間は、無作為割付けされた日を 1 日目として、CEC により確定されたイベントのうち最初に発生したものの発生日までの日数とした。CEC により確定されたイベントがなかった場合は、CSED を打ち切り日とした。

B.1.3.2.9.3 有効性の解析

主要有効性解析

主要評価項目、即ち、心血管死、心筋梗塞、脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの期間は、投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルにより解析した。イベント発生のなかった被験者は CSED、心血管系以外の原因による死亡、同意撤回、又は臨床イベントの最終評価の時点で打ち切りとした。各チカグレロル用量群は別々にプラセボ群と比較した。主要イベントを構成する各イベントの寄与を確認するため、心筋梗塞、脳卒中、心血管死のそれぞれイベントについて、発生までの期間を同様の方法で解析した。P 値は検証的仮説検定の副次的評価として定義した心血管死を除き、記述的とみなした。最終解析における有意水準は 46%のイベントが収集された時点での 1 回の中間解析を考慮し、各用量群とプラセボ群の比較では 0.02598 を用いた。

イベントが発生した被験者の累積割合の Kaplan-Meier（KM）推定値を計算し図示する。モデルの妥当性の確認及び感度解析は解析計画書に従い実施した。

主要評価項目の探索的な解析

主要評価項目の探索的な解析として、以下を実施した。

- 主要イベントにおいて、心血管死の代わりに死亡（死因を問わない）を用いた解析
- チカグレロル 60 mg 及び 90 mg 併合群とプラセボとの比較
- 重要な事前定義されたサブグループにおける内的一貫性の評価

- 効果の一貫性評価として1～360日目及び361日目以降の時期別の解析

副次的評価項目

心血管死までの期間及び死亡（死因を問わない）までの期間について主要評価項目の解析と同様の方法で解析した。

検証的仮説検定手順

主要評価項目である主要複合イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）及び二つの副次評価項目である心血管死、死亡（死因を問わない）を検証的手順に含め、仮説族全体の第一種の過誤確率を5%に制御した。

最終解析において、各用量群のプラセボとの比較に割り当てられた有意水準は 0.02598 であった。階層的検定手順では、一つ目の副次評価項目である心血管死は当該用量の主要評価項目が有意であった場合のみ検証すると規定した。同様に二つ目の副次評価項目である死亡（死因を問わない）は当該用量で主要複合イベント及び心血管死が有意であった場合にのみ検証することとした。

その他の有効性評価項目

その他のイベント発生までの期間を評価する有効性評価項目は主要評価個目及び副次評価項目と同様に解析する。これらは検証的仮説検定には含まれない。

B.1.3.2.9.4 被験者数の設定

CHARISMA 試験（Bhatt et al 2007）では、心筋梗塞歴のある患者における心筋梗塞、血管死又は脳卒中の複合イベントの発生率は3.64%/12カ月であったことから、PEGASUS 試験における有効性の主要複合イベントの発生率は3.5%/12カ月と推定した。

チカグレロルによる相対リスク減少（相対リスク減少〔RRR〕）の目標値は 20%（ハザード比0.7971に相当）とした。CHARISMA 試験（Bhatt et al 2007）では、心筋梗塞の既往歴がある患者におけるアスピリンとクロピドグレルを併用投与した場合のRRRは対プラセボ比較で22.6%であった。本試験の被験者は CHARISMA 試験の被験者よりも高リスクの集団である。DISPERSE 試験のIPAデータを用い、対数ハザード比が用量60 mgの用量90 mgに対する平均IPA比に比例すると仮定すると、チカグレロル60 mgのハザード比は0.814と推定された。

上記の想定及び 24 カ月の患者登録期間及び 14 カ月の追跡期間を仮定し、21000 名の患者を1:1:1の比で無作為割付けすることで、1360件（プラセボ群518件、チカグレロル60 mg 1日2回投与群 425 件、90 mg 1日2回投与群 417 件）の主要イベントの発生が期待された。最終解析で適用される有意水準は中間解析の実施回数、時期に依存しわずかに変化する。仮に目標イベント数の50%及び75%が集積された時点で2回の中間解析を行った場合、最終解析で適用される有意水準は2.59%となり、検出力は90 mg 1日2回投与群で89.2%、60 mg 1日2回投与群で82.5%程度であった。

B.1.3.2.9.5 中間解析

独立データモニタリング委員会（IDMC）は、本試験が最高水準の倫理と患者の安全性を満たすことを担保する目的で、定期的に試験の進捗を確認した。IDMC は非盲検下での中間解析を実施した。事前に規定された有効性の中間解析は本試験では主要評価項目のイベント数が予定の約

50%に到達した時点で実施し、IDMC が必要と判断した場合はさらなる中間解析を実施することとしていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月、IDMC は中間解析を 1 回実施した。実施時のイベント数は最終的なイベント数の 46%であった。IDMC はこの中間解析を厳格な機密下でレビューし、IDMC メンバーのみ結果を知ることができた。中間解析の結果に基づき、IDMC は試験の継続を勧告した。

中間解析の詳細は PEGASUS 試験 治験総括報告書 5.7.4 項を参照のこと。

B.2 個々の試験結果の要約

B.2.1 第Ⅱ相試験（アジア共同第Ⅱ相試験）

アジア共同第Ⅱ相試験の結果の要約はA.2.1.1項を参照のこと。

B.2.2 第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

試験デザイン及び目的

PEGASUS 試験は、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アテローム血栓症の発生リスクの高い患者を対象にチカグレロル 90 mg 又は 60 mg を 1 日 2 回投与したときの心血管イベントの発生率をプラセボと比較検討した第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、並行群間試験であった。主要評価項目は、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とした。合計 21162 例（うち日本人患者 903 例）がプラセボを含む 3 群のいずれかに無作為割付けされた。

結果

チカグレロルの長期投与により、本試験の主要評価項目である複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発生がプラセボと比較して有意に減少することが示された。投与 36 カ月目における発生率（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。プラセボ比較による RRR 及びハザード比（95%CI、p 値）は 90 mg 群で 15%及び 0.85（0.75～0.96、p=0.0080）、60 mg 群で 16%及び 0.84（0.74～0.95、p=0.0043）であった。チカグレロルの長期投与による効果は患者背景に関わらず一貫していた。副次的評価項目の結果も同様であった。

日本人集団での主要複合エンドポイントの発生例数は、チカグレロル 90 mg 群 6/302 例、60 mg 群 8/301 例、プラセボ群 11/300 例であった。投与 36 カ月目における 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、全集団での結果と同様にチカグレロル投与群において低い数値であった。

出血の発現割合は、事前に予想されていたとおり、チカグレロル投与群で高かった。TIMI の定義による Major bleeding の投与 36 カ月目における KM%は、チカグレロル 90 mg 群 2.6%、60 mg 群 2.3%、プラセボ群 1.1%であった。プラセボ群と比較した時のハザード比（95%CI）は、90 mg 群 2.69（1.96～3.70）、60 mg 群 2.32（1.68～3.21）であった。致死的な出血の発現例数は、チカグレロル 90 mg 群 6 例、60 mg 群 11 例、プラセボ群 12 例、頭蓋内出血の発現例数はチカグレロル 90 mg 群 29 例、60 mg 群 28 例、プラセボ群 23 例であった。出血の発現傾向は患者背景に関わらず一貫していた。

チカグレロル 90 mg と 60 mg の全体的な安全性プロファイルは同様であった。出血及び呼吸困難は数値的に 60 mg 群で低かった。出血及び呼吸困難による投与中止はプラセボ群と比較してチカグレロル投与群で多かったものの、チカグレロル 90 mg 及び 60 mg 1 日 2 回投与は概して良好な忍容性を示した。

日本人集団での TIMI の定義による Major bleeding の投与 36 カ月目における KM%は、チカグレロル 90 mg 群 1.7%、60 mg 群 4.5%、プラセボ群 1.2%であった。日本人集団において致死的な出血はみられなかった。頭蓋内出血の発現例数はチカグレロル 90 mg 群 1 例、60 mg 群 2 例、プラセボ群 3 例であった。日本人集団の安全性プロファイルは全集団のものと一貫していると考えられた。

結論

心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 1～3 年前）を有するアテローム血栓性イベントの発生リスクの高い患者に対して、基礎療法のアスピリンに加えてチカグレロル 90 mg 又は 60 mg を 1 日 2 回長期併用投与したときの心血管性イベント（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低いことが示された。安全性プロファイルに関しては、出血及び呼吸困難の発現がチカグレロル 60 mg 群で数値的に低かったものの、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群の有害事象の発現傾向は、最長 48 カ月の投与期間においてほぼ同様であった。これらの結果は日本人集団においても同様であった。チカグレロルの長期投与により、投与期間を全体で一貫したアテローム血栓症の発生抑制を示し、リスク・ベネフィットバランスも良好であったことから、アテローム血栓症の発生リスクの高い患者に対してチカグレロルを長期投与することの妥当性が示された。

B.3 全試験を通じての結果の比較と解析

B.3.1 試験対象集団

B.3.1.1 アジア共同第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験の対象集団についてはA.3.1.1を参照のこと。

B.3.1.2 PEGASUS 試験

B.3.1.2.1 被験者の要約

PEGASUS 試験に参加した被験者の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性は、各参加国における心筋梗塞の既往歴を有する治療を要する患者集団を代表するものであった。いずれの特性もその分布に群間で偏りはみられなかった。

- 31 カ国 1164 施設から 21326 例が登録され、21162 例が無作為割付けされた。
- 平均年齢 65.3 歳、76 歳以上が 12.1%（2571 例）であった。76.1%が男性で、86.6%が白人であった。
- 既往の心筋梗塞は 53.5%が STEMI、40.6%が NSTEMI、5.8%が不明であった。その他のアテローム血栓症のリスク因子は、65 歳以上が 54.4%、薬物治療を必要とする糖尿病が

28.5%、2 度の心筋梗塞の既往歴が 16.5%、多枝病変を有する冠動脈疾患が 59.3%、末期でない慢性腎機能不全が 5.9%であった。47.8%が 2 つ以上のリスク因子を有していた。

- 曝露期間が 12 カ月以上の割合は、チカグレロル 90 mg 群 74.5%（5203 例）、60 mg 群 78.8%（5481 例）、プラセボ群 85.6%（5992 例）であった。
- 報告された治験実施計画書からの重要な逸脱、治験薬の服薬遵守状況、及び併用禁止薬の使用状況等において、結果の評価に影響を与えるような懸念はみられなかった。

B.3.1.2.2 被験者の内訳

試験への参加及び死亡確認

PEGASUS 試験への参加及び死亡確認に関する患者の内訳を図 8に示した。

最終的な組入れ例数は 21326 例であった。このうち 164 例（0.8%）が選択除外基準を満たさなかったためにあるいは同意撤回のために割付け対象から除外された。無作為割付け例は 21162 例で、チカグレロル 90 mg 群、60 mg 群、及びプラセボ群にそれぞれ 7050 例、7045 例及び 7067 例が割付けられた。

同意撤回のために投与中止した例数は合計 154 例（0.7%）で、群間に偏りはみられなかった。同意撤回例における投与期間の平均値（中央値）はチカグレロル 90 mg 群 265（157）日、60 mg 群 263（149）日、プラセボ群 253（160）日であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.1.4.1 参照）。

無作為割付け例中 CSED まで継続した被験者は 21008 例（99.3%）であった。同意撤回例（154 例）を除き、もっとも短い治験期間は 16 カ月であった。CSED までの平均治験期間（中央値）はチカグレロル 90 mg 群 31.8（33.1）カ月、60 mg 群 31.8（33.3）カ月、プラセボ群 31.7（33.1）カ月であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.1.5.1.1 参照）。投与群間で偏りはみられなかった。

同意撤回例（154 例）に加えて、同意撤回がないまま死亡未確認又は調査不能となった症例（計 10 例）は試験完了例として取り扱わなかった。治験データベースの固定までに生存又は死亡の確認ができなかった症例は無作為割付け例中 23 例（0.1%）であった。死亡が確認された例数は、チカグレロル 90 mg 群 336 例、60 mg 群 299 例、プラセボ群 336 例であった。死亡は PEGASUS 試験の評価項目の一つであり、死亡例は同意撤回の有無にかかわらず最大解析対象集団に含めた。

全割付け例のうち日本人患者は 903 例（4.3%）であった（日本の実施施設で登録された被験者を日本人集団と定義した）。各群の割付け例数は、チカグレロル 90 mg 群 302 例、60 mg 群 301 例、プラセボ群 300 例であった。同意撤回した日本人症例は 60 mg 群 1 例及びプラセボ群 1 例の計 2 例であった。プラセボ群の同意撤回例は死亡が確認された。同意撤回がないまま死亡未確認又は調査不能となった日本人症例はいなかった。

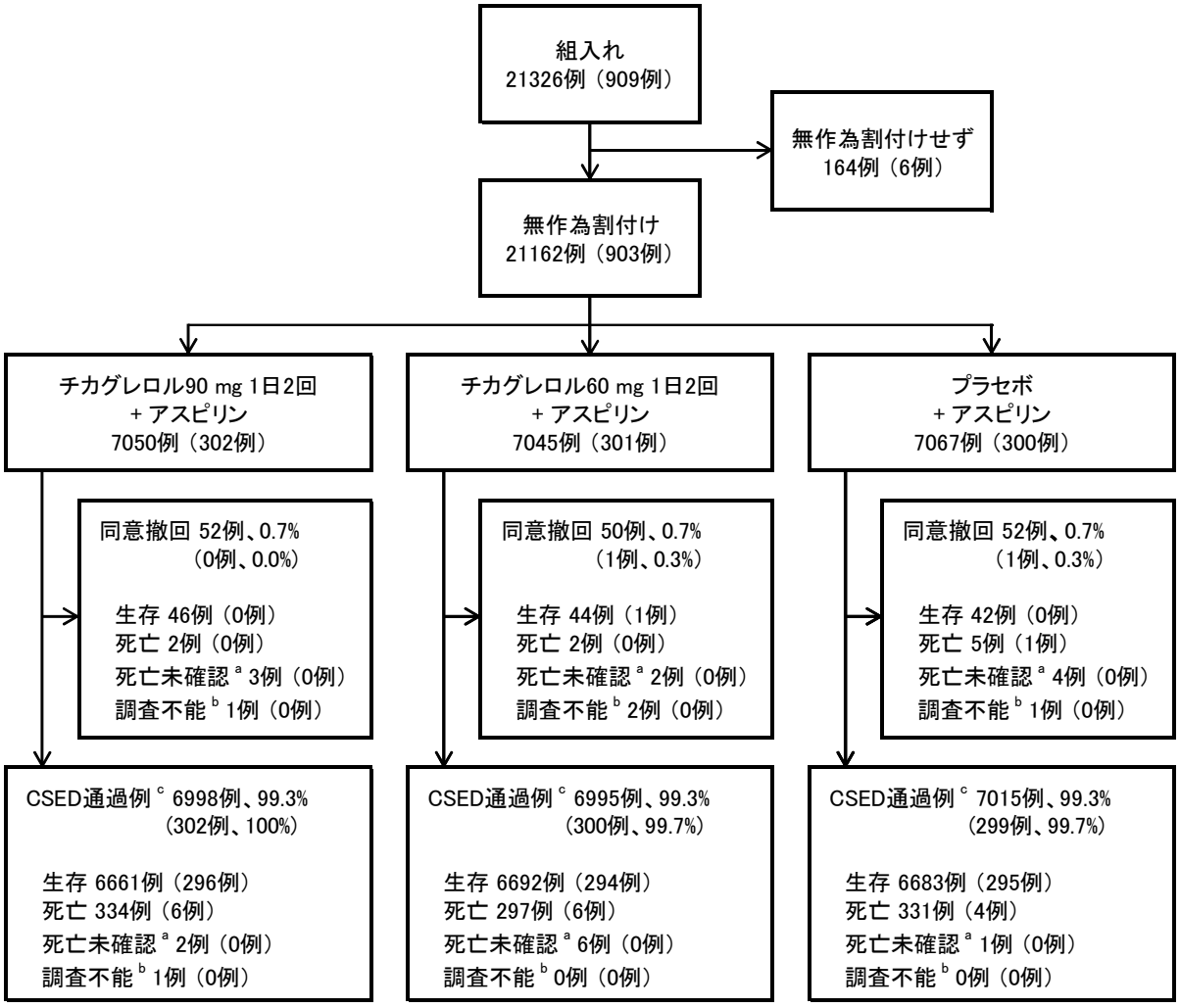


図 8　　患者の内訳：試験参加及び死亡確認（PEGASUS 試験）

試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.1.1.1 及び表 11.1.1.1.5 から引用
全体例数（日本人例数）
CSED：全被験者の治験期間が 12 カ月以上かつ主要評価イベントが目標の 1360 以上に達する日（common study end date）
a　公的記録（死亡届）による確認ができなかった症例
b　公的記録の確認が制限されている参加国・地域の症例
c　CSED まで同意撤回しなかった症例。追跡期間中に死亡した症例も含む

主要評価イベントまでの追跡

主要評価エンドポイントまでの追跡に関する患者の内訳を図 9に示した。

規定した心虚血及び脳血管イベントに関するデータが全て回収できた症例を追跡が完了できた症例として取り扱った。全ての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

きた症例は、無作為割付け 21162 例中 20892 例（98.7%）であった。群間で偏りはみられなかった。

日本人患者における追跡完了例は、チカグレロル 90 mg 群 302 例（100%）、60 mg 群 298 例（99.0%）、プラセボ群 298 例（99.3%）であった。

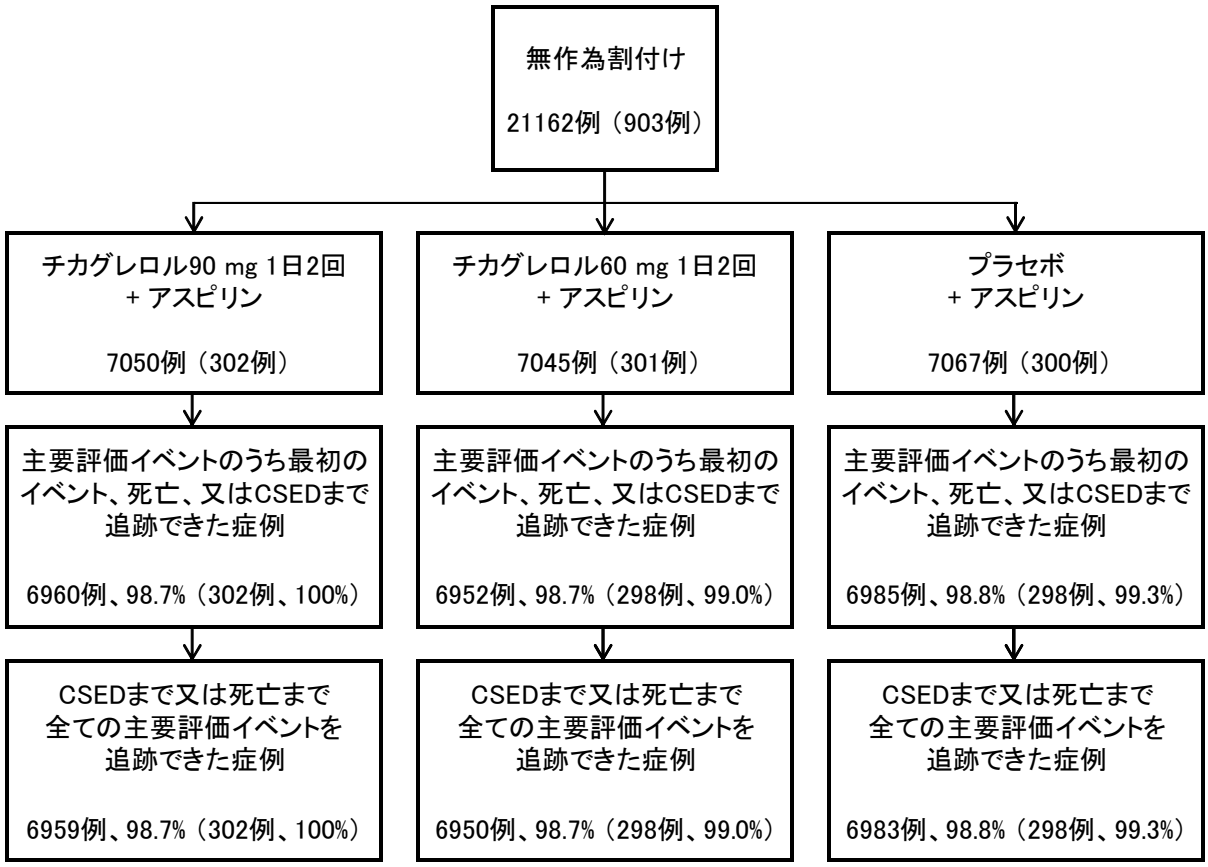


図 9　　患者の内訳：主要評価エンドポイントまでの追跡（PEGASUS 試験）

試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.1.1.1 及び表 11.1.1.1.5 から引用
全体例数、%（日本人例数、%）
CSED：全被験者の治験期間が 12 カ月以上かつ主要評価イベントが目標の 1360 以上に達する日（common study end date）

治験薬投与及び解析対象集団

治験薬投与及び解析対象集団に関する患者の内訳を図 10に示した。

治験薬を 1 回以上服用した被験者はチカグレロル 90 mg 群 6988 例、60 mg 群 6958 例、プラセボ群 6996 例であった。このうち治験薬の投与を中止した症例はチカグレロル 90 mg 群 2233 例（32.0%）、60 mg 群 1999 例（28.7%）、プラセボ群 1496 例（21.4%）とチカグレロル投与群で高かった。最も多かった中止理由は、有害事象（3475 例〔16.6%〕）及び患者判断による中止（1914 例〔9.1%〕）であった。その他の中止理由としては、試験開始約 4 カ月後に治験実施計画

書の改訂（脳卒中の既往を有する患者を除外することを選択除外基準に追加）を実施したため、102 例（0.5%）が本改訂を理由に中止となった（試験 D5132C00001 治験実施計画書 4.2 項参照）。

最大解析対象集団の平均曝露期間は、チカグレロル 90 mg 群 23.7 カ月、60 mg 群 25.0 カ月、プラセボ群 27.1 カ月であった。また、中央値はそれぞれ 28.1 カ月、29.2 カ月及び 30.3 カ月であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.3.1.1.1）。中止例がチカグレロル投与群で多かったことが曝露期間に影響したと考えられた。最長は 48 カ月であった。曝露期間が 12 カ月以上であった症例はチカグレロル 90 mg 群 5203 例（73.8%）、60 mg 群 5481 例（77.8%）、プラセボ群 5992 例（84.8%）、24 カ月以上であった症例は 4291 例（60.9%）、4505 例（63.9%）、4996 例（70.7%）であった。36 カ月以上であった症例は 1445 例（20.5%）、1620 例（23.0%）、1716 例（24.3%）であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.3.1.2.1）。

治験薬の投与を中止した日本人患者は、チカグレロル 90 mg 群 54 例（18.1%）、60 mg 群 47 例（15.7%）、プラセボ群 42 例（14.1%）と、全集団と比較して割合は低く、チカグレロル投与群とプラセボ群との差も数値的に小さかった。主な中止理由は全集団と同様に有害事象（90 例〔10.1%〕）及び患者判断による中止（42 例〔4.7%〕）であった。有害事象による中止は全集団の結果とやや異なり群間で偏りはみられなかったが（チカグレロル 90 mg 群 9.7%、60 mg 群 10.4%、プラセボ群 10.1%）、患者判断による中止はチカグレロル投与群で数値的にやや高かった（チカグレロル 90 mg 群 7.4%、60 mg 群 4.0%、プラセボ群 2.7%）。

安全性解析対象集団の日本人患者における平均曝露期間はそれぞれチカグレロル 90 mg 群 23.7 カ月、60 mg 群 25.4 カ月、プラセボ群 25.4 カ月であった。また、中央値は 26.6 カ月、28.7 カ月及び 26.4 カ月、最長は 38.3 カ月、38.1 カ月及び 38.1 カ月あった。投与期間が 12 カ月以上であった被験者の割合は、81.6%、86.0%及び 90.9%であった。

治験薬の曝露に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

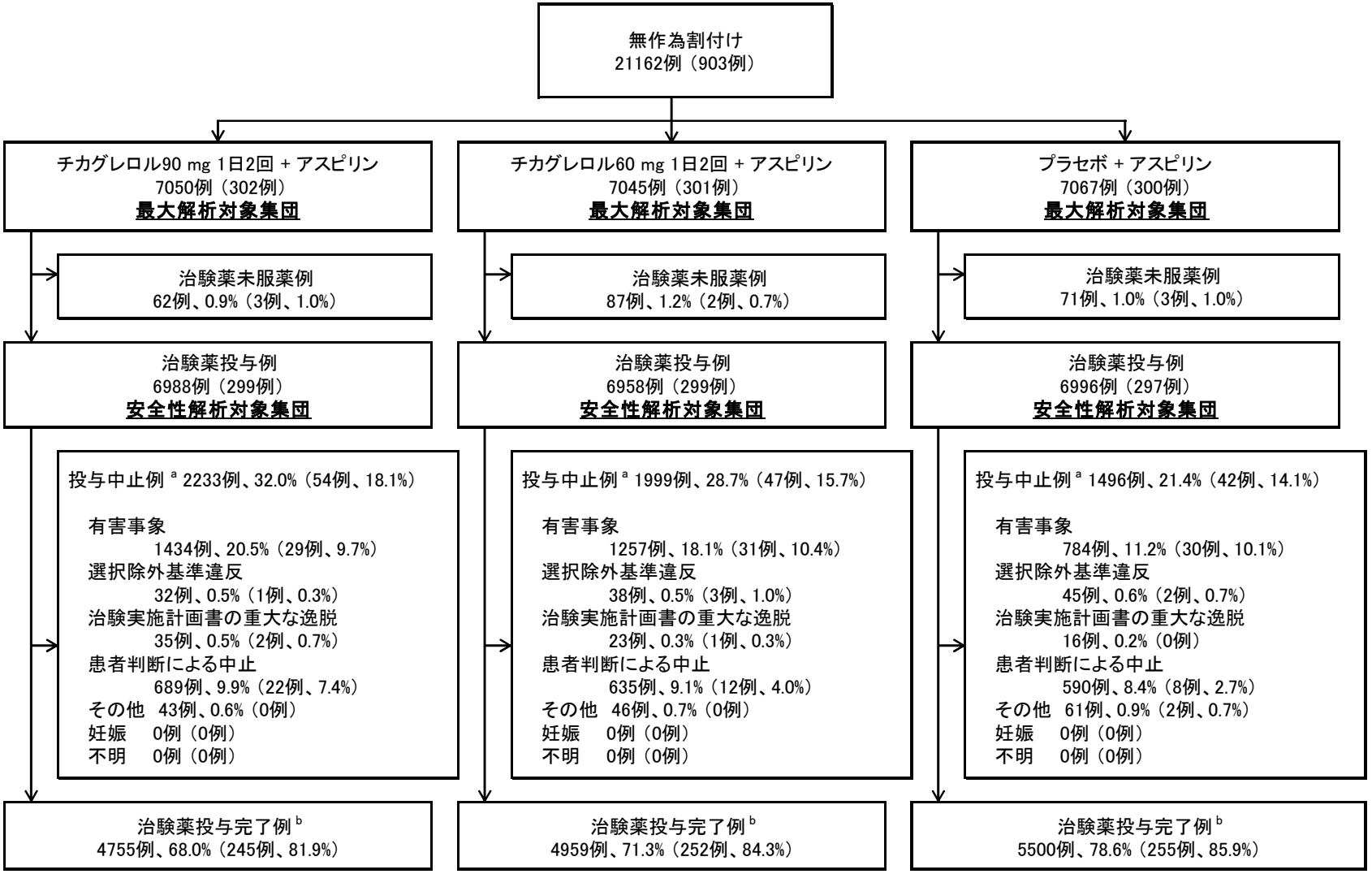


図 10　　患者の内訳：治験薬投与及び解析対象集団（PEGASUS 試験）

試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.1.1.1 及び表 11.1.1.1.5 から引用
全体例数、%（日本人例数、%）
a　%は治験薬投与例を分母に算出
b　治験薬を途中中止しなかった症例及び治験薬投与中に死亡した症例を治験薬投与完了例とした。
%は治験薬投与例を分母に算出

B.3.1.2.3 治験途中に開鍵した被験者

PEGASUS 試験では、治験医師が救急の治療等に必要と判断した被験者に限って当該被験者に割付けられた治験薬の盲検を解除することができるとしていた。実際に盲検が解除された被験者は全集団で 38 例（0.2%）（チカグレロル 90 mg 群 11 例、60 mg 群 10 例、プラセボ群 17 例）であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 6.1.4 項参照）。盲検解除が必要となった日本人被験者はいなかった。

B.3.1.2.4 治験実施計画書からの逸脱

PEGASUS 試験において報告された治験実施計画書からの重要な逸脱を表 12に示した。

選択除外基準違反及び併用禁止薬違反を含む治験実施計画書から重要な逸脱をした被験者は、データベース固定前に全て精査し、評価への影響を検討した。最大解析対象集団の考え方から、逸脱例は全て解析対象に含めた。

選択除外基準を満たしていない患者が誤って治験薬の投与を開始した場合や、投与開始後に選択除外基準を満たさない状況となった場合は、治験医師は TIMI と協議し、安全性の観点から当該被験者の治験継続の可否を合意することとしていた。もし合意に至らなかった場合は治験薬を中止することとしていた。TIMI は全ての協議を記録することとしていた。

2434 例（11.5%）に少なくとも 1 つの重要な逸脱がみられた（詳細は試験 D5132C00001 治験総括報告書 Appendix 12.2.2.1 参照）。服薬不順守はプラセボ群（3.2%）と比較してチカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群（4.6%及び 4.5%）で数値的にやや高かったが、その他の逸脱例数及び逸脱理由に群間の偏りはみられなかった。また、試験の継続又は被験者の安全性上の懸念となるような逸脱はなかった。

日本人集団では 73 例（8.1%）に少なくとも 1 つの重要な逸脱がみられた。日本人集団において逸脱例数及び逸脱理由に群間の偏りはみられなかった。

表 12　治験実施計画書からの重要な逸脱（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

重要な逸脱 [a]	例数 (%) 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	全体
全集団	7050	7045	7067	21162
逸脱例	805 (11.4%)	824 (11.7%)	805 (11.4%)	2434 (11.5%)
選択除外基準を満たさず	247 (3.5%)	268 (3.8%)	280 (4.0%)	795 (3.8%)
中止基準に該当するも中止せず	49 (0.7%)	55 (0.8%)	49 (0.7%)	153 (0.7%)
割付け後一度も服用せず [b]	16 (0.2%)	31 (0.4%)	17 (0.2%)	64 (0.3%)
割付けとは異なる薬剤/用量を服用	15 (0.2%)	16 (0.2)	27 (0.4%)	58 (0.3%)
併用禁止薬を使用	226 (3.2%)	244 (3.5%)	281 (4.0%)	751 (3.5%)
服薬不順守（50%未満）	324 (4.6%)	314 (4.5%)	227 (3.2%)	865 (4.1%)
日本人集団	302	301	300	903
逸脱例	24 (7.9%)	19 (6.3%)	30 (10.0%)	73 (8.1%)
選択除外基準を満たさず	3 (1.0%)	6 (2.0%)	5 (1.7%)	14 (1.6%)
中止基準に該当するも中止せず	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (0.7%)
割付け後一度も服用せず [b]	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
割付けとは異なる薬剤/用量を服用	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
併用禁止薬を使用	16 (5.3%)	14 (4.7%)	20 (6.7%)	50 (5.5%)
服薬不順守（50%未満）	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	6 (0.7%)

試験 D5132C00001 治験総括報告書 正誤表 表 11.1.1.8 及び日本人集団解析報告書 表 11.1.1.8 から引用
複数の逸脱がみられた症例を含む
%は各群の割付け例数を分母とする
a　無作為割付けから治験薬投与終了までに報告された逸脱
b　患者判断による未服薬及び安全性を理由とした未服薬を除く

B.3.1.2.5　解析対象集団

PEGASUS 試験の有効性評価に用いる最大解析対象集団には、本試験に割付けられた全ての被験者を含めた。表 13に各群の最大解析対象集団例数を示した。

表 13　解析対象集団（PEGASUS 試験）

	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	全体
全集団				
無作為割付け	7050 (100%)	7045 (100%)	7067 (100%)	21162 (100%)
最大解析対象集団	7050 (100%)	7045 (100%)	7067 (100%)	21162 (100%)
解析除外例	0	0	0	0
日本人集団				
無作為割付け	302 (100%)	301 (100%)	300 (100%)	903 (100%)
最大解析対象集団	302 (100%)	301 (100%)	300 (100%)	903 (100%)
解析除外例	0	0	0	0

試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.2 及び日本人集団解析報告書 表 11.1.2 から引用
最大解析対象集団は割付け例全てを含む
日本の実施施設で登録された被験者を日本人集団と定義した

B.3.1.2.6　患者背景

PEGASUS 試験で設定した主な選択除外基準を表 14に示した（詳細は治験実施計画書参照）。

表 14　重要な選択除外基準（PEGASUS 試験）

選択基準	除外基準
● 年齢 50 歳以上の男性又は女性 ● 自然発症と思われる心筋梗塞（処置前後に発症したことがわかっているものや、明らかな二次性の心筋梗塞〔極度の低血圧、緊急性高血圧、頻脈又は極度の貧血に起因するなど〕を除く）の、医療記録で確認できる既往があり、直近の心筋梗塞発症が無作為割付け前 1～3 年の期間中であり、かつ下記の危険因子の 1 つ以上を有する者 • 年齢 65 歳以上 • 薬物療法を必要とする糖尿病 • 2 度目の自然発症と思われる心筋梗塞の医療記録で確認できる既往（1 年以上前） • 血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患（主要冠動脈領域 2 カ所における 50%以上の狭窄。主要冠動脈領域は、冠動脈の主要枝、主要側枝又はバイパスグラフトを含む主要領域〔すなわち左前下行枝、高位側壁枝、左回旋枝、右冠動脈〕と定義する）の、医療記録で確	● ADP 受容体拮抗薬（クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル等）、ジピリダモール又はシロスタゾールの使用を予定している者 ● 冠動脈、脳血管又は末梢動脈の血行再建を予定している者 ● 治験期間中に投与を中止できない強力な CYP3A 阻害剤、治療域が狭い CYP3A 基質、又は強力な CYP3A 誘導剤の経口投与又は静脈内投与を受けている者 ● 長期的経口抗凝固療法、又は静脈血栓症においては予防的投与量ではない長期的低分子ヘパリン療法を受ける必要がある者 ● 出血傾向又は凝固障害があることがわかっている者 ● 下記のいずれかに該当する者 • 頭蓋内出血の既往歴がある者（発症時期は問わない） • 中枢神経腫瘍、頭蓋内血管形成異常（脳動脈瘤、脳動静脈奇形など）の既往がある者（発症時期は問わない）

表 14　　重要な選択除外基準（PEGASUS 試験）

選択基準	除外基準
認できる既往 • 末期ではない慢性の腎機能不全（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス算出値 60 mL/分未満） ● 現在アスピリンの処方を受けていて忍容性があり、治験期間中に本治験実施計画書に規定する 75～150 mg 1 日 1 回の投与が可能である者 ● 治験に関わる手順・検査を開始する前に文書による同意が得られている者	• 5 年以内に頭蓋内の手術、脊髄の手術を受けた者 • 過去 6 カ月以内の消化管出血歴、又は 30 日以内の大手術の既往がある者 ● 虚血性脳卒中の既往がある者（発症時期は問わない） ● 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）と考えられる者（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） ● 過去 5 年間に冠動脈バイパス術を受けた者（ただし、バイパス術施行後に〔登録前 1～3 年以前に〕自然発症した心筋梗塞の既往歴がある患者は組入れ可能とする） ● 重度の肝疾患（腹水又は血液凝固障害の徴候等）があることがわかっている者 ● 透析が必要又は治験期間中に透析が必要になると予想される腎不全がある者

B.3.1.2.6.1　　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準地の特性

PEGASUS 試験の最大解析対象集団における被験者の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準地の特性を表 15に示した。

平均年齢は 65.3 歳で、12.1%が 76 歳以上であった。64 歳以下（45.5%）よりも 65 歳以上（54.5%）がやや多かった。性別は 76.1%が男性であった。平均体重は 82.0 kg で、70 kg 未満は 22.6%、90 kg 超は 27.1%であった。平均 BMI は 28.5 kg/m^2 であった。常習喫煙者は 16.7%で、元喫煙者は 48.3%であった。

日本人集団の平均年齢は 66.6 歳で、76 歳以上は 16.6%、65 歳以上は 59.5%であった。性別は男性が 85.2%、平均体重及び BMI は、65.2 kg 及び 24.5 kg/m^2 であった。常習喫煙者及び元喫煙者は 14.8%及び 64.0%であった。

全集団及び日本人集団ともにいずれかの群に偏りのある因子はみられなかった。本試験の最大解析対象集団に含まれる被験者はそれぞれの参加国・地域における陳旧性心筋梗塞の患者集団を代表していると考えられた。

表 15　　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準地の特性（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

患者背景		全集団				日本人集団			
		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	全体 21162 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 302 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 301 例	プラセボ 300 例	全体 903 例
年齢 (歳)	例数	7050	7045	7067	21162	302	301	300	903
	平均 (SD)	65.4 (8.4)	65.2 (8.4)	65.4 (8.3)	65.3 (8.3)	65.9 (8.7)	67.2 (8.6)	66.5 (8.3)	66.6 (8.5)
	中央値	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	68.0	66.5	67.0
	範囲	47～93	49～93	50～95	47～95	50～86	50～91	50～87	50～91
年齢	64 歳以下	3190 (45.2%)	3283 (46.6%)	3154 (44.6%)	9627 (45.5%)	134 (44.4%)	113 (37.5%)	119 (39.7%)	366 (40.5%)
	65 歳以上 75 歳以下	2977 (42.2%)	2913 (41.3%)	3074 (43.5%)	8964 (42.4%)	118 (39.1%)	133 (44.2%)	136 (45.3%)	387 (42.9%)
	76 歳以上	883 (12.5%)	849 (12.1%)	839 (11.9%)	2571 (12.1%)	50 (16.6%)	55 (18.3%)	45 (15.0%)	150 (16.6%)
性別	男性	5368 (76.1%)	5384 (76.4%)	5350 (75.7%)	16102 (76.1%)	265 (87.7%)	253 (84.1%)	251 (83.7%)	769 (85.2%)
	女性	1682 (23.9%)	1661 (23.6%)	1717 (24.3%)	5060 (23.9%)	37 (12.3%)	48 (15.9%)	49 (16.3%)	134 (14.8%)
人種	白人	6126 (86.9%)	6077 (86.3%)	6124 (86.7%)	18327 (86.6%)	0	0	0	0
	黒人	109 (1.5%)	128 (1.8%)	116 (1.6%)	353 (1.7%)	0	0	0	0
	アジア人[a]	748 (10.6%)	768 (10.9%)	765 (10.8%)	2281 (10.8%)	302 (100%)	301 (100%)	300 (100%)	903 (100%)
	その他	67 (1.0%)	72 (1.0%)	62 (0.9%)	201 (0.9%)	0	0	0	0
地域	アジア及びオーストラリア	793 (11.2%)	788 (11.2%)	788 (11.2%)	2369 (11.2%)	302 (100%)	301 (100%)	300 (100%)	903 (100%)
	欧州及び南アフリカ	4128 (58.6%)	4146 (58.9%)	4154 (58.8%)	12428 (58.7%)	0	0	0	0
	北米	1307 (18.5%)	1297 (18.4%)	1303 (18.4%)	3907 (18.5%)	0	0	0	0
	南米	822 (11.7%)	814 (11.6%)	822 (11.6%)	2458 (11.6%)	0	0	0	0

表 15　　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準地の特性（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

患者背景		全集団				日本人集団			
		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	全体 21162 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 302 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 301 例	プラセボ 300 例	全体 903 例
体重 (kg)	例数	7042	7034	7055	21131	302	300	300	902
	平均 (SD)	82.0 (16.7)	82.0 (17.0)	81.8 (16.6)	82.0 (16.8)	65.5 (11.5)	65.2 (11.6)	64.9 (11.3)	65.2 (11.4)
	中央値	80.7	81.0	80.0	81.0	65.0	65.0	64.0	65.0
	範囲	30～160	30～200	35～176	30～200	33～113	33～102	35～110	33～113
体重	70 kg 未満	1573 (22.3%)	1636 (23.3%)	1575 (22.3%)	4784 (22.6%)	198 (65.6%)	201 (67.0%)	206 (68.7%)	605 (67.1%)
	70 kg 以上 90 kg 以下	3515 (49.9%)	3457 (49.1%)	3658 (51.8%)	10630 (50.3%)	98 (32.5%)	93 (31.0%)	85 (28.3%)	276 (30.6%)
	90 kg 超	1954 (27.7%)	1941 (27.6%)	1822 (25.8%)	5717 (27.1%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	9 (3.0%)	21 (2.3%)
	60 kg 未満	516 (7.3%)	523 (7.4%)	506 (7.2%)	1545 (7.3%)	93 (30.8%)	98 (32.7%)	98 (32.7%)	289 (32.0%)
	60 kg 以上	6526 (92.7%)	6511 (92.6%)	6549 (92.8%)	19586 (92.7%)	209 (69.2%)	202 (67.3%)	202 (67.3%)	613 (68.0%)
	50 kg 未満	76 (1.1%)	99 (1.4%)	80 (1.1%)	255 (1.2%)	18 (6.0%)	23 (7.7%)	22 (7.3%)	63 (7.0%)
	50 kg 以上	6966 (98.9%)	6953 (98.6%)	6975 (98.9%)	20876 (98.8%)	284 (94.0%)	277 (92.3%)	278 (92.7%)	839 (93.0%)
BMI (kg/m^2)	例数	7038	7027	7050	21115	302	300	300	902
	平均 (SD)	28.5 (4.9)	28.5 (4.9)	28.4 (4.9)	28.5 (4.9)	24.7 (3.4)	24.5 (3.4)	24.5 (3.2)	24.5 (3.4)
	中央値	27.8	27.9	27.8	27.8	24.3	24.1	24.2	24.2
	範囲	14.7～62.6	11.9～69.2	15.2～95.6	11.9～95.6	17.3～36.9	16.9～35.0	16.2～35.4	16.2～36.9
BMI (kg/m^2)	30 未満	4731 (67.2%)	4692 (66.8%)	4827 (68.5%)	14250 (67.5%)	278 (92.1%)	278 (92.7%)	282 (94.0%)	838 (92.9%)
	30 以上	2307 (32.8%)	2335 (33.2%)	2223 (31.5%)	6865 (32.5%)	24 (7.9%)	22 (7.3%)	18 (6.0%)	64 (7.1%)
	19 未満	57 (0.8%)	66 (0.9%)	65 (0.9%)	188 (0.9%)	10 (3.3%)	14 (4.7%)	13 (4.3%)	37 (4.1%)
	19 以上	6981 (99.2%)	6961 (99.1%)	6985 (99.1%)	20927 (99.1%)	292 (96.7%)	286 (95.3%)	287 (95.7%)	865 (95.9%)
喫煙	非喫煙者	2455 (34.5%)	2423 (34.4%)	2528 (35.8%)	7406 (35.0%)	47 (15.6%)	72 (23.9%)	72 (24.0%)	191 (21.2%)
	元喫煙者	3405 (48.3%)	3415 (48.5%)	3391 (48.0%)	10211 (48.3%)	210 (69.5%)	177 (58.8%)	191 (63.7%)	578 (64.0%)
	常習喫煙者	1187 (16.8%)	1206 (17.1%)	1143 (16.2%)	3536 (16.7%)	45 (14.9%)	52 (17.3%)	37 (12.3%)	134 (14.8%)
	不明	3 (0.0%)	1 (0.0%)	5 (0.1%)	9 (0.0%)	0	0	0	0

試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.3.1.1、表 11.1.1.1.6、表 11.1.3.8.1、表 11.1.3.7.1 及び日本人集団解析報告書 表 11.1.3.1.1、表 11.1.3.8.1、表 11.1.3.7.1 から引用
a　　アジア人には中国人、日本人、インド人、及びハワイ先住民/太平洋島民を含めた。
BMI：Body mass index、SD：標準偏差

B.3.1.2.6.2　　イベント及びリスク因子の適格性

PEGASUS 試験の最大解析対象集団における被験者の心筋梗塞の既往歴及びリスク因子について表 16に要約した。

心筋梗塞のタイプは 53.5%が STEMI、40.6%が NSTEMI、5.8%が不明であった。心筋梗塞発症から無作為割付けまでの平均期間は 21.8 カ月で、60.7%が 1 年以上 2 年未満であった。選択基準で設定したアテローム血栓症の各リスク因子に該当した割合は、65 歳以上が 54.4%、薬物治療を必要とする糖尿病が 28.5%、2 度の心筋梗塞の既往歴が 16.5%、多枝病変を有する冠動脈疾患が 59.3%、末期でない慢性腎機能不全が 5.9%であった。47.8%が 2 つ以上のリスク因子を有し、14.6%は 3 つ以上有していた。心筋梗塞及びリスク因子に関して投与群間で偏りはみられなかった。

日本人集団では、心筋梗塞のタイプは 81.5%が STEMI、15.0%が NSTEMI、3.5%が不明であった。心筋梗塞発症から無作為割付けまでの平均期間は 21.8 カ月で、61.2%が 1 年以上 2 年未満であった。3 年を超える被験者はいなかった。選択基準で設定したアテローム血栓症の各リスク因子に該当した割合は、65 歳以上が 59.4%、薬物治療を必要とする糖尿病が 30.5%、2 度の心筋梗塞の既往歴が 6.3%、多枝病変を有する冠動脈疾患が 74.8%、末期でない慢性腎機能不全が 10.6%であった。60.1%が 2 つ以上のリスク因子を有し、18.5%は 3 つ以上有していた。

表 16　　心筋梗塞の既往歴及びリスク因子（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

危険因子	全集団				日本人集団			
	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	全体	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	全体
	7050 例	7045 例	7067 例	21162 例	302 例	301 例	300 例	903 例
心筋梗塞発症からの期間								
1 年未満	40 (0.6%)	54 (0.8%)	47 (0.7%)	141 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (0.7%)
1 年以上、2 年未満	4276 (60.7%)	4277 (60.7%)	4286 (60.6%)	12839 (60.7%)	196 (64.9%)	183 (60.8%)	174 (58.0%)	553 (61.2%)
2 年以上、3 年以下	2682 (38.0%)	2667 (37.9%)	2683 (38.0%)	8032 (38.0%)	104 (34.4%)	116 (38.5%)	124 (41.3%)	344 (38.1%)
3 年超	41 (0.6%)	35 (0.5%)	41 (0.6%)	117 (0.6%)	0	0	0	0
発症時期不明	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0	6 (0.0%)	0	0	0	0
既往なし	7 (0.1%)	9 (0.1%)	10 (0.1%)	26 (0.1%)	0	0	0	0
心筋梗塞の既往歴に関する情報なし	0	1 (0.0%)	0	1 (0.0%)	0	0	0	0
心筋梗塞発症からの期間（カ月）								
例数	7039	7033	7057	21129	302	301	300	903
平均 (SD)	21.8 (7.6)	21.8 (7.6)	21.8 (7.6)	21.8 (7.6)	21.0 (7.2)	21.9 (7.8)	22.4 (7.7)	21.8 (7.6)
中央値	20.5	20.5	20.7	20.6	20.4	21.0	21.9	20.9
範囲	0.7～101.0	3.0～146.0	2.0～135.2	0.7～146.0	12.0～36.0	9.2～36.0	12.0～36.0	9.2～36.0
心筋梗塞のタイプ								
STEMI	3763 (53.4%)	3757 (53.3%)	3809 (53.9%)	11329 (53.5%)	243 (80.5%)	247 (82.1%)	246 (82.0%)	736 (81.5%)
NSTEMI	2898 (41.1%)	2842 (40.3%)	2843 (40.2%)	8583 (40.6%)	46 (15.2%)	43 (14.3%)	46 (15.3%)	135 (15.0%)
不明	382 (5.4%)	436 (6.2%)	405 (5.7%)	1223 (5.8%)	13 (4.3%)	11 (3.7%)	8 (2.7%)	32 (3.5%)

表 16　　心筋梗塞の既往歴及びリスク因子（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

危険因子	全集団				日本人集団			
	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	全体 21162 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 302 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 301 例	プラセボ 300 例	全体 903 例
選択基準で設定したアテローム血栓症のリスク因子の有無								
年齢 65 歳以上	3855 (54.7%)	3755 (53.3%)	3907 (55.3%)	11517 (54.4%)	168 (55.6%)	188 (62.5%)	180 (60.0%)	536 (59.4%)
薬物療法を必要とする糖尿病 [a]	2006 (28.5%)	2022 (28.7%)	1999 (28.3%)	6027 (28.5%)	90 (29.8%)	93 (30.9%)	92 (30.7%)	275 (30.5%)
2 度目の心筋梗塞の既往歴（1 年以上前）	1143 (16.2%)	1168 (16.6%)	1188 (16.8%)	3499 (16.5%)	23 (7.6%)	22 (7.3%)	12 (4.0%)	57 (6.3%)
多枝病変を有する冠動脈疾患	4155 (58.9%)	4190 (59.5%)	4213 (59.6%)	12558 (59.3%)	220 (72.8%)	221 (73.4%)	234 (78.0%)	675 (74.8%)
末期ではない慢性の腎機能不全	428 (6.1%)	403 (5.7%)	423 (6.0%)	1254 (5.9%)	33 (10.9%)	33 (11.0%)	30 (10.0%)	96 (10.6%)
糖尿病のタイプ								
糖尿病あり	2241 (31.8%)	2308 (32.8%)	2257 (31.9%)	6806 (32.2%)	113 (37.4%)	126 (41.9%)	114 (38.0%)	353 (39.1%)
1 型	18 (0.3%)	22 (0.3%)	27 (0.4%)	67 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.3%)
2 型	2223 (31.5%)	2286 (32.4%)	2230 (31.6%)	6739 (31.8%)	112 (37.1%)	125 (41.5%)	113 (37.7%)	350 (38.8%)
食事療法のみ	235 (3.3%)	286 (4.1%)	258 (3.7%)	779 (3.7%)	23 (7.6%)	33 (11.0%)	22 (7.3%)	78 (8.6%)
経口血糖降下薬 [b]	1762 (25.0%)	1805 (25.6%)	1748 (24.7%)	5315 (25.1%)	82 (27.2%)	89 (29.6%)	82 (27.3%)	253 (28.0%)
インスリン [b]	486 (6.9%)	480 (6.8%)	514 (7.3%)	1480 (7.0%)	11 (3.6%)	13 (4.3%)	19 (6.3%)	43 (4.8%)
組入れ時に該当したリスク因子の数								
0	46 (0.7%)	47 (0.7%)	41 (0.6%)	134 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	2 (0.2%)
1	3652 (51.8%)	3676 (52.2%)	3586 (50.7%)	10914 (51.6%)	132 (43.7%)	114 (37.9%)	112 (37.3%)	358 (39.6%)
2	2313 (32.8%)	2315 (32.9%)	2406 (34.0%)	7034 (33.2%)	115 (38.1%)	127 (42.2%)	134 (44.7%)	376 (41.6%)
3 以上	1039 (14.7%)	1007 (14.3%)	1034 (14.6%)	3080 (14.6%)	54 (17.9%)	60 (19.9%)	53 (17.7%)	167 (18.5%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.1.3.2.1 及び日本人集団解析報告書 表 11.1.3.2.1 から引用

a　経口血糖降下薬又はインスリン投与を必要とする 1 型又は 2 型糖尿病

b　両治療を併用している場合は両方に集計される

NSTEMI：非 ST 上昇型心筋梗塞、SD：標準偏差、STEMI：ST 上昇型心筋梗塞

B.3.1.2.6.3 既往歴及び治療・手術歴

PEGASUS 試験の最大解析対象集団における被験者の既往歴を表 17に示した。治療・手術歴は PEGASUS 試験 治験総括報告書 表 15 を参照のこと。

狭心症、うっ血性心不全及び末梢動脈疾患の既往を有する割合はそれぞれ 31.0%、20.0%及び 5.4%であった。試験開始約 4 カ月後に実施した治験実施計画書の改訂（脳卒中の既往を有する患者を除外することを選択除外基準に追加）前に投与開始した脳卒中の既往を有する被験者は 102 例（0.5%）であった（脳卒中の既往を有する被験者は投与中止された）。関連する既往歴に関して群間に偏りはみられなかった。

PCI 及び冠動脈ステント留置の経験を有する割合はそれぞれ 83.0%及び 79.8%であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 15）。ステントのタイプ別では、全集団の 42.1%がベアメタルステント、39.2%が薬剤溶出性ステントを留置していた。冠動脈バイパス（CABG）の術歴を有する割合は 4.6%（975 例）であった。このうち CABG から無作為割付けまでの期間が 5 年未満の被験者は、CABG 施行後に自然発症した心筋梗塞の既往歴を有する場合を除き、試験から除外した（PEGASUS 試験 治験実施計画書 4.2 項参照）。治療及び手術歴に関して群間に偏りはみられなかった。

日本人集団では、狭心症、うっ血性心不全及び末梢動脈疾患の既往を有する割合はそれぞれ 29.2%、11.8%及び 3.0%であった。脳卒中の既往を有する被験者は日本人ではプラセボ群の 1 例のみであった。日本人集団でのステント留置の割合は 96.1%と全集団と比較して高かった。ステントのタイプ別では、日本人集団の 60.0%がベアメタルステント、57.0%が薬剤溶出性ステントを留置していた。CABG の術歴を有する日本人は 7 例（0.8%）とわずかであった（PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書 表 11.1.3.4.1）。関連する既往歴、治療及び手術歴に関して日本人集団の群間に偏りはみられなかった。

表 17　　関連する既往歴（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

既往歴	全集団				日本人集団			
	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	全体 21162 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 302 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 301 例	プラセボ 300 例	全体 903 例
冠動脈性心疾患の家族歴	2060 (29.2%)	2081 (29.5%)	2104 (29.8%)	6245 (29.5%)	28 (9.3%)	19 (6.3%)	18 (6.0%)	65 (7.2%)
狭心症	2158 (30.6%)	2224 (31.6%)	2173 (30.7%)	6555 (31.0%)	77 (25.5%)	93 (30.9%)	94 (31.3%)	264 (29.2%)
Canadian CV クラス								
0：無症候性	710 (10.1%)	707 (10.0%)	698 (9.9%)	2115 (10.0%)	26 (8.6%)	43 (14.3%)	42 (14.0%)	111 (12.3%)
1：強度の運動時に発現	560 (7.9%)	593 (8.4%)	591 (8.4%)	1744 (8.2%)	20 (6.6%)	19 (6.3%)	24 (8.0%)	63 (7.0%)
2：中等度の運動時に発現	640 (9.1%)	701 (10.0%)	627 (8.9%)	1968 (9.3%)	9 (3.0%)	16 (5.3%)	7 (2.3%)	32 (3.5%)
3：軽度の運動時に発現	184 (2.6%)	159 (2.3%)	183 (2.6%)	526 (2.5%)	11 (3.6%)	8 (2.7%)	6 (2.0%)	25 (2.8%)
4：全ての動作において発現	64 (0.9%)	64 (0.9%)	73 (1.0%)	201 (0.9%)	11 (3.6%)	7 (2.3%)	15 (5.0%)	33 (3.7%)
不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1401 (19.9%)	1371 (19.5%)	1454 (20.6%)	4226 (20.0%)	31 (10.3%)	39 (13.0%)	37 (12.3%)	107 (11.8%)
NYHA 分類								
Ⅰ：身体活動に制限なし	532 (7.5%)	489 (6.9%)	557 (7.9%)	1578 (7.5%)	19 (6.3%)	30 (10.0%)	24 (8.0%)	73 (8.1%)
Ⅱ：軽度の制限あり	773 (11.0%)	787 (11.2%)	815 (11.5%)	2375 (11.2%)	7 (2.3%)	5 (1.7%)	7 (2.3%)	19 (2.1%)
Ⅲ：強度の制限あり	81 (1.1%)	84 (1.2%)	74 (1.0%)	239 (1.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	6 (0.7%)
Ⅳ：全ての労作において発現	13 (0.2%)	11 (0.2%)	8 (0.1%)	32 (0.2%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	9 (1.0%)
不明	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0	0

表 17　　関連する既往歴（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

既往歴	全集団				日本人集団			
	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	全体 21162 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 302 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 301 例	プラセボ 300 例	全体 903 例
徐脈のためのペースメーカー挿入	111 (1.6%)	99 (1.4%)	108 (1.5%)	318 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	5 (0.6%)
心房細動/心房粗動	294 (4.2%)	291 (4.1%)	282 (4.0%)	867 (4.1%)	11 (3.6%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	20 (2.2%)
治療の必要な高コレステロール血症	5410 (76.7%)	5380 (76.4%)	5451 (77.1%)	16241 (76.7%)	258 (85.4%)	255 (84.7%)	265 (88.3%)	778 (86.2%)
治療の必要な高血圧	5462 (77.5%)	5461 (77.5%)	5484 (77.6%)	16407 (77.5%)	244 (80.8%)	238 (79.1%)	230 (76.7%)	712 (78.8%)
脳卒中	40 (0.6%)	27 (0.4%)	35 (0.5%)	102 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Modified Rankin score								
0：症候なし	28 (0.4%)	16 (0.2%)	18 (0.3%)	62 (0.3%)	0	0	0	0
1：症状あるも障害なし	8 (0.1%)	7 (0.1%)	10 (0.1%)	25 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
2：軽度の障害	3 (0.0%)	3 (0.0%)	5 (0.1%)	11 (0.1%)	0	0	0	0
3：中等度の障害	1 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)	0	0	0	0
4：中等度から重度の障害	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0	0
TIA	83 (1.2%)	89 (1.3%)	89 (1.3%)	261 (1.2%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
2 型糖尿病	2223 (31.5%)	2286 (32.4%)	2230 (31.6%)	6739 (31.8%)	112 (37.1%)	125 (41.5%)	113 (37.7%)	350 (38.8%)
末梢動脈疾患	371 (5.3%)	368 (5.2%)	404 (5.7%)	1143 (5.4%)	10 (3.3%)	7 (2.3%)	10 (3.3%)	27 (3.0%)
ABI 0.90 以下	70 (1.0%)	59 (0.8%)	88 (1.2%)	217 (1.0%)	6 (2.0%)	4 (1.3%)	5 (1.7%)	15 (1.7%)
末梢血行再建	130 (1.8%)	126 (1.8%)	133 (1.9%)	389 (1.8%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	11 (1.2%)
跛行	230 (3.3%)	252 (3.6%)	265 (3.7%)	747 (3.5%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	9 (1.0%)

表 17　　関連する既往歴（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

既往歴	全集団				日本人集団			
	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	全体 21162 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 302 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 301 例	プラセボ 300 例	全体 903 例
喘息	259 (3.7%)	268 (3.8%)	260 (3.7%)	787 (3.7%)	12 (4.0%)	17 (5.6%)	11 (3.7%)	40 (4.4%)
発作治療薬週 2 日以上使用	49 (0.7%)	57 (0.8%)	65 (0.9%)	171 (0.8%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)	8 (0.9%)
入院歴あり	38 (0.5%)	30 (0.4%)	35 (0.5%)	103 (0.5%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	7 (0.8%)
ICU での治療歴又は挿管歴あり	4 (0.1%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)	7 (0.0%)	0	0	0	0
COPD	476 (6.8%)	501 (7.1%)	512 (7.2%)	1489 (7.0%)	10 (3.3%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)	26 (2.9%)
日常的に長時間の酸素吸入が必要	21 (0.3%)	16 (0.2%)	21 (0.3%)	58 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
COPD による入院歴あり	65 (0.9%)	76 (1.1%)	80 (1.1%)	221 (1.0%)	0	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.4%)
ICU での治療歴又は挿管歴あり	4 (0.1%)	9 (0.1%)	6 (0.1%)	19 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
痛風	362 (5.1%)	402 (5.7%)	363 (5.1%)	1127 (5.3%)	15 (5.0%)	19 (6.3%)	13 (4.3%)	47 (5.2%)
出血による入院	82 (1.2%)	97 (1.4%)	96 (1.4%)	275 (1.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	8 (0.9%)
胃腸出血	62 (0.9%)	77 (1.1%)	65 (0.9%)	204 (1.0%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	5 (0.6%)
泌尿生殖器の出血	7 (0.1%)	10 (0.1%)	11 (0.2%)	28 (0.1%)	0	0	0	0
鼻出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	13 (0.2%)	29 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
その他	8 (0.1%)	3 (0.0%)	8 (0.1%)	19 (0.1%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
悪性腫瘍	466 (6.6%)	431 (6.1%)	412 (5.8%)	1309 (6.2%)	15 (5.0%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	40 (4.4%)
固形がん	448 (6.4%)	410 (5.8%)	399 (5.6%)	1257 (5.9%)	15 (5.0%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	40 (4.4%)
白血病/リンパ腫/その他の血液学的悪性疾患	18 (0.3%)	21 (0.3%)	13 (0.2%)	52 (0.2%)	0	0	0	0

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.1.3.3.1 及び日本人集団解析報告書 表 11.1.3.3.1 から引用
ABI：足関節上腕血圧比、COPD：慢性閉塞性肺疾患、ICU：集中治療室、NYHA：New York Heart Association、TIA：一過性脳虚血発作

B.3.1.2.7 前治療及び併用治療

B.3.1.2.7.1 抗血栓治療

PEGASUS 試験の最大解析対象集団における無作為割付け前の ADP 受容体拮抗薬の治療歴を表18に要約した。

無作為割付け時にアスピリンを基礎治療として服用していた割合は 99.8%（21112 例）で、アスピリンの用量が 75～150 mg/日の範囲内であった割合は 96.3%（20386 例）であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 16）。

無作為割付け前に ADP 受容体拮抗薬を服用していた割合は 89.1%であった。そのほとんどはクロピドグレル（83.7%）であり、その他プラスグレル（4.4%）、チクロピジン（0.5%）、チカグレロル（0.4%）はわずかであった。25.8%が無作為割付けの 0～7 日前まで ADP 受容体拮抗薬の服用を継続していた。ADP 受容体拮抗薬の最後の服用から無作為割付けまで 12 カ月超の割合は23.5%であった。無作為割付け前の ADP 受容体拮抗薬の治療歴に関して群間に偏りはみられなかった（表 18）。

日本人集団では、901 例（99.8%）が無作為割付け時にアスピリンを基礎治療として服用していた。アスピリンの用量は 98.0%が 100 mg/日で 1.2%が 150 mg/日超であった（PEGASUS 試験 日本人集団解析報告書 表 11.1.3.10.1）。無作為割付け前に ADP 受容体拮抗薬を服用していた割合は 92.8%であった。そのほとんどはクロピドグレル（87.4%）であり、次いでチクロピジン（4.8%）、プラスグレル（0.9%）であった。無作為割付け前 7 日以内まで使用していた割合はほぼ半数（47.1%）で、12 カ月超は 19.8%であった。

表 18　　無作為割付け前の ADP 受容体拮抗薬の治療歴（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

	全集団				日本人集団			
	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	全体 21162 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 302 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 301 例	プラセボ 300 例	全体 903 例
ADP 受容体拮抗薬使用例	6271 (89.0%)	6289 (89.3%)	6285 (88.9%)	18845 (89.1%)	288 (95.4%)	276 (91.7%)	274 (91.3%)	838 (92.8%)
クロピドグレル	5922 (84.0%)	5915 (84.0%)	5878 (83.2%)	17715 (83.7%)	277 (91.7%)	257 (85.4%)	255 (85.0%)	789 (87.4%)
プラスグレル	287 (4.1%)	317 (4.5%)	325 (4.6%)	929 (4.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	8 (0.9%)
チクロピジン	34 (0.5%)	35 (0.5%)	38 (0.5%)	107 (0.5%)	10 (3.3%)	18 (6.0%)	15 (5.0%)	43 (4.8%)
チカグレロル	31 (0.4%)	26 (0.4%)	38 (0.5%)	95 (0.4%)	0	0	0	0
不明	4 (0.1%)	1 (0.0%)	5 (0.1%)	10 (0.0%)	0	0	0	0
最終投与から無作為割付けまでの期間								
無作為割付け時点で継続[a]	4 (0.1%)	6 (0.1%)	10 (0.1%)	20 (0.1%)	0	0	0	0
投与開始時点で継続[b]	14 (0.2%)	23 (0.3%)	12 (0.2%)	49 (0.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	4 (0.4%)
0～7 日間	1826 (25.9%)	1816 (25.8%)	1828 (25.9%)	5470 (25.8%)	149 (49.3%)	134 (44.5%)	142 (47.3%)	425 (47.1%)
8～90 日間	1243 (17.6%)	1257 (17.8%)	1243 (17.6%)	3743 (17.7%)	28 (9.3%)	30 (10.0%)	22 (7.3%)	80 (8.9%)
3～12 カ月	1498 (21.2%)	1520 (21.6%)	1540 (21.8%)	4558 (21.5%)	43 (14.2%)	57 (18.9%)	50 (16.7%)	150 (16.6%)
12 カ月超	1676 (23.8%)	1661 (23.6%)	1645 (23.3%)	4982 (23.5%)	66 (21.9%)	53 (17.6%)	60 (20.0%)	179 (19.8%)
不明	10 (0.1%)	6 (0.1%)	7 (0.1%)	23 (0.1%)	0	0	0	0
中止理由								
医師判断	5901 (83.7%)	5897 (83.7%)	5899 (83.5%)	17697 (83.6%)	270 (89.4%)	259 (86.0%)	265 (88.3%)	794 (87.9%)
患者判断	325 (4.6%)	345 (4.9%)	346 (4.9%)	1016 (4.8%)	8 (2.6%)	10 (3.3%)	5 (1.7%)	23 (2.5%)
出血	9 (0.1%)	9 (0.1%)	9 (0.1%)	27 (0.1%)	0	0	0	0
出血以外の有害事象	9 (0.1%)	7 (0.1%)	7 (0.1%)	23 (0.1%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	11 (1.2%)
その他	6 (0.1%)	3 (0.0%)	4 (0.1%)	13 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
不明	21 (0.3%)	28 (0.4%)	20 (0.3%)	69 (0.3%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	9 (1.0%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.1.3.11.1 及び日本人集団解析報告書の表 11.1.3.11.1 から引用
a　　無作為割付けの時点で継続中であったが投与開始前に中止

b　　投与開始時点で継続（治験実施計画書逸脱例）
ADP：アデノシン二リン酸

B.3.1.2.7.2 その他の治療

その他の主な治療歴に関して群間に偏りはみられなかった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 19）。無作為割付け後の併用薬についても同様に群間に偏りはみられなかった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 20）。最も併用していた割合が高かった抗血栓治療以外の併用薬はアトルバスタチンの 46.9%で、続いてメトプロロールの 35.4%であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.4.4.1）。

併用禁止薬の種類及び禁止理由の詳細は PEGASUS 試験 治験総括報告書 5.4.5 項を参照のこと。ただし、併用禁止薬を使用した逸脱例のうち、治験薬を中断している期間中に併用禁止薬を使用していた場合や、中止日以降開始した場合は治験実施計画書からの重要な逸脱として取り扱わなかった（重要な逸脱ではない併用禁止薬使用例は重要な逸脱例として表 12に含まれていない）。

併用禁止薬を使用していた割合は 10.4%（2196 例）であった。最も多かった併用禁止薬はクロピドグレルであった（7.4%）。被験者の 1%以上が併用していたその他の禁止薬はなかった。併用禁止薬の使用に関して群間に偏りはみられなかった。併用禁止薬の使用期間の中央値は 13 日間であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.4.1.1）。併用禁止薬の使用が本試験の評価に影響する懸念はないと考えられた。

B.3.1.2.8 治験薬の服薬状況

PEGASUS 試験の最大解析対象集団における治験薬の服薬状況を表 19に要約する。

服薬率が 80%超の割合は 84.2%であった。また、服薬率の中央値は 96.57%であった。全般的に服薬率は高く、群間に偏りはみられなかった。

日本人集団では、服薬率が 80%超の割合は 95.6%であった。また、服薬率の中央値は 98.11%であった。

表 19　　治験薬服薬遵守状況－服薬率（%）の分布（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

治験薬服薬状況	全集団				日本人集団			
	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	全体 21162 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 302 例	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 301 例	プラセボ 300 例	全体 903 例
全例								
例数	6829	6832	6857	20518	298	298	297	893
第 1 四分位点	87.2%	87.7%	90.0%	88.3%	94.4%	94.6%	95.3%	94.7%
中央値	96.20%	96.54%	96.94%	96.57%	97.75%	97.98%	98.37%	98.11%
第 3 四分位点	99.1%	99.2%	99.3%	99.2%	99.3%	99.3%	99.5%	99.4%
服薬率 80%超の例数	5652 (82.8%)	5703 (83.5%)	5926 (86.4%)	17281 (84.2%)	280 (94.0%)	285 (95.6%)	289 (97.3%)	854 (95.6%)
投与開始 4 カ月後の来院まで治療を継続していた被験者 [a]								
例数	5889	6119	6484	18492	268	278	286	832
第 1 四分位点	89.0%	89.1%	90.6%	89.5%	94.7%	94.8%	95.4%	95.0%
中央値	96.55%	96.81%	97.06%	96.84%	98.07%	97.98%	98.50%	98.25%
第 3 四分位点	99.2%	99.2%	99.3%	99.2%	99.3%	99.3%	99.5%	99.4%
服薬率 80%超	5031 (85.4%)	5225 (85.4%)	5672 (87.5%)	15928 (86.1%)	256 (95.5%)	268 (96.4%)	279 (97.6%)	803 (96.5%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 正誤表 表 11.1.5.1 及び日本人集団解析報告書の表 11.1.5.1 から引用
服薬率は、投与開始日から終了日までの期間から算出される予定服用錠数と実際の服用錠数から算出した
例数は服薬率が算出できた被験者数
a　　投与 110（±5）日目

B.3.1.2.9 改変治験薬の曝露状況

PEGASUS 試験では、投与中に急性冠症候群の発生などで PCI を施行し、2 剤併用抗血小板療法が必要となった場合に、改変治験薬として盲検を保ったまま 2 剤併用抗血小板療法に移行できるデザインを用いた（B.1.3.2.6項参照）。具体的には、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回に割付けられている患者はそのままアスピリンとの併用投与を継続し、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回に割付けられている患者は 90 mg 1 日 2 回とアスピリンの併用投与に変更し、プラセボに割付けられている患者はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回とアスピリンの併用投与に変更した。

PEGASUS 試験において改変治験薬に移行した被験者の割合を表 20に示す。改変治験薬へ移行した割合は、全集団でチカグレロル 90 mg 群 3.3%、60 mg 群 3.6%、プラセボ群 4.3%、日本人集団でチカグレロル 90 mg 群 3.3%、60 mg 群 3.0%、プラセボ群 2.4%であった。

表 20 改変治験薬に移行した被験者の割合（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団）

投与群	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 全集団 6988 例 日本人集団 299 例	チカグレロル 60 m 1 日 2 回 全集団 6958 例 日本人集団 299 例	プラセボ 全集団 6996 例 日本人集団 297 例
全集団	234 (3.3%)	249 (3.6%)	303 (4.3%)
日本人集団	10 (3.3%)	9 (3.0%)	7 (2.4%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.1.4 及び日本人集団解析報告書 表 11.3.11.5 から引用

B.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

B.3.2.1 用量設定及び根拠（アジア共同第Ⅱ相試験）

アジア共同第Ⅱ相試験では、日本人を含むアジア人の安定期の冠動脈疾患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 IPA を評価・検討した。得られた平均 IPA（最終凝集率）は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と比較して、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及び 45 mg 1 日 2 回投与群で高く、またチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群と比較して、90 mg 1 日 2 回投与群でより高かった。投与 4 週目の投与後 12 時間（投与間隔の最終時点）における平均 IPA（最終凝集率）の投与群間差（95%CI）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群対 45 mg 1 日 2 回投与群 9.97%（0.49～19.45%）、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群対クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 15.09%（5.81～24.37%）、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群対クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 25.06%（15.47～34.65%）であった。また、全体集団及び日本人集団ともに、アジア共同第Ⅱ相試験において重要な安全性上の懸念はなかった。

加えて、PLATO 試験において、チカグレロル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示し、新たな安全性上の懸念も認められなかった（試験 D5130C00027 治験総括報告書 添付資料 12.1.18 参照）。これらの知見から、PEGASUS 試験において日本人患者にチカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与することは妥当であると考えられた。

PEGASUS 試験においてチカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与群を設定した根拠は次のとおりである。PEGASUS 試験では病状が比較的安定した陳旧性心筋梗塞患者が対象であることを考慮し、90 mg 1 日 2 回投与と同等の有効性が得られ、かつより良好な安全性プロファイルが得られる可

能性のある用量として設定された。陳旧性心筋梗塞患者におけるアテローム血栓性イベント発生のリスクは、急性冠症候群発生後よりも低いと考えられることから、陳旧性心筋梗塞患者に対して適切な抗血小板作用は、急性冠症候群患者に必要な強度より低くても十分な可能性がある。PEGASUS 試験開始時に、60 mg 1 日 2 回の薬物動態、薬力学、臨床的な有効性及び安全性を直接評価した結果は得られていなかったが、第Ⅱ相試験において検討した各用量の結果及び PK/PD の関係により、60 mg 1 日 2 回投与はクロピドグレル 75 mg よりも高い抗血小板作用を示し、かつ良好なリスク・ベネフィットバランスが得られることが予測された。

PEGASUS 試験において日本人患者にチカグレロルの投与を開始する時点で、日本人に対して 60 mg 1 日 2 回を投与した経験はなかったが、アジア共同第Ⅱ相試験ではより低用量の 45 mg 1 日 2 回の投与でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与と比較してより良好な薬力学的プロファイルが得られていたことから、日本人の陳旧性心筋梗塞患者においても 60 mg 1 日 2 回投与は 90 mg 1 日 2 回投与に近い有効性が得られかつより良好な安全性プロファイルが得られる可能性が期待され、PEGASUS 試験に参加することは妥当であると考えられた。

B.3.2.2　有効性結果の要約（PEGASUS 試験）

各有効性評価項目のハザード比を図 11に要約した。

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アテローム血栓症の発生リスクの高い患者に対してチカグレロル 60 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回長期投与することにより、複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発生がプラセボと比較して有意に減少することが示された。投与開始 36 カ月におけるプラセボ比較による RRR 及びハザード比（95%CI、p 値）は 90 mg 群で 15%及び 0.85（0.75～0.96、p=0.0080）、60 mg 群で 16%及び 0.84（0.74～0.95、p=0.0043）であった。

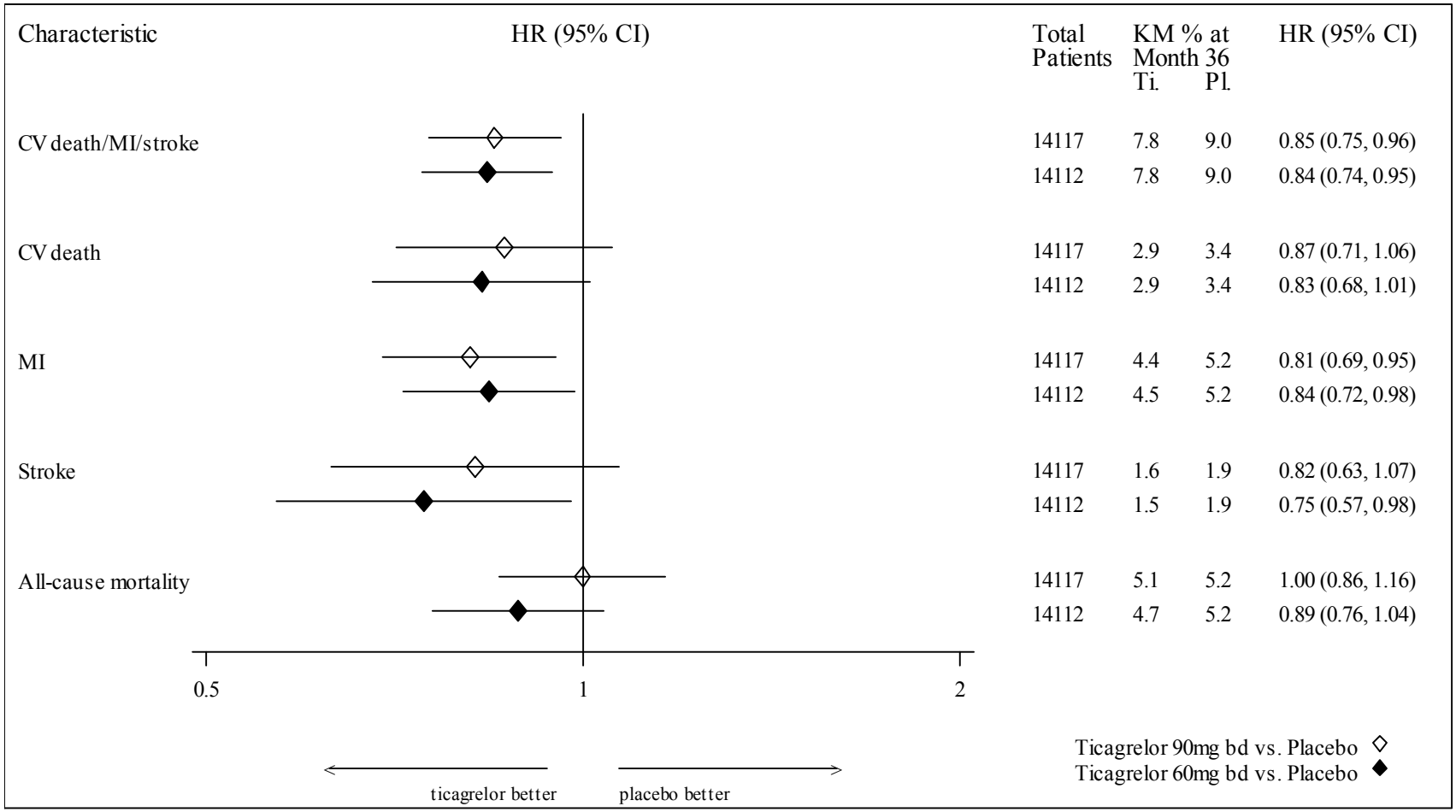


図 11　　有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

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

B.3.2.2.1 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

主要有効性評価項目を構成する心血管死、心筋梗塞又は脳卒中は、いずれも器官・組織へ不可逆的な医学的結果をもたらす臨床的に重要なイベントである。各イベントの定義は PEGASUS 試験 治験総括報告書 5.5.3 項を参照のこと。なお、主要有効性評価の検定に用いた有意水準はチカグレロル各群 0.02598 であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 5.7.1.2 項参照）。

主要評価項目である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を表 21に要約し、Kaplan-Meier 法による発生率の推移を図 12にプロットした。

チカグレロルの長期投与により、主要複合評価項目の発生率はプラセボと比較して有意に抑制されることが示された。CSED までにイベントが報告された例数はチカグレロル 90 mg 群 493 例、60 mg 群 487 例、プラセボ群 578 例であった。投与開始 36 カ月における 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。プラセボ比較による RRR 及びハザード比（95%CI、p 値）は、90 mg 群で 15%及び 0.85（0.75～0.96、p=0.0080）、60 mg 群で 16%及び 0.84（0.74～0.95、p=0.0043）であった。

同様の結果は事前に規定した大部分の部分集団においてもみられた（B.3.3項）。ごく一部の部分集団では全集団の結果と異なる傾向がみられたが、様々な患者集団を解析する中で生じた偶発的な結果と考えられた。

Kaplan-Meier 法による複合エンドポイント発生率の推移からは、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群とプラセボ群との差は無作為割付け直後から生じ、最長 47 カ月（中央値 33 カ月）の治験期間全体で一貫していることが示された（図 12及び試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.1.1.5.1.1 参照）。投与期間を 360 日以前と 361 日以降に分けた場合の RRR は、90 mg 群で 13%及び 16%、60 mg 群で 17%及び 16%と、360 日の前後で同様であった（表 30）。

プラセボ群との比較において、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群とも同様の有効性が示された。心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の各イベント別のハザード比における結果も同様であった（試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.2、図 11.2.3 及び図 11.2.4）。

中央判定された心筋梗塞イベントは多く（76%）が Type 1（自然発症による）であった。Type 2（虚血性、非血栓性）は 13%で、残る Type 3～5 は 11%であった。Type 4a（PCI から 48 時間以内）は各群 2 例が報告された（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.2.3.4 参照）。

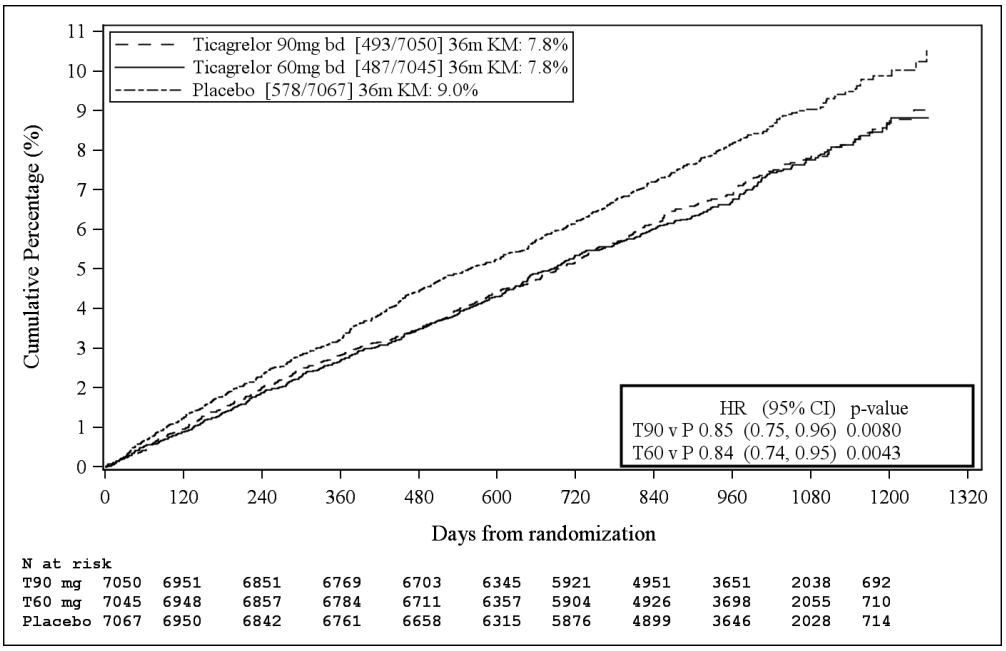
日本人集団におけるチカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群の 36 カ月時点の KM%は 2.5%及び 3.3%と、プラセボ群の 4.4%と比較して低く、全集団と同様の傾向であった。

表 21　主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全集団	**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 の治験総括報告書 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
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

全集団



日本人集団

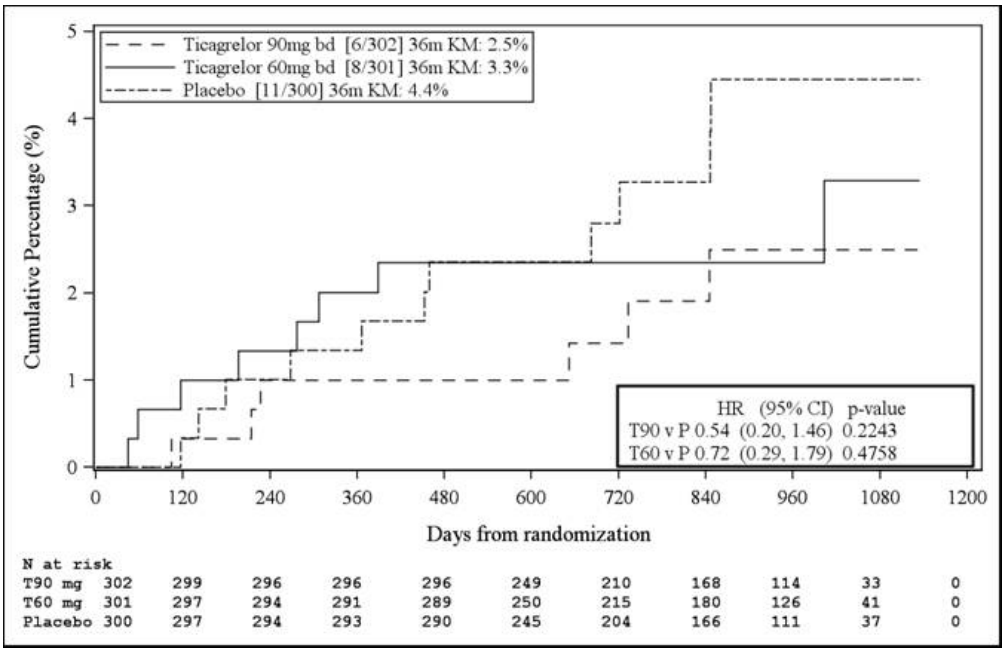


図 12　Kaplan-Meier 法による主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発生率の推移（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 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

B.3.2.3　　主要及び副次的評価項目の検証的な解析

主要および副次的評価項目の検証的な仮説検定の結果を表 22に要約した。

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（B.1.3.2.9.3項参照）。

チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群において主要複合エンドポイントの発生率はプラセボとの比較で有意に減少することが示された。副次的評価項目である心血管死のハザード比は 90 mg 群で 0.87、60 mg 群で 0.83 と 1 を下回ったが、p 値は 0.1547、0.0676 と統計的に有意な結果は得られなかった。検証的仮説検定の手順に従い、続く副次的項目の心血管死に対するチカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群の有効性は検証されなかった。なお、以降示す p 値は名目的なもので、有意水準の調整は行っていないことに注意されたい。

表 22　　主要及び副次的評価項目の検証的な仮説検定（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）	493 (7.0%)	7.8%	0.85 (0.75, 0.96)	0.0080(s)	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	0.0043(s)	578 (8.2%)	9.0%
心血管死	182 (2.6%)	2.9%	0.87 (0.71, 1.06)	0.1547	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	0.0676	210 (3.0%)	3.4%
死亡（死因を問わない）	326 (4.6%)	5.1%	1.00 (0.86, 1.16)	0.9851	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	0.1350	326 (4.6%)	5.2%
日本人集団	**302 例**				**301 例**				**300 例**	
複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）	6 (2.0%)	2.5%	0.54 (0.20, 1.46)	0.2243	8 (2.7%)	3.3%	0.72 (0.29, 1.79)	0.4758	11 (3.7%)	4.4%
心血管死	1 (0.3%)	0.3%			3 (1.0%)	1.6%			1 (0.3%)	0.3%
死亡（死因を問わない）	6 (2.0%)	2.4%			6 (2.0%)	2.7%			5 (1.7%)	2.3%

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.2.2 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.2 から引用
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
KM%は 36 カ月時点の値として算出
各チカグレロル用量群の正式な統計的検定は、上記に示す順序で、当該用量で有意でない結果が確認されるまで実施した。主要評価項目における、各チカグレロル用量群とプラセボ群の対比較の有意水準は 0.02598 とした。両方のチカグレロル用量群でともに主要評価項目が有意であれば、心血管死の検定をそれぞれ有意水準 0.02478 で実施した。一方のチカグレロル用量群でのみ主要評価項目が有意であれば、当該用量群についての心血管死の検定を有意水準 0.02106 で実施した。死亡（死因を問わない）についての有意水準は心血管死の検定結果に基づき同様に定めた。
(s)　　統計学的有意差あり
死亡（死因をとわない）は同意撤回後に確認した公的記録から明らかになった死亡を含む
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

B.3.2.3.1 副次的評価項目 1：無作為割付けから心血管死までの期間

チカグレロル投与群における心血管死は、プラセボ群と比較して数値的に低い発生率であったが、統計学的な有意性は示されなかった（90 mg 群：RRR 13%、HR 0.87〔95%CI 0.71～1.06〕、p=0.1547、60 mg：RRR 17%、HR 0.83〔95%CI 0.68～1.01〕、p=0.0676）（表 22及び試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.2）。

B.3.2.3.2 副次的評価項目 2：無作為割付けから死亡（死因を問わない）までの期間

チカグレロル 90 mg 群とプラセボ群の死亡（死因を問わない）の発生率に差はみられなかった（RRR 0%、HR 1.00〔95%CI 0.86～1.16〕、p=0.9851）。一方の 60 mg 群は、プラセボ群と比較して数値的に低い発生率であった（RRR 11%、HR 0.89〔95%CI 0.76～1.04〕、p=0.1350）（表 22及び試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.5 及び図 11.2.6）。

B.3.2.3.3 主要及び副次的評価項目の探索的評価

複合エンドポイント（死亡〔死因を問わない〕、心筋梗塞、脳卒中）

チカグレロル投与群はプラセボ群と比較して数値的に低い発生率を示した（90 mg 群：RRR 8%、HR 0.92〔95%CI 0.83～1.03〕、p=0.1441、60 mg 群：RRR 14%、HR 0.86〔95%CI 0.77～0.96〕、p=0.0068）（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.2.4.2）。

治験薬服用期間中の患者における主要有効性評価項目

治験薬を服用している期間中の被験者に限定した解析では、チカグレロル投与群とプラセボ群との主要評価項目の発生率の差は、ITT の考え方による最大解析対象集団による差よりも大きかった（90 mg 群：RRR 21%、HR 0.79〔95%CI 0.68～0.91〕、p=0.0009、60 mg 群 RRR 22%、HR 0.78〔95%CI 0.68～0.90〕、p=0.0006）（表 23）。

治験薬の服薬遵守率別の主要有効性評価項目

治験薬の服薬遵守率をもとに被験者を 3 つの部分集団（上位 3 分の 1〔98.6%以上〕、中位 3 分の 1〔92.1%以上 98.6%未満〕、下位 3 分の 1〔92.1%未満〕）にわけ、それぞれについて主要有効性評価項目をプラセボ群と比較検討した（表 23）。遵守率上位、中位及び下位の RRR は、90 mg 群で 34%、32%及び 9%、60 mg 群で 31%、32%及び 10%と、上位及び中位の部分集団でプラセボ群との差が大きくなる傾向がみられた。

チカグレロル投与群全体による検討

チカグレロル投与群を統合した結果は PEGASUS 試験 治験総括報告書 表 11.2.4.3 を参照のこと。

部分集団における検討

部分集団における結果をB.3.3項に示した。

表 23　治験薬を服用している期間中の被験者における治験薬服用遵守状況別の主要評価項目（PEGASUS 試験：安全性解析対象集団、治療期間中）

		全集団			日本人集団		
		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	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
全例	例数	6988	6958	6996	299	299	297
	イベント発生例数	322 (4.6%)	337 (4.8%)	465 (6.6%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	10 (3.4%)
	KM%	6.6%	6.8%	8.4%	1.3%	3.1%	4.5%
	HR (95%CI)	0.79 (0.68, 0.91)	0.78 (0.68, 0.90)			0.60 (0.22, 1.66)	
	p 値	0.0009	0.0006			0.3286	
服薬遵守率 上位 3 分の 1	例数	2217	2241	2381	118	121	136
	イベント発生例数	74 (3.3%)	83 (3.7%)	133 (5.6%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	4 (2.9%)
	KM%	5.0%	7.4%	6.4%	0.9%	4.2%	3.6%
	HR (95%CI)	0.66 (0.49, 0.87)	0.69 (0.52, 0.91)				
	p 値	0.0037	0.0078				
服薬遵守率 中位 3 分の 1	例数	2225	2244	2371	126	123	113
	イベント発生例数	74 (3.3%)	78 (3.5%)	127 (5.4%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	5 (4.4%)
	KM%	4.4%	4.5%	6.5%	1.2%	1.7%	6.4%
	HR (95%CI)	0.68 (0.51, 0.91)	0.68 (0.52, 0.91)				
	p 値	0.0093	0.0084				
服薬遵守率 下位 3 分の 1	例数	2387	2347	2105	54	54	48
	イベント発生例数	160 (6.7%)	165 (7.0%)	187 (8.9%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)	1 (2.1%)
	KM%	10.3%	11.6%	12.5%	2.7%	4.0%	2.4%
	HR (95%CI)	0.91 (0.74, 1.12)	0.90 (0.73, 1.11)				
	p 値	0.3825	0.3155				

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 正誤表 表 11.2.4.4 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.4.4 から引用
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
服薬遵守率上位 3 分の 1、中位 3 分の 1、下位 3 分の 1 は、それぞれ 98.6%以上、92.1%以上 98.6%未満、92.1%未満であった
KM%は 36 カ月時点の値として算出

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。これら各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
CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

B.3.2.3.4　　その他の有効性評価項目

以下にその他の有効性評価項目の結果を述べる。なお、以下に示す検定結果は有意水準の調整を行っていない。また、臨床的ベネフィットに含まれる TIMI の定義による Major bleeding、致死的な出血、頭蓋内出血の詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 を参照のこと。

主要、副次的、及びその他の有効性評価のハザード比を図 13に示した。

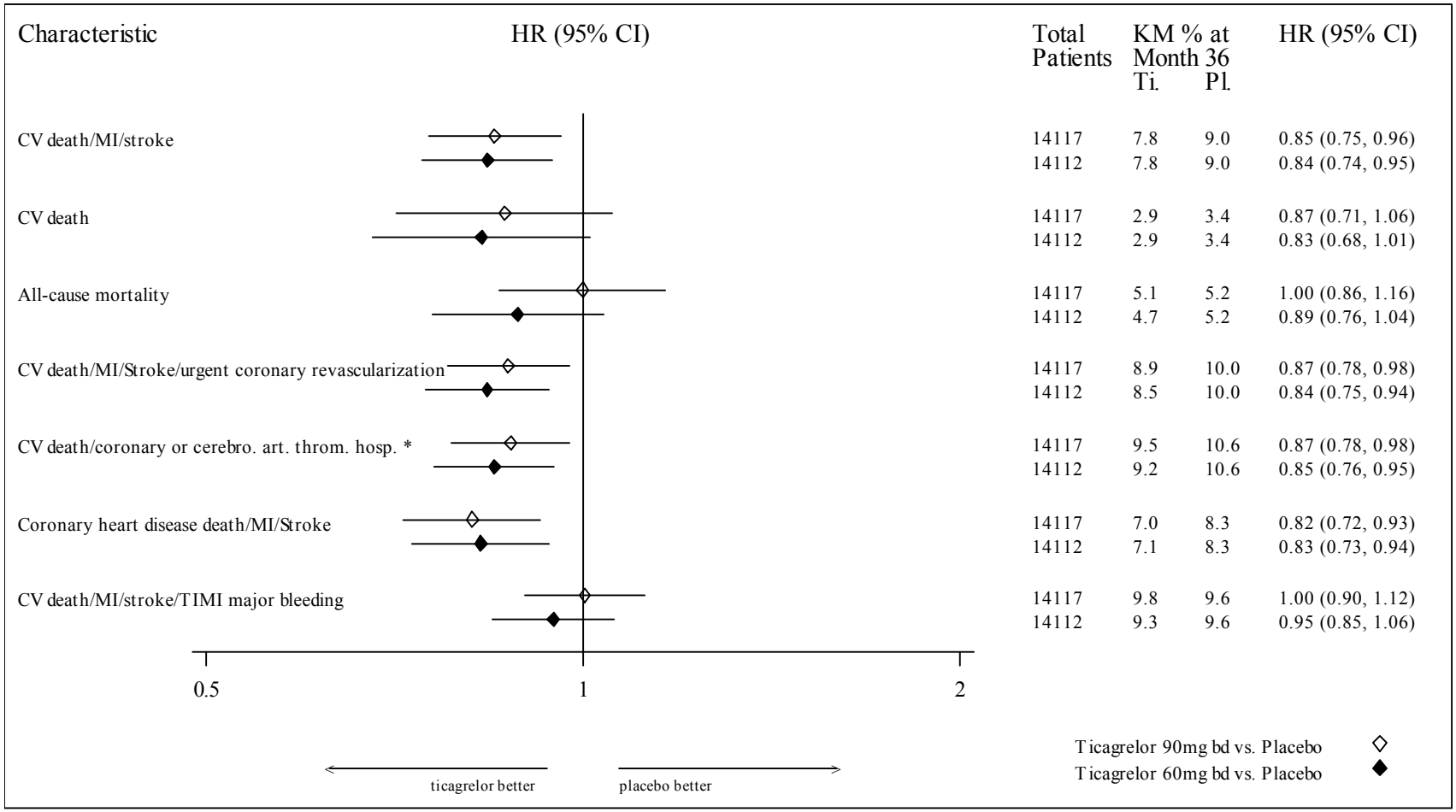


図 13　　主要、副次的及びその他の有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.15 から引用
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

B.3.2.3.4.1　無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は緊急冠動脈血行再建のいずれかが最初に発生するまでの期間

無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は緊急冠動脈血行再建のいずれかが最初に発生するまでの期間を表 24に要約する（Kaplan-Meier 法によるプロット図は試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.9 参照）。

チカグレロル投与群における心血管死、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は、プラセボ群と比較して数値的に低い結果であった（90 mg 群：RRR 13%、HR 0.87〔95%CI 0.78～0.98〕、p=0.0173、60 mg 群：RRR 16%、HR 0.84〔95%CI 0.75～0.94〕、p=0.0024）。

表 24　　その他の有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、緊急冠動脈血行再建）（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全集団	**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、緊急冠動脈血行再建）	563 (8.0%)	8.9%	0.87 (0.78, 0.98)	0.0173	542 (7.7%)	8.5%	0.84 (0.75, 0.94)	0.0024	644 (9.1%)	10.0%
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%
緊急冠動脈血行再建	74 (1.0%)	1.2%	0.97 (0.71, 1.34)	0.8721	62 (0.9%)	0.9%	0.82 (0.58, 1.14)	0.2359	76 (1.1%)	1.1%
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、緊急冠動脈血行再建）	6 (2.0%)	2.5%	0.37 (0.14, 0.94)	0.0364	9 (3.0%)	3.6%	0.55 (0.24, 1.25)	0.1544	16 (5.3%)	6.2%
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%
緊急冠動脈血行再建	0	0%			1 (0.3%)	0.3%			5 (1.7%)	1.8%

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.2.6.1 及び日本人集団結果 表 11.2.6.1 から引用
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
KM%は 36 カ月時点の値として算出
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。これら各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
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

B.3.2.3.4.2　　無作為割付けから心血管死又は心/脳血管動脈血栓症による入院までの期間

無作為割付けから心血管死又は心/脳血管動脈血栓症による入院までの期間を表 25に要約する（Kaplan-Meier 法によるプロット図は試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.10 参照）。

チカグレロル投与群における心血管死及び心/脳血管動脈血栓症（心筋梗塞、脳卒中、緊急冠動脈血行再建、不安定狭心症及び TIA を含む）による入院からなる複合エンドポイントの発生率は、プラセボ群と比較して数値的に低い結果であった（90 mg 群：RRR 13%、HR 0.87〔95%CI 0.78～0.98〕、p=0.0166、60 mg 群：RRR 15%、HR 0.85〔95%CI 0.76～0.95〕、p=0.0039）。

表 25　その他の有効性評価項目（心血管死、心/脳血管動脈血栓症による入院）（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
複合エンドポイント（心血管死、心/脳血管動脈血栓症による入院）	600 (8.5%)	9.5%	0.87 (0.78, 0.98)	0.0166	584 (8.3%)	9.2%	0.85 (0.76, 0.95)	0.0039	684 (9.7%)	10.6%
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/脳血管動脈血栓症による入院	476 (6.8%)	7.6%	0.85 (0.76, 0.97)	0.0115	471 (6.7%)	7.4%	0.84 (0.75, 0.95)	0.0065	556 (7.9%)	8.6%
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%
緊急冠動脈血行再建	74 (1.0%)	1.2%	0.97 (0.71, 1.34)	0.8721	62 (0.9%)	0.9%	0.82 (0.58, 1.14)	0.2359	76 (1.1%)	1.1%
不安定狭心症	33 (0.5%)	0.5%	0.89 (0.56, 1.43)	0.6344	39 (0.6%)	0.6%	1.05 (0.67, 1.65)	0.8162	37 (0.5%)	0.6%
TIA	17 (0.2%)	0.3%	1.00 (0.51, 1.96)	1.0000	17 (0.2%)	0.3%	1.00 (0.51, 1.96)	0.9983	17 (0.2%)	0.3%
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/脳血管動脈血栓症による入院）	7 (2.3%)	2.8%	0.43 (0.18, 1.04)	0.0625	9 (3.0%)	3.6%	0.55 (0.24, 1.25)	0.1544	16 (5.3%)	6.2%
心血管死	1 (0.3%)	0.3%			3 (1.0%)	1.6%			1 (0.3%)	0.3%
心/脳血管動脈血栓症による入院	6 (2.0%)	2.5%	0.37 (0.14, 0.94)	0.0370	7 (2.3%)	2.3%	0.43 (0.18, 1.05)	0.0626	16 (5.3%)	6.2%
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%
緊急冠動脈血行再建	0	0%			1 (0.3%)	0.3%			5 (1.7%)	1.8%
不安定狭心症	0				0				0	
TIA	1 (0.3%)	0.3%			0	0%			0	0%

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.2.6.2 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.6.2 から引用
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

KM%は 36 カ月時点の値として算出
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。これら各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
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier、TIA：一過性脳虚血発作

B.3.2.3.4.3 無作為割付けから冠動脈性心疾患死、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

無作為割付けから冠動脈性心疾患死、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を表 26に要約する（Kaplan-Meier 法によるプロット図は試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.11 参照）。冠動脈性心疾患死には心突然死、急性心筋梗塞による死亡、冠動脈血行再建に続く 2 次的な心血管に関する原因による死亡を含めた。

チカグレロル投与群における冠動脈性心疾患死、心筋梗塞及び脳卒中からなる複合エンドポイントの発生率は、プラセボ群と比較して数値的に低い結果であった（90 mg 群：RRR 18%、HR 0.82〔95%CI 0.72～0.93〕、p=0.0016、60 mg 群：RRR 17%、HR 0.83〔95%CI 0.73～0.94〕、p=0.0033）。

表 26　その他の有効性評価項目（冠動脈性心疾患死、心筋梗塞、脳卒中）（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
複合エンドポイント（冠動脈性心疾患死、心筋梗塞、脳卒中）	438 (6.2%)	7.0%	0.82 (0.72, 0.93)	0.0016	445 (6.3%)	7.1%	0.83 (0.73, 0.94)	0.0033	535 (7.6%)	8.3%
冠動脈性心疾患死	97 (1.4%)	1.5%	0.73 (0.56, 0.95)	0.0208	106 (1.5%)	1.7%	0.80 (0.62, 1.04)	0.0929	132 (1.9%)	2.1%
心突然死	83 (1.2%)	1.3%	0.79 (0.59, 1.05)	0.1078	81 (1.1%)	1.3%	0.77 (0.58, 1.03)	0.0797	105 (1.5%)	1.7%
急性心筋梗塞による死亡	12 (0.2%)	0.2%	0.48 (0.24, 0.95)	0.0364	24 (0.3%)	0.4%	0.96 (0.55, 1.68)	0.8859	25 (0.4%)	0.4%
冠動脈血行再建による死亡	2 (0.0%)	0.0%	1.00 (0.14, 7.11)	0.9989	1 (0.0%)	0.0%	0.50 (0.05, 5.51)	0.5714	2 (0.0%)	0.0%
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（冠動脈性心疾患死、心筋梗塞、脳卒中）	6 (2.0%)	2.5%	0.54 (0.20, 1.46)	0.2243	7 (2.3%)	3.0%	0.63 (0.24, 1.62)	0.3360	11 (3.7%)	4.4%
冠動脈性心疾患死	1 (0.3%)	0.3%			2 (0.7%)	1.3%			1 (0.3%)	0.3%
心突然死	1 (0.3%)	0.3%			1 (0.3%)	1.0%			0	0%
急性心筋梗塞による死亡	0	0%			1 (0.3%)	0.3%			1 (0.3%)	0.3%
冠動脈血行再建による死亡	0				0				0	
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 の治験総括報告書 表 11.2.6.3 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.6.3 から引用
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

KM%は 36 カ月時点の値として算出
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。これら各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
冠動脈性心疾患死には心突然死、急性心筋梗塞による死亡、及び冠動脈血行再建による死亡が含まれる
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

B.3.2.3.4.4 臨床的ベネフィット（無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI の定義による Major bleeding のいずれかが最初に発生するまでの期間）

臨床的ベネフィットとして無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI の定義による Major bleeding のいずれかが最初に発生するまでの期間を評価した。また同じ複合エンドポイントの評価を治験薬を服用中の被験者に限定した解析も行った。さらに、TIMI の定義による Major bleeding を不可逆的な障害につながる致死的な出血及び頭蓋内出血に変更した解析も行った。なお、これら 3 つの解析はいずれも事前に規定していたものである。この他に、心血管死を死亡（死因を問わない）に換えた解析も事後的に行った。

心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び TIMI の定義による Major bleeding による臨床的ベネフィットの結果を表 27に示した。チカグレロル 90 mg 群における複合エンドポイントの発生率は、プラセボ群の発生率と同様であった（RRR 0%、HR 1.00〔95%CI 0.90～1.12〕、p=0.9563）一方、60 mg 群はプラセボ群と比較して数値的に低かった（RRR 5%、HR 0.95〔95%CI 0.85～1.06〕、p=0.3412）。

心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び TIMI の定義による Major bleeding による臨床的ベネフィットを治験薬を服用期間中の被験者に限定した解析では、チカグレロル投与群の発症率はプラセボ群と比較して数値的に低い結果であった（90 mg 群：RRR 2%、HR 0.98〔95%CI 0.86～1.12〕、p=0.8008、60 mg 群：RRR 7%、HR 0.93〔95%CI 0.85～1.06〕、p=0.2921）（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.2.6.5）。

心血管死、心筋梗塞、脳卒中、致死的な出血及び頭蓋内出血による臨床的ベネフィットでは、チカグレロル投与群の発症率はプラセボ群と比較して数値的に低い結果であった（90 mg 群：RRR 12%、HR 0.88〔95%CI 0.78～0.99〕、p=0.0372、60 mg 群：RRR 14%、HR 0.86〔95%CI 0.77～0.97〕、p=0.0160）（試験 D5132C00001 治験総括報告書 表 11.2.6.10）。

死亡（死因を問わない）、心筋梗塞、脳卒中、致死的な出血及び頭蓋内出血による臨床的ベネフィットの結果を表 28に示した。チカグレロル投与群の発症率はプラセボ群と比較して数値的に低い結果であった（90 mg 群：RRR 7%、HR 0.93〔95%CI 0.84～1.04〕、p=0.2194、60 mg 群：RRR 13%、HR 0.87〔95%CI 0.78～0.97〕、p=0.0139）。

表 27　臨床的ベネフィット（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、TIMI の定義による Major bleeding）（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全集団	**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、TIMI の定義による Major bleeding）	618 (8.8%)	9.8%	1.00 (0.90, 1.12)	0.9563	585 (8.3%)	9.3%	0.95 (0.85, 1.06)	0.3412	618 (8.7%)	9.6%
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%
TIMI の定義による Major bleeding	159 (2.3%)	2.5%	2.05 (1.57, 2.69)	<.0001	138 (2.0%)	2.2%	1.78 (1.35, 2.35)	<.0001	78 (1.1%)	1.3%
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、TIMI の定義による Major bleeding）	11 (3.6%)	4.4%	0.78 (0.35, 1.71)	0.5320	17 (5.6%)	6.8%	1.21 (0.60, 2.46)	0.5970	14 (4.7%)	5.7%
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%
TIMI の定義による Major bleeding	6 (2.0%)	2.3%			11 (3.7%)	4.1%	2.73 (0.87, 8.58)	0.0852	4 (1.3%)	1.6%

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.2.6.4 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.6.4 から引用
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
KM%は 36 カ月時点の値として算出
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。これら各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

CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

表 28　臨床的ベネフィット（死亡〔死因を問わない〕、心筋梗塞、脳卒中、致死的な出血、頭蓋内出血）（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
複合エンドポイント（死亡（死因を問わない）、心筋梗塞、脳卒中、致死的な出血及び頭蓋内出血）	643 (9.1%)	10.1%	0.93 (0.84, 1.04)	0.2194	600 (8.5%)	9.6%	0.87 (0.78, 0.97)	0.0139	686 (9.7%)	10.6%
死亡（死因を問わない）	326 (4.6%)	5.1%	1.00 (0.86, 1.16)	0.9851	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	0.1350	326 (4.6%)	5.2%
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（頭蓋内出血を除く）	86 (1.2%)	1.4%	0.84 (0.63, 1.12)	0.2435	79 (1.1%)	1.3%	0.77 (0.58, 1.04)	0.0872	102 (1.4%)	1.6%
頭蓋内出血	41 (0.6%)	0.6%	1.25 (0.79, 1.97)	0.3483	35 (0.5%)	0.5%	1.06 (0.66, 1.71)	0.8051	33 (0.5%)	0.6%
致死的出血	13 (0.2%)	0.2%	0.86 (0.41, 1.82)	0.7011	13 (0.2%)	0.2%	0.87 (0.41, 1.82)	0.7049	15 (0.2%)	0.3%

表 28　臨床的ベネフィット（死亡〔死因を問わない〕、心筋梗塞、脳卒中、致死的な出血、頭蓋内出血）（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
日本人集団	**302 例**				**301 例**				**300 例**	
複合エンドポイント（死亡（死因を問わない）、心筋梗塞、脳卒中、致死的な出血及び頭蓋内出血）	12 (4.0%)	5.0%	0.70 (0.33, 1.46)	0.3371	13 (4.3%)	5.3%	0.75 (0.36, 1.54)	0.4336	17 (5.7%)	7.1%
死亡（死因を問わない）	6 (2.0%)	2.4%			6 (2.0%)	2.7%			5 (1.7%)	2.3%
心筋梗塞	1 (0.3%)	0.4%			4 (1.3%)	1.3%			6 (2.0%)	2.5%
脳卒中（頭蓋内出血を除く）	3 (1.0%)	1.4%			2 (0.7%)	0.7%			4 (1.3%)	1.6%
頭蓋内出血	2 (0.7%)	0.8			2 (0.7%)	0.9%			3 (1.0%)	1.0%
致死的出血	0				0				0	

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.2.6.11 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.6.11 から引用
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
KM%は 36 カ月時点の値として算出
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。これら各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
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

B.3.2.3.4.5　　無作為割付けから冠動脈ステント血栓症までの期間

無作為割付けから冠動脈ステント血栓症までの期間を表 29に要約する。

チカグレロル投与群における冠動脈ステント血栓症の発症率はプラセボ群と比較して数値的に低い結果であった（90 mg 群：RRR 36%、HR 0.64〔95%CI 0.41～1.00〕、p=0.0499、60 mg 群：RRR 18%、HR 0.82〔95%CI 0.54～1.23〕、p=0.3328）。

表 29　　その他の有効性評価項目（冠動脈ステント血栓症）（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%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95%CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
冠動脈ステント留置歴あり又は治験期間中に留置した患者	5651				5695				5661	
冠動脈ステント血栓症	32 (0.6%)	0.6%	0.64 (0.41, 1.00)	0.0499	41 (0.7%)	0.8%	0.82 (0.54, 1.23)	0.3328	50 (0.9%)	0.9%
日本人集団	**302 例**				**301 例**				**300 例**	
冠動脈ステント挿入歴あり又は治験期間中に挿入した患者	292				287				291	
冠動脈ステント血栓症	0	0%			1 (0.3%)	0.4%			1 (0.3%)	0.3%

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.2.6.6 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.6.6 から引用
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
KM%は 36 カ月時点の値として算出
無作為割付け前に留置したステントに起因する血栓症を発症した被験者は、無作為割付けから発症までの期間とし、無作為割付け後に留置したステントに起因した血栓症を発症した被験者は、ステント留置から発症までの期間とした。ステントを複数留置している被験者で特定のステントに起因しない血栓症が発症した場合は直近のステント留置からの期間とした
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier

B.3.2.4 改変治験薬を投与した被験者における有効性

PEGASUS 試験では、投与中に急性冠症候群の発生などで PCI を施行し、2 剤併用抗血小板療法が必要となった場合に、改変治験薬として盲検を保ったまま 2 剤併用抗血小板療法に移行できるデザインを用いた（B.1.3.2.6項参照）。改変治験薬に移行した割合は、チカグレロル 90 mg 群 3.3%（234 例）、60 mg 群 4.3%（249 例）、及びプラセボ群 4.3%（303 例）であった（表 20）。日本人患者では、改変治験薬に移行した割合はチカグレロル 90 mg 群 3.3%（10 例）、60 mg 群 3.0%（9 例）、及びプラセボ群 2.3%（7 例）であった（表 20）。このうち改変治験薬の移行後に主要複合エンドポイントを発生した被験者はなかった（PEGASUS 試験 日本人集団解析報告書表 11.3.11.5 及び表 11.3.11.6 参照）。

B.3.3 部分集団における結果の比較

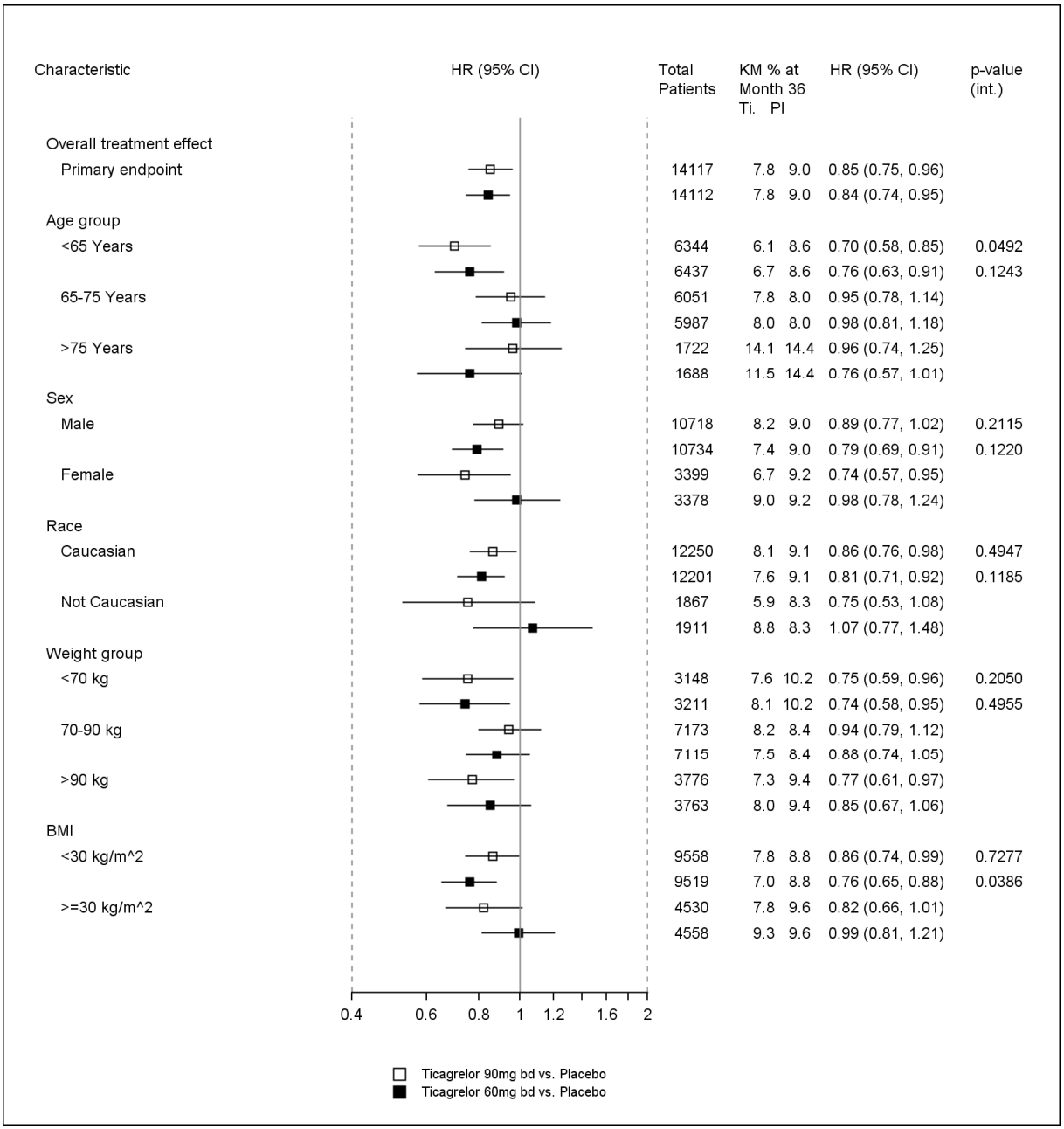
事前に規定した各部分集団における主要複合エンドポイントのハザード比及び 95%信頼区間を図 14に要約した。

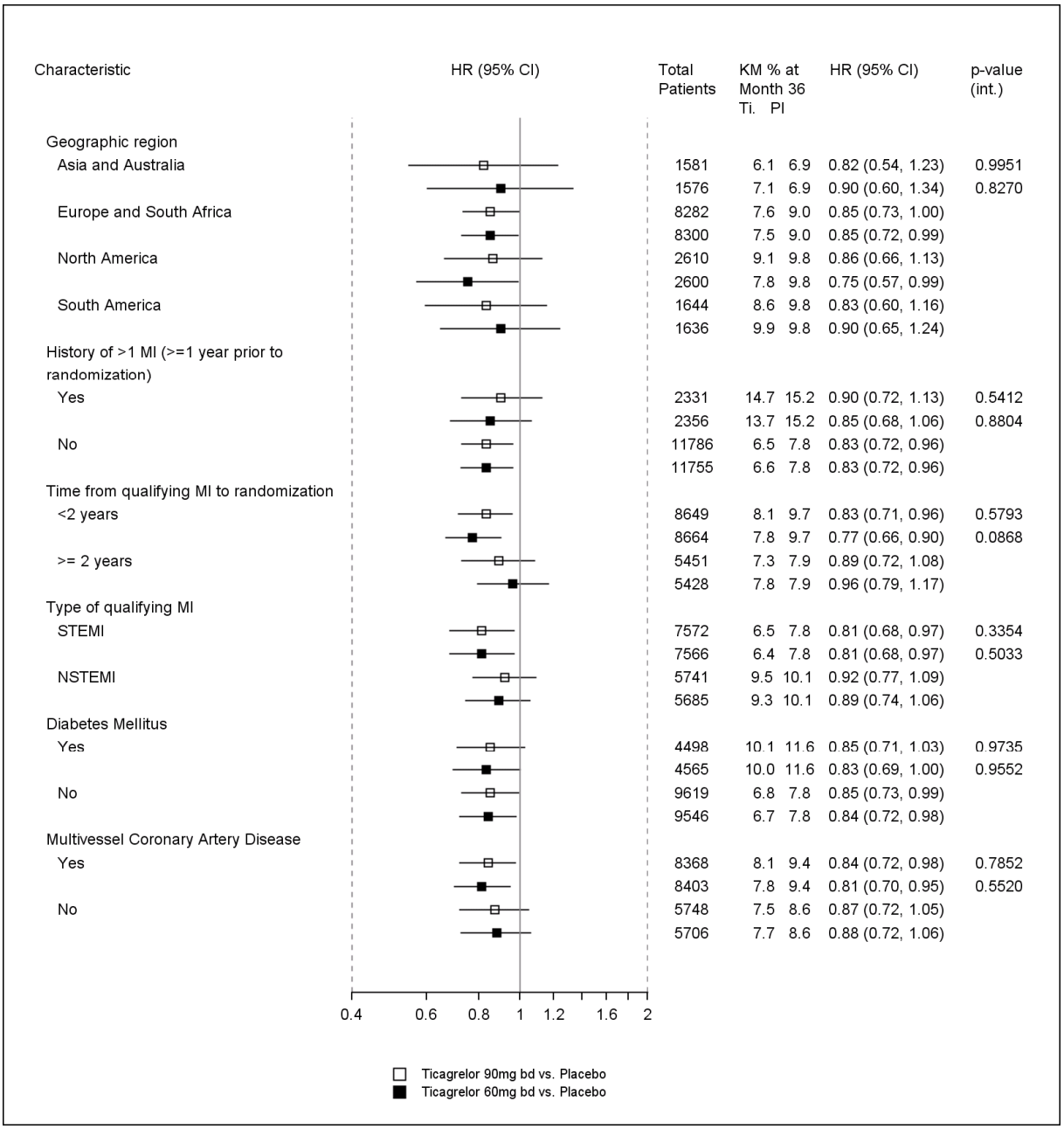
全集団の解析において、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群の主要複合エンドポイントの発生率は、プラセボ群と比較して有意に減少することが示された（表 21）。事前に規定したほとんどの部分集団においても全集団での結果と一貫していた。

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。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かったことから、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、様々な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かったことから、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（表 21）。その他の副次的評価項目及び探索的評価項目においても全集団の結果と同様の傾向であった。


Characteristic
HR (95% CI)
Total Patients
KM % at Month 36 Ti. PI
HR (95% CI)
p-value (int.)
Overall treatment effect
Primary endpoint
14117 7.8 9.0 0.85 (0.75, 0.96)
14112 7.8 9.0 0.84 (0.74, 0.95)
Age group
<65 Years
6344 6.1 8.6 0.70 (0.58, 0.85) 0.0492
6437 6.7 8.6 0.76 (0.63, 0.91) 0.1243
65-75 Years
6051 7.8 8.0 0.95 (0.78, 1.14)
5987 8.0 8.0 0.98 (0.81, 1.18)
>75 Years
1722 14.1 14.4 0.96 (0.74, 1.25)
1688 11.5 14.4 0.76 (0.57, 1.01)
Sex
Male
10718 8.2 9.0 0.89 (0.77, 1.02) 0.2115
10734 7.4 9.0 0.79 (0.69, 0.91) 0.1220
Female
3399 6.7 9.2 0.74 (0.57, 0.95)
3378 9.0 9.2 0.98 (0.78, 1.24)
Race
Caucasian
12250 8.1 9.1 0.86 (0.76, 0.98) 0.4947
12201 7.6 9.1 0.81 (0.71, 0.92) 0.1185
Not Caucasian
1867 5.9 8.3 0.75 (0.53, 1.08)
1911 8.8 8.3 1.07 (0.77, 1.48)
Weight group
<70 kg
3148 7.6 10.2 0.75 (0.59, 0.96) 0.2050
3211 8.1 10.2 0.74 (0.58, 0.95) 0.4955
70-90 kg
7173 8.2 8.4 0.94 (0.79, 1.12)
7115 7.5 8.4 0.88 (0.74, 1.05)
>90 kg
3776 7.3 9.4 0.77 (0.61, 0.97)
3763 8.0 9.4 0.85 (0.67, 1.06)
BMI
<30 kg/m^2
9558 7.8 8.8 0.86 (0.74, 0.99) 0.7277
9519 7.0 8.8 0.76 (0.65, 0.88) 0.0386
>=30 kg/m^2
4530 7.8 9.6 0.82 (0.66, 1.01)
4558 9.3 9.6 0.99 (0.81, 1.21)
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.6
2
Ticagrelor 90mg bd vs. Placebo
Ticagrelor 60mg bd vs. Placebo


Characteristic
HR (95% CI)
Total Patients
KM % at Month 36 Ti. Pl
HR (95% CI)
p-value (int.)
Geographic region
Asia and Australia
1581 6.1 6.9 0.82 (0.54, 1.23) 0.9951
1576 7.1 6.9 0.90 (0.60, 1.34) 0.8270
Europe and South Africa
8282 7.6 9.0 0.85 (0.73, 1.00)
8300 7.5 9.0 0.85 (0.72, 0.99)
North America
2610 9.1 9.8 0.86 (0.66, 1.13)
2600 7.8 9.8 0.75 (0.57, 0.99)
South America
1644 8.6 9.8 0.83 (0.60, 1.16)
1636 9.9 9.8 0.90 (0.65, 1.24)
History of >1 MI (>=1 year prior to randomization)
Yes
2331 14.7 15.2 0.90 (0.72, 1.13) 0.5412
2356 13.7 15.2 0.85 (0.68, 1.06) 0.8804
No
11786 6.5 7.8 0.83 (0.72, 0.96)
11755 6.6 7.8 0.83 (0.72, 0.96)
Time from qualifying MI to randomization
<2 years
8649 8.1 9.7 0.83 (0.71, 0.96) 0.5793
8664 7.8 9.7 0.77 (0.66, 0.90) 0.0868
>= 2 years
5451 7.3 7.9 0.89 (0.72, 1.08)
5428 7.8 7.9 0.96 (0.79, 1.17)
Type of qualifying MI
STEMI
7572 6.5 7.8 0.81 (0.68, 0.97) 0.3354
7566 6.4 7.8 0.81 (0.68, 0.97) 0.5033
NSTEMI
5741 9.5 10.1 0.92 (0.77, 1.09)
5685 9.3 10.1 0.89 (0.74, 1.06)
Diabetes Mellitus
Yes
4498 10.1 11.6 0.85 (0.71, 1.03) 0.9735
4565 10.0 11.6 0.83 (0.69, 1.00) 0.9552
No
9619 6.8 7.8 0.85 (0.73, 0.99)
9546 6.7 7.8 0.84 (0.72, 0.98)
Multivessel Coronary Artery Disease
Yes
8368 8.1 9.4 0.84 (0.72, 0.98) 0.7852
8403 7.8 9.4 0.81 (0.70, 0.95) 0.5520
No
5748 7.5 8.6 0.87 (0.72, 1.05)
5706 7.7 8.6 0.88 (0.72, 1.06)
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.6
2
Ticagrelor 90mg bd vs. Placebo
Ticagrelor 60mg bd vs. Placebo

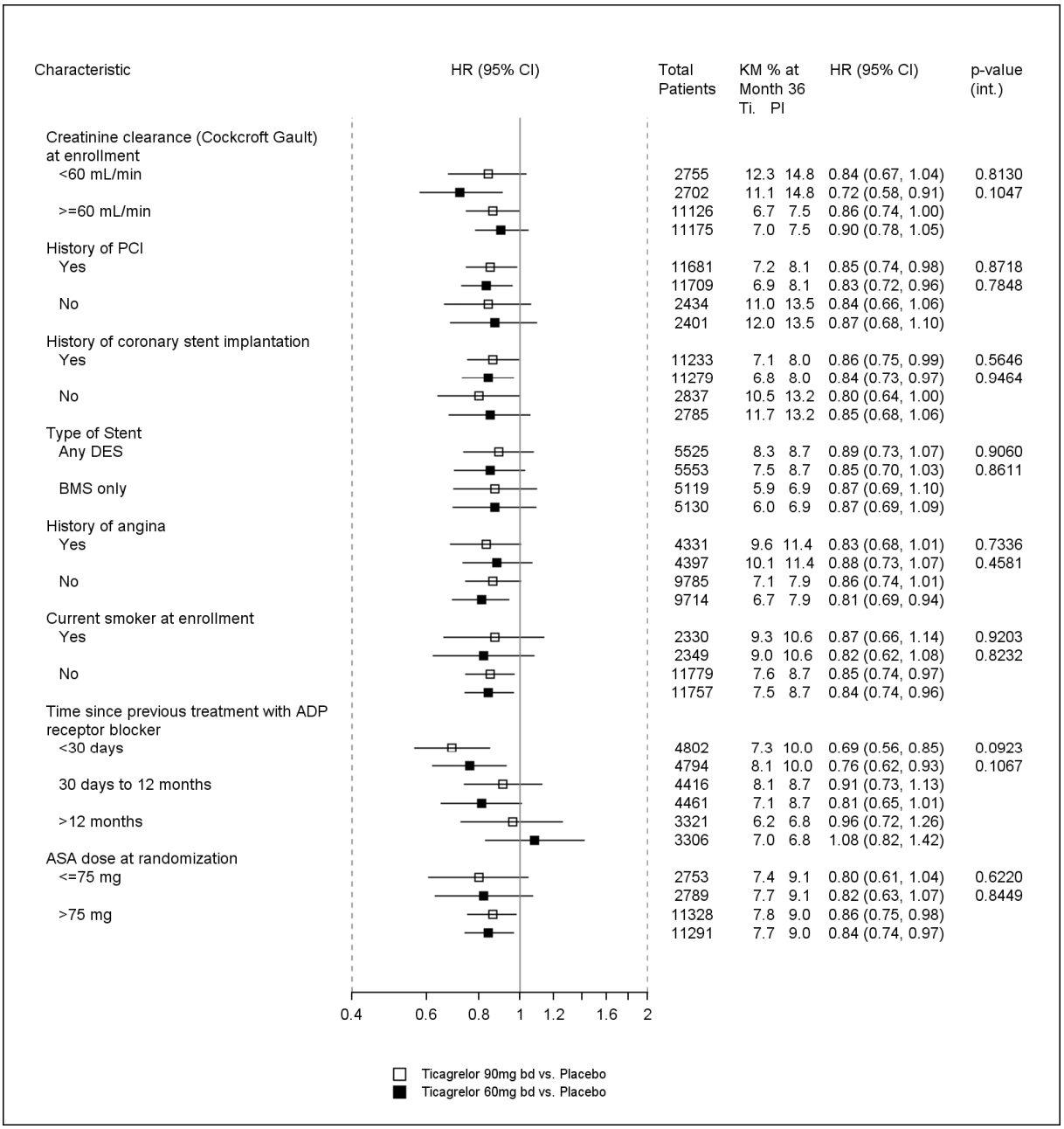


図 14　主要有効性エンドポイントのサブグループ解析（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

試験 D5132C00001 治験総括報告書 図 11.2.7 から引用
ADP：アデノシン二リン酸、ASA：アスピリン、bd：1 日 2 回、BMI：Body mass index、BMS：ベアメタルステント、CI：信頼区間、DES：薬剤溶出性ステント、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier、MI：心筋梗塞、NSTEMI：非 ST 上昇型心筋梗塞、PCI：経皮的冠動脈インターベンション、Pl：プラセボ、STEMI：ST 上昇型心筋梗塞、Ti：チカグレロル

B.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の評価

チカグレロルは海外において急性冠症候群患者の心血管性イベント抑制を目的として 90 mg を 1 日 2 回 12 カ月間投与する用法・用量が承認されている。陳旧性心筋梗塞患者に対しては、PEGASUS 試験の結果から、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回が推奨用法・用量と考えられた。その根拠は臨床に関する概括評価 2.5.6 項に詳述する。

B.4.1 母集団薬物動態解析に基づく推奨用法・用量

急性冠症候群の適応症で用いたチカグレロルの臨床薬理データは、陳旧性心筋梗塞の適応症においても使用することができると考えている。

PEGASUS 試験では部分集団において母集団薬物動態解析を実施した。投与 4、8 及び 12 カ月におけるチカグレロル及び活性を保持する代謝物である AR-C124910XX の全身曝露量を評価するために、米国、ドイツ、チェコ共和国、ポーランド、ハンガリー、カナダ及び日本から PEGASUS 試験に参加した全患者の約 3 分の 1 にあたる 4426 例（薬物動態解析対象集団）から血漿を採取し、それぞれ 11348 点及び 11283 点のチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度が得られた。母集団薬物動態解析対象患者の患者背景は全集団と類似しており、年齢の中央値は 64 歳で、75 歳を超える患者の割合は 11%であった。また母集団薬物動態解析対象患者の大部分（84%）が白人で、体重の中央値は 83 kg、男性の割合は 79%であった。薬物動態解析対象集団のアジア人はほぼ全員が日本人であった（93%）。本解析の目的は、PEGASUS 試験の薬物動態解析対象集団におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を解明し、薬物動態に明確な差がみられるサブグループが存在するかを評価することである（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.4 項参照）。また、PEGASUS 全体集団を対象に、母集団薬物動態モデルから予測されるチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量と有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）、安全性の主要評価項目（TIMI の定義による Major bleeding）の曝露量－作用関係を視覚的に探索する（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.4 項参照）。本解析の詳細は、別の報告書に記載する（PEGASUS 試験母集団薬物動態解析報告書参照）。

簡潔に言うと、PEGASUS 薬物動態解析対象集団におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の薬物動態は、急性冠症候群を適応症とするチカグレロルの申請時と概ね同様であった。チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態はほぼ用量依存性を示し、血漿検体を採取した期間にわたって薬物動態に時間依存性は認められなかった。

チカグレロル及び AR-C124910XX の母集団薬物動態解析を行い、人種／民族（アジア人、黒人、日本人及びヒスパニック系／ラテン系）、年齢（65～75 歳／>75 歳）、性別、体重及び喫煙について影響因子（共変量）の検討を行った。5 つの共変量（日本人、性別、年齢、体重及び喫煙）で統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。これらの共変量は有意であることが確認されたが、薬物動態への影響の大きさは軽微～中等度であると予想され、薬物動態の個体間変動の大部分は患者背景等によって説明することができなかった。これらの所見は、急性冠症候群を適応症とした申請時にみられた所見と概ね一致しており、これらのサブグループに対する推奨用量・用法を変更する必要はない。

曝露量－作用関係の視覚的な探索からは、チカグレロル投与例において、チカグレロル及び AR-C124910XX と有効性の主要評価項目イベントの間に明らかな曝露量－作用関係はみられず、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（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.4 項）。

チカグレロル及び AR-C124910XX と安全性の主要評価項目の間の曝露量－作用関係の所見については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.4 項及び臨床的安全性 2.7.4 を参照のこと。

B.4.2 部分集団の有効性に基づく推奨用量

各部分集団において一貫した有効性がみられたことから、部分集団に対する個別の推奨用量は必要ないと考えた（B.3.3項参照）。

B.5 効果の持続、耐薬性

B.5.1 臨床試験の投与期間中における有効性の持続

主要評価項目である複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の発生を時期別（1～360 日、361 日以降）にみた場合のハザード比を表 30に示す。

チカグレロル投与群における複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の発生率の推移を示した KM 図は、無作為割付け後最長 47 カ月にわたって一貫してプラセボとの差が維持される結果であった（図 12）。また、複合エンドポイントの発生を時期別（1～360 日、361 日以降）にみた場合の RRR は、90 mg 群で 13%及び 16%、60 mg 群で 17%及び 16%と、361 日以降も効果の減弱はみられなかった（表 30）。

PEGASUS 試験において長期間の一貫した効果が示されたことから、投与が長期間となる心筋梗塞の既往歴を有するアテローム血栓性イベントの発症リスクの高い患者に対する血栓性イベント抑制治療において、チカグレロルは有効な治療の選択肢になると考えられた。

表 30　　主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の時期別の解析（PEGASUS 試験：最大解析対象集団）

		全集団 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	日本人集団 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
1～360 日	例数	7050	7045	7067	302	301	300
	イベント発生例数	198 (2.8%)	189 (2.7%)	227 (3.2%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	4 (1.3%)
	12 カ月時点での KM%	2.8%	2.7%	3.2%	1.0%	2.0%	1.3%
	HR (95%CI)	0.87 (0.72, 1.06)	0.83 (0.69, 1.01)				
361 日以降	例数 [a]	6768	6783	6760	296	291	293
	イベント発生例数	295 (4.4%)	298 (4.4%)	351 (5.2%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	7 (2.4%)
	24 カ月時点での KM% [b]	2.4%	2.7%	3.0%	0.4%	0.3%	1.5%
	36 カ月時点での KM% [c]	5.2%	5.2%	6.0%	1.5%	1.3%	3.1%
	HR (95%CI)	0.84 (0.72, 0.98)	0.84 (0.72, 0.98)				

試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.2.4.5 及び日本人集団解析報告書 表 11.2.4.5 から引用
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
a　361 日以降の対象症例は 1～360 日の期間にイベントが発生しなかった被験者とした
b　361～720 日の期間における累積発生率
c　721～1080 日の期間における累積発生率
CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier

2.7.4　臨床的安全性

ブリリンタ®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 13
2.7.4.1 医薬品への曝露 16
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 16
2.7.4.1.1.1 安全性評価データを構成する臨床試験の概略 30
2.7.4.1.1.1.1 安全性評価戦略 31
2.7.4.1.1.2 薬効群共通の作用 33
2.7.4.1.1.3 重大な非臨床所見 33
2.7.4.1.1.4 安全性評価項目の収集及び評価方法 35
2.7.4.1.1.4.1 データの取り扱い及び統計解析方法 35
2.7.4.1.1.4.2 出血 36
2.7.4.1.1.4.3 有害事象 39
2.7.4.1.1.4.4 臨床検査値 41
2.7.4.1.1.4.5 バイタルサイン 41
2.7.4.1.1.4.6 ホルター心電図 42
2.7.4.1.1.4.7 呼吸機能 43
2.7.4.1.1.4.8 その他の重要な安全性評価 44
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況及び人口統計学的特性 44
2.7.4.1.2.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験 （PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 44
2.7.4.1.2.2 陳旧性心筋梗塞における Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 50
2.7.4.1.2.3 第Ⅱ相試験 59
2.7.4.1.2.3.1 アジア共同第Ⅱ相試験 59
2.7.4.1.2.3.2 海外第Ⅱ相試験 59
2.7.4.1.2.4 第Ⅰ相試験 59
2.7.4.2 有害事象 60
2.7.4.2.1 出血 60
2.7.4.2.1.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験 （PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 60
2.7.4.2.1.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 74
2.7.4.2.1.3 第Ⅱ相試験 100
2.7.4.2.1.3.1 アジア共同第Ⅱ相試験 100
2.7.4.2.1.3.2 海外第Ⅱ相試験 101
2.7.4.2.1.4 第Ⅰ相試験 102
2.7.4.2.1.5 チカグレロル投与時の出血の要約及び結論 102
2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象 104

2.7.4.2.2.1　急性冠症候群における第Ⅲ相試験　（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験 105
2.7.4.2.2.1.1　PLATO 試験 105
2.7.4.2.2.1.2　アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団 109
2.7.4.2.2.2　陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 114
2.7.4.2.2.3　第Ⅱ相試験 126
2.7.4.2.2.3.1　アジア共同第Ⅱ相試験 126
2.7.4.2.2.3.2　海外第Ⅱ相試験 127
2.7.4.2.2.4　第Ⅰ相試験 128
2.7.4.2.3　死亡 128
2.7.4.2.3.1　急性冠症候群における第Ⅲ相試験　（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 128
2.7.4.2.3.2　陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 130
2.7.4.2.3.2.1　治療期間中の死亡 130
2.7.4.2.3.2.2　「治療期間中及び治療期間後」の死亡 133
2.7.4.2.3.2.3　中央判定された死亡の分類 133
2.7.4.2.3.3　第Ⅱ相試験 137
2.7.4.2.3.4　第Ⅰ相試験 137
2.7.4.2.4　その他の重篤な有害事象 137
2.7.4.2.4.1　急性冠症候群における第Ⅲ相試験　（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 137
2.7.4.2.4.1.1　PLATO 試験 137
2.7.4.2.4.1.2　アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団 139
2.7.4.2.4.2　陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 141
2.7.4.2.4.3　第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験 146
2.7.4.2.5　中止に至った有害事象 148
2.7.4.2.5.1　急性冠症候群における第Ⅲ相試験　（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 148
2.7.4.2.5.1.1　PLATO 試験 148
2.7.4.2.5.1.2　アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団 148
2.7.4.2.5.2　陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 148
2.7.4.2.5.3　第Ⅱ相試験 157
2.7.4.2.5.4　第Ⅰ相試験 158
2.7.4.2.6　注目すべき有害事象 158
2.7.4.2.6.1　呼吸困難 158
2.7.4.2.6.2　不整脈 176
2.7.4.2.6.3　腎機能 194
2.7.4.2.6.4　高尿酸血症及び痛風 217
2.7.4.2.6.5　肝機能 226
2.7.4.2.6.6　新生物 239
2.7.4.2.6.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 250
2.7.4.2.7　個別有害事象の文章による説明 250
2.7.4.3　臨床検査値の評価 251

2.7.4.3.1 血液学的検査 251
2.7.4.3.1.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験 （PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 251
2.7.4.3.1.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 252
2.7.4.3.1.3 第Ⅱ相試験 252
2.7.4.3.1.4 第Ⅰ相試験 252
2.7.4.3.2 血液生化学検査 253
2.7.4.3.2.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験 （PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 253
2.7.4.3.2.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 254
2.7.4.3.2.3 第Ⅱ相試験 254
2.7.4.3.2.4 第Ⅰ相試験 254
2.7.4.3.3 尿検査 255
2.7.4.3.3.1 第Ⅲ相試験（PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験、PEGASUS 試験） 255
2.7.4.3.3.2 第Ⅱ相試験 255
2.7.4.3.3.3 第Ⅰ相試験 255
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 255
2.7.4.4.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験 （PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 255
2.7.4.4.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 256
2.7.4.4.3 第Ⅱ相試験 256
2.7.4.4.4 第Ⅰ相試験 257
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 257
2.7.4.5.1 内因性要因 257
2.7.4.5.1.1 出血に関する探索的サブグループ解析 258
2.7.4.5.1.1.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験 （PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験） 258
2.7.4.5.1.1.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 258
2.7.4.5.1.2 非出血性有害事象プロファイルにおける内因性要因の影響 263
2.7.4.5.1.2.1 年齢 263
2.7.4.5.1.2.2 性別 265
2.7.4.5.1.2.3 人種 267
2.7.4.5.1.2.4 腎障害 268
2.7.4.5.1.2.5 肝障害 268
2.7.4.5.1.2.6 糖尿病 268
2.7.4.5.1.2.7 BMI 269
2.7.4.5.1.2.8 内因性要因に関する結論 270
2.7.4.5.2 外因性要因 270
2.7.4.5.2.1 喫煙習慣 270
2.7.4.5.2.1.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験） 270
2.7.4.5.2.1.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 270

2.7.4.5.2.1.3 第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験 270
2.7.4.5.2.2 食事 271
2.7.4.5.2.2.1 第Ⅰ相試験 271
2.7.4.5.2.3 併用薬 271
2.7.4.5.2.3.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験） 271
2.7.4.5.2.3.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験） 272
2.7.4.5.3 薬物相互作用 272
2.7.4.5.3.1 CYP3A 阻害剤 272
2.7.4.5.3.2 CYP3A 誘導薬 273
2.7.4.5.3.3 チカグレロルが他剤（CYP3A 基質）に及ぼす影響 273
2.7.4.5.3.4 CYP2C9 基質 275
2.7.4.5.3.5 CYP2D6 基質 275
2.7.4.5.3.6 P-糖蛋白質との相互作用 275
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 275
2.7.4.5.5 過量投与 276
2.7.4.5.6 薬物乱用 277
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 277
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 277
2.7.4.6 市販後データ 278
2.7.4.6.1 海外市販後データ 278

表目次

表 1 臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧 17
表 2 人口統計学的及び他の基準値の特性（PLATO 試験：全安全性解析対象集団及び侵襲的治療予定例の最大解析対象集団） 46
表 3 人口統計学的及び他の基準値の特性（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団） 48
表 4 投与期間（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団） 52
表 5 投与期間別の曝露状況（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団） 52
表 6 人口統計学的特性（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団） 53
表 7 他の基準値の特性（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団） 54
表 8 投与期間（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団） 55
表 9 投与期間別の曝露状況（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団） 56
表 10 人口統計学的特性（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団） 57
表 11 他の基準値の特性（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団） 57
表 12 PLATO 試験の定義による Major bleeding 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） 61

表 13　PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」（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）.....63
表 14　PLATO 試験の定義による Major bleeding の臨床状況別要約（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）.....68
表 15　PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の臨床状況別要約（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）.....69
表 16　PLATO 試験の定義（ICAC 又は CEC 判定）による致死的又は生命を脅かす Major bleeding の頭蓋内外別発現の要約 （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）.....71
表 17　Minimal bleeding（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団におけるいずれかの投与群で 2%以上）の基本語別の要約（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）.....73
表 18　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）.....78
表 19　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）.....79
表 20　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 21　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 22　治療期間中の致死的な出血の部位別及び臨床状況別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....87
表 23　治療期間中の頭蓋内出血の発現状況（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団）.....90
表 24　治療期間中に有害事象として報告された出血のカテゴリー別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....92
表 25　治療期間中に有害事象として報告された出血で発現率が高かったものの器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....93
表 26　治験薬の投与中止に至った出血で発現率が高かったものの器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....98
表 27　投与期間及び追跡期間中に発現した出血の有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00065：日本人安全性解析対象集団）.....100
表 28　無作為割付け治療期間における出血の有害事象の概要（海外第Ⅱ相試験統合）.....101

表 29　治療期間中の出血を含む有害事象のカテゴリー別要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……105
表 30　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……106
表 31　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……108
表 32　治療期間中の出血を含む有害事象のカテゴリー別要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）……109
表 33　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）……110
表 34　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）……112
表 35　治療期間中の出血を含む有害事象のカテゴリー別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……116
表 36　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 2%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……118
表 37　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……121
表 38　投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00065：日本人安全性解析対象集団）……126
表 39　無作為割付け治療期間中の全有害事象（出血を含む）の概要（海外第Ⅱ相試験統合）……127
表 40　死亡例の要約（PLATO 試験：全解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人全解析対象集団）……128
表 41　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.05%超）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……131
表 42　中央判定に基づく死亡の分類（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……134
表 43　中央判定された感染症による死亡、及び治験責任医師により報告された感染症および寄生虫症（器官別大分類）の有害事象による死亡（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……136
表 44　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 2%以上）及び基本語別（同 0.5%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……137

表 45　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.5%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）……138
表 46　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）……140
表 47　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）……140
表 48　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……142
表 49　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……144
表 50　無作為割付け治療期間中に 2 例以上に認められた重篤な有害事象（出血を含む）の基本語別要約（海外第Ⅱ相試験統合）……146
表 51　治療期間中の中止に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……150
表 52　治療期間中の中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……152
表 53　治療期間中の中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.05%超）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……155
表 54　無作為割付け治療期間中に 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別の要約（海外第Ⅱ相試験統合）……157
表 55　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象（基本語別）（PLATO 試験：全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）……159
表 56　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象（基本語別）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……162
表 57　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……162
表 58　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の発現時期（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……165

表 59　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の持続時間（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……167
表 60　喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別にみた治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）……170
表 61　喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別にみた治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）……171
表 62　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（PLATO 試験：全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）……178
表 63　来院 1 及び来院 2 の両方でホルター心電図測定を実施した患者における徐脈性不整脈の要約（PLATO 試験：ホルター心電図解析対象集団）……180
表 64　来院 1 及び来院 2 の両方でホルター心電図測定を実施した患者における徐脈性不整脈の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：ホルター心電図解析対象集団）……181
表 65　3 秒以上の R-R 間隔延長の発現と同日に発現した徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：ホルター心電図解析対象集団）……182
表 66　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象の基本語別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……185
表 67　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……186
表 68　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象のカテゴリー別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）……189
表 69　ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能（PLATO 試験：全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）……195
表 70　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）……197
表 71　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）……198
表 72　治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの最大変化量（PLATO 試験：臨床検査値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）……199
表 73　治療期間中の腎臓関連の有害事象の概要（PLATO 試験：全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）……200
表 74　治療期間中の腎臓関連の有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：全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）……201

表 75　治療期間中の腎臓関連の重篤な有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：全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）.....203
表 76　ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....205
表 77　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....206
表 78　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）.....207
表 79　治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの最大変化量、及び eGFR のベースラインから最低値までの最大変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....210
表 80　治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....212
表 81　治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象の基本語別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....214
表 82　治療期間中の尿酸に関連する可能性がある有害事象の概要（PLATO 試験：全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）.....218
表 83　治療期間中の尿酸に関連する可能性がある関連の有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：全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）.....219
表 84　経時的な平均血清尿酸値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....220
表 85　経時的な平均血清尿酸値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）.....221
表 86　治療期間中に認められた痛風又は尿酸に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....223
表 87　治療期間中に認められた痛風又は尿酸に関連する有害事象の基本語別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....224
表 88　治療期間中の肝臓関連の有害事象の概要（PLATO 試験：全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）.....227
表 89　肝臓関連の有害事象の基本語要約（PLATO 試験：全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）.....228
表 90　肝機能検査値異常の発現例数及び割合（PLATO 試験：臨床検査値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）.....230
表 91　肝機能検査値異常の肝障害の種類別要約（PLATO 試験：臨床検査値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）.....232

表 92　治療期間中に認められた肝臓関連の有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....234
表 93　治療期間中に認められた肝臓関連の有害事象の基本語別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....236
表 94　SMQ の「悪性および詳細不明の腫瘍」に該当する悪性腫瘍の有害事象の高位グループ語別要約（治療期間中及び治療期間後）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団）.....242
表 95　中央判定された「悪性および詳細不明の腫瘍」（SMQ）の悪性腫瘍による死亡、及び治験責任医師により報告された悪性腫瘍の有害事象による死亡（治療期間中及び治療期間後）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団）.....244
表 96　中央判定により非心血管性の死亡で悪性腫瘍に分類されたもの（治療期間中及び治療期間後）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団）.....247
表 97　治療期間中にチカグレロル群で認められた出血を除いて発現率が高かった有害事象（上位 5 事象）の基本語別、性別要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）.....265
表 98　治療期間中にチカグレロル群で認められた出血を除いて発現率が高かった有害事象（いずれかのサブグループで 10%以上）の基本語別、性別要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）.....266
表 99　チカグレロルの市販後使用経験における有害事象報告数の概要（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）.....278
表 100　チカグレロルの市販後使用経験における有害事象の器官別大分類の報告数（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在：MedDRA ver.17.1）.....279
表 101　チカグレロルの市販後使用経験における個々の有害事象の基本語別の報告数（上位 10 事象、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在：MedDRA ver.17.1）.....280

図目次

図 1　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 HR 対数変換値及び 95%CI（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）.....62
図 2　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、「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の HR 対数変換値及び 95%CI（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）.....64
図 3　治験薬最終投与から CABG までの日数別の CABG に関連する PLATO 試験の定義（ICAC 判定）による致死的又は生命を脅かす Major bleeding（PLATO 試験：全安全性解析対象集団）.....66

図 4　TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....83
図 5　TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....84
図 6　PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）.....85
図 7　TIMI の定義による Major bleeding の国別 HR 対数変換値及び 95%CI（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....86
図 8　TIMI の定義による Major bleeding の発現率のサブグループ解析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....262

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
ADP	アデノシン二リン酸；Adenosine diphosphate
ALP	アルカリホスファターゼ；Alkaline phosphatase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（SGPT）；Alanine aminotransferase (also known as SGPT)
ANCOVA	共分散分析；Analysis of covariance
AR-C124910XX	チカグレロルの活性を保持する代謝物
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Aspartate aminotransferase
BMI	Body mass index
CABG	冠動脈バイパス術；Coronary artery bypass grafting
CEC	クリニカルエンドポイント評価委員会；Clinical Endpoints Committee
CI	信頼区間；Confidence interval
CSED	全被験者の治験期間が 12 カ月以上、かつ主要評価イベントが目標の 1360 以上に達する日；Common Study End Date
CTD	Common technical document
CURE 試験	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events trial
CYP3A	チトクローム P450 3A；Cytochrome P450 3A
CYP3A4	チトクローム P450 3A4；Cytochrome P450 3A4
CYP3A5	チトクローム P450 3A5；Cytochrome P450 3A5
CYP2C9	チトクローム P450 2C9；Cytochrome P450 2C9
CYP2D6	チトクローム P450 2D6；Cytochrome P450 2D6
DISPERSE 試験	アストラゼネカ社による試験 D5130C00008 アテローム性動脈硬化症患者を対象にチカグレロルとアセチルサリチル酸（ASA；アスピリン）を併用投与したときの薬力学的作用及び薬物動態をクロピドグレルと ASA の併用投与と比較検討する 28 日間無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間用量設定試験
DISPERSE2 試験	アストラゼネカ社による試験 D5130C00002 非 ST 上昇型急性冠症候群患者を対象にチカグレロルと ASA を併用投与とクロピドグレルと ASA の併用投与と比較検討する二重盲検ダブルダミー並行群間無作為化用量確認フィージビリティ試験－DISPERSE2-TIMI 33
ECG	心電図；Electrocardiogram
eCRF	電子症例報告書；Electronic case report form
eGFR	推定糸球体濾過率；Estimated glomerular filtration rate
ENT-1	受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター1；Equilibrative nucleoside transporter-1
[redacted]	[redacted]
FEV_1	1 秒量；Forced expiratory volume in 1 second
FVC	努力肺活量；Forced vital capacity
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries Trial
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	高比重リポ蛋白コレステロール；High density lipoprotein cholesterol

略語及び専門用語	用語の説明
HR	ハザード比；Hazard ratio
ICAC	独立中央判定委員会；Independent Central Adjudication Committee
IPA	血小板凝集阻害率（能）；Inhibition of platelet aggregation
ISTH	国際血栓止血学学会；International Society of Thrombosis and Hemostasis
KM	Kaplan-Meier
LDL-C	低比重リポ蛋白コレステロール；Low density lipoprotein cholesterol
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA™	ICH 国際医薬用語集；Medical Dictionary for Regulatory Activities
od	1 日 1 回；Once daily
OFFSET 試験	アストラゼネカ社による試験 D5130C00048 安定期の冠動脈疾患患者を対象に ASA を基礎療法として AZD6140 の抗血小板作用の発現及び消失をクロピドグレル及びプラセボと比較する多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験（詳細な呼吸機能評価を含む）
PCI	経皮的冠動脈形成術；Percutaneous coronary intervention
PEGASUS 試験	アストラゼネカ社による試験 D5132C00001 心筋梗塞の既往歴がある患者を対象に、アスピリン治療下における AZD6140 による血栓イベント発現の予防効果をプラセボと比較する国際共同二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
Pgp	P-糖蛋白質
PLATO 試験	アストラゼネカ社による試験 D5130C05262 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心血管性イベント予防効果をクロピドグレルと比較する無作為化、二重盲検、並行群間比較第 III 相有効性及び安全性試験 [PLATO – A Study of PLATelet inhibition and Patient Outcomes.]
RESPOND 試験	アストラゼネカ社による試験 D5130C00030 クロピドグレル非反応例及び反応例の安定期にある冠動脈疾患患者を対象に AZD6140 の抗血小板作用をクロピドグレルと比較する無作為化二重盲検クロスオーバー試験
R-R	ECG 上の R 波から R 波までの間隔；Interval from R-wave to R-wave on ECG
SD	標準偏差；Standard deviation
SMQ	MedDRA 標準検索式；Standardised MedDRA queries
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction – 心臓病臨床試験グループ
TRITON-TIMI 38 試験	プラスグレルによる血小板阻害を最適化することによる治療転帰の改善を検討する試験 – TIMI 38 試験（Wiviott et al 2007）
ULN	基準値上限；Upper limit of normal
アジア共同第Ⅱ相試験	アストラゼネカ社による試験 D5130C00065 安定期の冠動脈疾患を有する日本人及びアジア人患者を対象に血小板凝集に関して 2 用量の AZD6140 と低用量のアセチルサリチル酸（アスピリン）を併用したときの体内動態及び薬力学を検討する無作為化二重盲検並行群間国際（アジア）多施設共同試験

略語及び専門用語	用語の説明
アジア共同第Ⅲ相試験	アストラゼネカ社による試験 D5130C00027 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（ACS）患者を対象として AZD6140 と低用量のアセチルサリチル酸（アスピリン）を併用した場合の安全性及び有効性をクロピドグレルと低用量アスピリンを併用した場合と比較する国際（アジア）多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間第Ⅲ相試験
冠動脈処置	冠動脈処置には、CABG、PCI、及び冠動脈造影のみを含めた。
QRS 波の欠落（ホルター心電図による検出）	平均 R-R 間隔の 180%以内に QRS 波が検出されない心電図所見（TIMI の定義）
持続性心室性頻脈（ホルター心電図による検出）	30 秒以上持続する毎分 100 回以上の心室性頻脈。単形性と多形性に分類する（TIMI の定義）。
上室性頻脈（ホルター心電図による検出）	100 拍／秒以上の速さで連続 4 拍以上で、ヒス束の上から発生した心拍（心房細動、心房粗動及びその他の上室性頻脈を含む）が認められた心電図所見（TIMI の定義）。
徐脈（ホルター心電図による検出）	45 拍／分以下の速さで連続 4 拍以上が認められた心電図所見（TIMI の定義）。
心血管死	心血管死は、「心血管性の原因による死亡」を示す際に用い、心血管死、脳血管死、及び心血管性以外の原因が明確に確認されていないその他の死亡が含まれる。
心室細動（ホルター心電図による検出）	QRS 波は認められず、不規則で、形及び電位が変化する心電図所見を指す。持続時間は問わない（TIMI の定義）。
心室性頻脈（ホルター心電図による検出）	ヒス束の上から発生した、100 拍／秒以上の速さで連続 4 拍以上の心電図所見。非持続性心室性頻脈、持続性心室性頻脈（単形性及び多形性）及び心室細動を含む（TIMI の定義）。
心房粗動（ホルター心電図による検出）	粗動波を認め、心房が毎分 220～350 回で収縮しており、心室応答は心房収縮よりも少ない上室性頻脈が認められる場合（TIMI の定義）。
その他の上室性頻脈（ホルター心電図による検出）	心房細動及び心房粗動に分類されないその他の上室性頻脈すべての含む心電図所見（TIMI の定義）。
パラメータ	患者又は健康被験者の集団における変数分布の様子を示す数値（通常未知）。
非持続性心室性頻脈（ホルター心電図による検出）	持続時間が 30 秒未満の心室性頻脈（TIMI の定義）。
評価項目	試験目的の解析のために定義された変数（通常、導き出された変数）
R-R 間隔延長（ホルター心電図による検出）	3 秒以上の QRS 波の欠落をもって、R-R 間隔延長の定義とする。機序は次のように分類する。洞房結節の機能不全、遅い心室応答を伴う心房細動、洞調律又は他の上室性調律の高度房室ブロック、その他の機序（TIMI の定義）。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

チカグレロルの安全性については、表 1に示した試験の安全性データに基づいて評価した。

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、日本人及びアジア人の経皮的冠動脈形成術（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実施した第Ⅲ相試験 D5130C00027（アジア共同第Ⅲ相試験）における日本人の安全性データ、及びその PLATO 試験（外国人の非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者を対象として実施した第Ⅲ相試験 D5130C05262）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、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人の安全性解析対象集団と PLATO 試験の全例又は侵襲的治療予定例での安全性解析対象集団の安全性データを視覚的に比較して評価した。

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、アテローム血栓症の発生リスクが高い心筋梗塞既往（1～3 年前）患者を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験 D5132C00001（PEGASUS 試験）における日本人の安全性データ、及びその PEGASUS 試験全体の安全性データとの比較に基づいて評価した。

第Ⅲ相試験による安全性評価を支持するデータとして、安定期の冠動脈疾患を有する日本人及びアジア人患者を対象にチカグレロルの体内動態及び薬力学を検討した第Ⅱ相試験 D5130C00065（アジア共同第Ⅱ相試験）における日本人の安全性データ、及び海外第Ⅱ相 4 試験（試験 D5130C00002：DISPERSE2 試験、D5130C00008：DISPERSE 試験、D5130C00030：RESPOND 試験及び D5130C00048：OFFSET 試験）の安全性統合データを評価した。

第Ⅰ相試験の安全性データは、参考データとして、あるいは対象となる特定の安全性項目（呼吸困難、不整脈等）に応じて評価した。

市販後の安全性データも参考データとして示した（2.7.4.6項を参照）。

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
第Ⅲ相試験								
D5130C00027* (アジア共同第Ⅲ相試験) 5.3.5.1.1	3	日本人・アジア人の急性冠症候群患者における心血管性イベント抑制効果	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	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	チカグレロル： 初回負荷用量 180 mg 90 mg 1 日 2 回投与 プラセボ クロピドグレル： 初回負荷用量 300 mg 75 mg 1 日 1 回投与 プラセボ 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～100 mg	全例 767 例 チカグレロル 387 例 クロピドグレル 380 例 日本人患者 689 例 チカグレロル 349 例 クロピドグレル 340 例	6～12 カ月	2011 年 2 月 ～ 2012 年 7 月
D5130C05262 (PLATO 試験) 5.3.5.1.2	3	急性冠症候群患者における心血管性イベント抑制効果	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	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	チカグレロル： 初回負荷用量 180 mg 90 mg の 1 日 2 回投与 プラセボ クロピドグレル： 初回負荷用量 300 又は 75 mg 75 mg の 1 日 1 回投与 プラセボ 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～100 mg	全例 18421 例 チカグレロル 9235 例 クロピドグレル 9186 例 侵襲的治療予定例 13236 例 チカグレロル 6651 例 クロピドグレル 6585 例	6～12 カ月	2006 年 10 月 ～ 2009 年 2 月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5132C00001* (PEGASUS 試験) 5.3.5.1.4	3	心筋梗塞既往患者における心血管性イベント抑制効果	アテローム血栓症のリスク因子を有する心筋梗塞既往（1～3 年前）患者 男性及び女性	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	チカグレロル： 90 mg の 1 日 2 回投与 60 mg の 1 日 2 回投与 プラセボの 1 日 2 回投与 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～150 mg	全例 20942 例 チカグレロル 90 mg 6988 例 チカグレロル 60 mg 6958 例 プラセボ 6996 例 日本人患者 895 例 チカグレロル 90 mg 299 例 チカグレロル 60 mg 299 例 プラセボ 297 例	12 カ月以上	2010 年 10 月 ～ 2014 年 12 月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
第Ⅱ相試験								
D5130C00065* (アジア共同第Ⅱ相試験) 5.3.3.2.1	2	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における血小板凝集阻害効果	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 男性及び女性	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	チカグレロル： 45 mg 1 日 2 回投与 90 mg 1 日 2 回投与 プラセボ クロピドグレル： 75 mg 1 日 1 回投与 プラセボ 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～100 mg	全例 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 日本人患者 118 例 チカグレロル 45 mg：42 例 チカグレロル 90 mg：36 例 クロピドグレル：40 例	4 週間	2010 年 4 月 ～ 2011 年 3 月
D5130C00002 (DISPERSE2) 5.3.3.2.2	2	急性冠症候群患者における血小板凝集阻害効果	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 男性及び女性	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	チカグレロル： 初回負荷用量 270 mg 90 mg 1 日 2 回投与 180 mg 1 日 2 回投与 プラセボ クロピドグレル： 初回負荷用量 300 mg 75 mg 1 日 1 回投与 プラセボ 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～100 mg	984 例 チカグレロル 90 mg：334 例 チカグレロル 180 mg：323 例 クロピドグレル：327 例	4、8 又は 12 週間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C00008 (DISPERSE) 5.3.3.2.3	2	アテローム性疾患を有する患者における血小板凝集阻害効果	アテローム性疾患が確認された 25～85 歳の男性及び女性患者	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	チカグレロル： 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 クロピドグレル： 75 mg 1 日 1 回投与 プラセボ 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～100 mg	200 例 チカグレロル 50 mg：41 例 チカグレロル 100 mg：39 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	28 日間	20[redacted] 年 [redacted]月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月
D5130C00030 (RESPOND) 5.3.4.2.1	2	クロピドグレル非反応例における血小板凝集阻害効果	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	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	チカグレロル： 初回負荷用量 180 mg 90 mg 1 日 2 回投与 プラセボ クロピドグレル： 初回負荷用量 600 mg 75 mg 1 日 1 回投与 プラセボ 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～100 mg	98 例 非反応例：41 例 反応例：57 例	28 日間	2008 年 5 月 ～ 2009 年 3 月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C00048 (OFFSET 試験) 5.3.4.2.2	2	血小板凝集阻害作用の発現及び消失	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	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： 初回負荷用量 180 mg 90 mg 1 日 2 回投与 プラセボ クロピドグレル： 初回負荷用量 600 mg 75 mg 1 日 1 回投与 プラセボ 基礎療法としてアスピリン 1 日 75～100 mg	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	6 週間	2007 年 10 月 ～ 2009 年 3 月
第 I 相試験								
D5130C00014 5.3.3.3.1	1	年齢及び性別の影響の検討	男性及び女性の高齢及び若年健康被験者	単施設 非無作為化 非盲検 単回投与 並行群間	チカグレロル： 200 mg 即放錠単回投与	40 例 若年男性：10 例 若年女性：10 例 高齢男性：10 例 高齢女性：10 例	単回投与	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted] 年 [redacted]月
D5130C00015 5.3.3.3.2	1	腎障害者	男性及び女性の健康被験者及び重度腎障害者	多施設共同 非無作為化 非盲検 単回投与 並行群間	チカグレロル： 180 mg 単回投与（空腹時）	20 例 健康被験者：10 例 重度腎障害者：10 例	単回投与	2007 年 2 月 ～ 2008 年 9 月
D5130C00016 5.3.3.3.3	1	肝障害者	男性及び女性の健康被験者及び軽度肝障害者	単施設 非無作為化 非盲検 単回投与 並行群間	チカグレロル： 90 mg 単回投与（空腹時）	20 例 健康被験者：10 例 軽度肝障害者：10 例	単回投与	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted]年 [redacted]月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C00017 5.3.3.4.4	1	ミダゾラムとの相互作用 1	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 400 mg 即放錠 1 日 1 回 プラセボ ミダゾラム： 7.5 mg 単回投与（Day 6）	28 例 チカグレロル＋ミダゾラム：28 例 プラセボ＋ミダゾラム：28 例	6 日間 ×2 期	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月
D5130C00019 5.3.1.2.2	1	相対バイオアベイラビリティ	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 非盲検 単回投与 2 期クロスオーバー 群逐次デザイン	チカグレロル： 200 mg の経口製剤 製剤8＊ 単回投与 200 mg の経口製剤 製剤13＊ 単回投与	27 例 製剤 製剤8＊：27 例 製剤 製剤13＊：26 例	単回投与 ×2 期	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月
D5130C00022 5.3.3.4.1	1	ケトコナゾールとの相互作用	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 非盲検 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 90 mg 即放錠単回投与 ケトコナゾール： 200 mg 錠 1 日 2 回	16 例 チカグレロル＋ケトコナゾール：16 例 チカグレロル：15 例	単回投与 ×2 期	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月
D5130C00024 5.3.3.4.6	1	シンバスタチンとの相互作用	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 非盲検 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 初回負荷用量 270 mg 180 mg 1 日 2 回 シンバスタチン： 80 mg 単回投与（Day 1 及び Day 5）	24 例 チカグレロル+シンバスタチン：22 例 シンバスタチン：23 例	7 日間	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C00025 5.3.3.4.7	1	アトルバスタチンとの相互作用	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 初回負荷用量 270 mg 90 mg 1 日 2 回 プラセボ アトルバスタチンカルシウム：80 mg 単回投与（Day 5）	24 例 チカグレロル+アトルバスタチンカルシウム：21 例 プラセボ+アトルバスタチンカルシウム：24 例	7 日間 ×2 期	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted]年 [redacted]月
D5130C00028 5.3.4.1.5	1	高齢者の呼吸機能に対する影響	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 2 期クロスオーバー プラセボ対照	チカグレロル： 初回負荷用量 450 mg 180 mg 1 日 2 回 プラセボ	12 例 チカグレロル：12 例 プラセボ：12 例	4 日間 ×2 期	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted] 年 [redacted]月
D5130C00032 5.3.3.4.5	1	ミダゾラムとの相互作用 2	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 非盲検 4 期クロスオーバー	チカグレロル： 初回負荷用量 270 mg 180 mg 1 日 2 回 ミダゾラム： 7.5 mg 経口投与 ミダゾラム 2.5 mg 静注	28 例 チカグレロル＋ミダゾラム経口投与：25 例 チカグレロル+ミダゾラム静注投与：27 例 ミダゾラム経口投与：27 例 ミダゾラム静注投与：27 例	7 日間 ×2 期	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted]年 [redacted] 月
D5130C00033 5.3.1.1.2	1	食事の影響	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 非盲検 単回投与 2 コホート 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 270 mg [redacted]製剤単回投与 270 mg [redacted]製剤単回投与	52 例 [redacted]製剤 空腹時投与：23 例 食後投与：25 例 [redacted]製剤 空腹時投与：24 例 食後投与：26 例	単回投与 ×2 期	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted]月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C00034 5.3.4.1.6	1	慢性閉塞性肺疾患及び喘息患者の呼吸機能に対する影響	軽度喘息患者及び軽度～中等度慢性閉塞性肺疾患患者	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 コホート 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 初回負荷用量 450 mg 180 mg 1 日 2 回 プラセボ	18 例 チカグレロル投与 喘息患者：11 例 慢性閉塞性肺疾患患者：7 例 プラセボ投与 喘息患者：11 例 慢性閉塞性肺疾患患者：7 例	4 日間 ×2 期	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月
D5130C00037 5.3.4.1.3	1	QTc 評価	男性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 単回投与 ダブルダミー プラセボ対照 3 期クロスオーバー	チカグレロル： 900 mg 経口錠剤単回投与 プラセボ モキシフロキサシン： 400 mg [redacted]単回投与 プラセボ[redacted]	36 例 チカグレロル：35 例 モキシフロキサシン：34 例 プラセボ：36 例	単回投与 ×3 期	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted]月
D5130C00039 5.3.3.4.3	1	リファンピシンとの相互作用	男性及び女性健康被験者	単施設 非盲検 単一群	チカグレロル： 180 mg 1 日 1 回（Day 1 及び Day 15） リファンピシン： 600 mg 1 日 1 回（Day 4～Day 17）	18 例 チカグレロル：18 例 リファンピシン：18 例 チカグレロル+リファンピシン：14 例	単回投与 ×2 回	20[redacted]年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C00040 5.3.3.4.2	1	ジルチアゼムとの相互作用	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 非盲検 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 90 mg 単回投与（Day 8） ジルチアゼム： 240 mg 1 日 1 回	18 例 チカグレロル：18 例 チカグレロル+ジルチアゼム：18 例	単回投与 ×2 期	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月
D5130C00042 5.3.3.4.15	1	経口避妊薬との相互作用	妊娠の可能性のある女性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 90 mg 1 日 2 回 プラセボ Nordette®錠（レボノルテストレル 0.15 mg とエチニルエストラジオール 0.03 mg を含む配合剤）： 1 日 1 回経口投与	26 例 チカグレロル+ノーデット®錠：23 例 プラセボ+ノーデット®錠：26 例	21 日間 ×2 期	2008 年 4 月 ～ 2008 年 10 月
D5130C00049 5.3.3.1.6	1	用量漸増単回投与	男性及び女性健康被験者	単施設 二重盲検 無作為化 単回投与 プラセボ対照 用量漸増	チカグレロル： 900 mg 1 日 1 回 1260 mg 1 日 1 回 1620 mg 1 日 1 回 プラセボ	16 例 チカグレロル 900 mg：6 例 チカグレロル 1260 mg：6 例 (治験中止により 1620 mg は投与なし) プラセボ：4 例	単回投与	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月
D5130C00050 5.3.4.1.4	1	尿酸に対する影響	男性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 90 mg 1 日 2 回 プラセボ	24 例 チカグレロル：24 例 プラセボ：24 例	5 日間 ×2 期	2008 年 5 月 ～ 2008 年 7 月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C00051 5.3.3.4.8	1	トルブタミドとの相互作用	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 180 mg 1 日 2 回 プラセボ トルブタミド： 500 mg 単回投与（Day 5）	23 例 チカグレロル：21 例 チカグレロル+トルブタミド：21 例 プラセボ：23 例 プラセボ+トルブタミド：22 例	9 日間 ×2 期	20[redacted] 年 [redacted]月 ～ 20[redacted] 年 [redacted]月
D5130C00054 5.3.3.3.4	1	中国人における薬物動態試験	男性及び女性中国人健康被験者	単施設 非盲検 2 コホート 単回及び反復増量	チカグレロル： 90 mg 1 日 2 回 180 mg 1 日 2 回	26 例 チカグレロル 90 mg：12 例 チカグレロル 180 mg：14 例	8 日間	2008 年 7 月 ～ 2008 年 8 月
D5130C00067 5.3.4.1.7	1	冠血流量に対する影響	男性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	チカグレロル： 180 mg 単回投与 プラセボ アデノシン： 0～140 μg/kg/min 静脈内投与 テオフィリン： 5 mg/kg 静脈内投与	40 例 チカグレロル投与前：39 例 プラセボ投与前：40 例 チカグレロル投与後：39 例 プラセボ投与後：40 例 チカグレロル+テオフィリン：39 例 プラセボ+テオフィリン：40 例	単回投与	2010 年 12 月 ～ 2011 年 4 月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C00073 5.3.3.4.9	1	Venlafaxine との相互作用	男性及び女性健康被験者	非盲検 単一投与順序クロスオーバー	チカグレロル： 180 mg 単回投与（Day 1 及び Day 9） Venlafaxine： 37.5 mg 即放錠 1 日 2 回投与（Day 4） 75 mg 即放錠 1 日 2 回投与（Day 5～Day 10）	25 例 チカグレロル：25 例 Venlafaxine：24 例 チカグレロル+ Venlafaxine：22 例	単回投与 ×2 回	2012 年 1 月 ～ 2012 年 3 月
D5130C00074 5.3.3.4.10	1	シクロスポリンとの相互作用	男性健康被験者	単施設 非盲検 無作為化 3 処方 3 期クロスオーバー	処方 A： シクロスポリン 600 mg 単回投与＋チカグレロル 180 mg 単回投与 処方 B： シクロスポリン 600 mg 単回投与 処方 C： チカグレロル 180 mg 単回投与	26 例 処方 A：24 例 処方 B：24 例 処方 C：23 例	単回投与 ×2 期	2012 年 1 月 ～ 2012 年 6 月
D5130C05265 5.3.3.4.11	1	ジゴキシンとの相互作用	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 2 期クロスオーバー	チカグレロル： 400 mg 1 日 1 回 プラセボ ジゴキシン： 0.25 mg 1 日 2 回	20 例 チカグレロル+ジゴキシン：20 例 プラセボ＋ジゴキシン：19 例	16 日間 ×2 期	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
D5130C05266* 5.3.3.1.1	1	日本人及び白人における用量漸増単回投与試験	男性及び女性の日本人及び白人健康被験者	単施設 無作為化 二重盲検 単回投与 プラセボ対照 用量漸増	チカグレロル： 50 mg 単回投与 100 mg 単回投与 200 mg 単回投与 300 mg 単回投与 400 mg 単回投与 600 mg 単回投与 プラセボ	40 例 チカグレロル 50 mg： 日本人 8 例　白人 8 例 チカグレロル 100 mg： 日本人 8 例　白人 8 例 チカグレロル 200 mg： 日本人 7 例　白人 8 例 チカグレロル 300 mg： 日本人 8 例　白人 8 例 チカグレロル 400 mg： 日本人 7 例　白人 8 例 チカグレロル 600 mg： 日本人 8 例　白人 7 例 プラセボ： 日本人 4 例　白人 4 例	単回投与 ×3 期	20[redacted] 年 [redacted]月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月
D5130C05267* 5.3.3.1.2	1	日本人及び白人における用量漸増反復投与試験	男性日本人及び白人健康被験者	多施設共同 無作為化 単盲検 プラセボ対照 2 群（2 用量漸増）	チカグレロル： 100 mg 即放錠 1 日 1 回 2 日間 1 日 2 回 6 日間 300 mg 即放錠 1 日 1 回 2 日間 1 日 2 回 6 日間 プラセボ	72 例 チカグレロル 100 mg： 日本人 15 例　白人 15 例 チカグレロル 300 mg： 日本人 15 例　白人 15 例 プラセボ： 日本人 6 例　白人 6 例	8 日間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted]月
D5133C00001* 5.3.3.1.3	1	日本人における薬物動態試験	男性の日本人健康被験者	単施設 オープン	チカグレロル： 90 mg 市販予定製剤単回投与	12 例	単回投与	2012 年 5 月 ～ 2012 年 6 月

表 1　　臨床的安全性の概要で使用した臨床試験の一覧

試験番号 （試験名） CTD 番号	相	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象症例	投与 期間	実施期間
SC-532-5239 5.3.3.1.7	1	用量漸増反復投与試験	男性及び女性健康被験者	単施設 無作為化 単盲検 プラセボ対照 並行群間比較	チカグレロル： 50 mg 1 日 1 回又は 2 回 100 mg 1 日 1 回又は 2 回 200 mg 1 日 1 回又は 2 回 300 mg 1 日 1 回又は 2 回 400 mg 1 日 1 回又は 2 回 600 mg 1 日 1 回又は 2 回 プラセボ クロピドグレル： 初回負荷用量 300 mg 75 mg 1 日 1 回 プラセボ	48 例 チカグレロル 50 mg 1 日 1 回：7 例 100 mg 1 日 1 回：7 例 200 mg 1 日 1 回：14 例 200 mg 1 日 1 回食後：7 例 300 mg 1 日 1 回：7 例 400 mg 1 日 1 回：6 例 600 mg 1 日 1 回：6 例 50 mg 1 日 2 回：14 例 100 mg 1 日 2 回：13 例 200 mg 1 日 2 回：13 例 200 mg 1 日 2 回食後：6 例 300 mg 1 日 2 回：7 例 クロピドグレル：14 例 プラセボ：6 例	16 又は 20 日間	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月

*：日本人における安全性を評価した試験
本概要では、試験名を有する試験は試験名で、その他は試験番号で記載する。

2.7.4.1.1.1 安全性評価データを構成する臨床試験の概略

急性冠症候群の第Ⅲ相試験プログラムは、アジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験で構成され、いずれもチカグレロルの安全性及び有効性について、抗血小板療法の標準治療として認められているクロピドグレルと比較検討する試験である。アジア共同第Ⅲ相試験では日本人及びアジア人の 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を対象として、アスピリン併用下でチカグレロルの安全性（特に出血）と心血管性イベント抑制効果をクロピドグレルと比較検討した。PLATO 試験は国際共同試験であり、非 ST 上昇型又は ST 上昇型の急性冠症候群患者を対象として、アスピリン併用下で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た。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の安全性に関する目的及び評価項目を以下に示す。

PLATO 試験

- 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。
  - Major bleeding が最初に発現するまでの期間、臨床状況別発現状況
  - Minor bleeding の総数、臨床状況別発現状況
  - Major bleeding＋Minor bleeding の合計、臨床状況別発現状況
  - 有害事象、臨床検査値
- チカグレロルの安全性を、治験期間中の冠動脈バイパス術（CABG）及び／又は PCI 施行時期との関連において、クロピドグレルと比較検討する。
- ホルター心電図により、チカグレロルでの不整脈の発現をクロピドグレルと比較検討する。

アジア共同第Ⅲ相試験

- 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。
  評価項目は PLATO 試験の場合と同じ。
- チカグレロルの安全性を PLATO 試験の全被験者及びアジアコホートの安全性と比較検討する。

陳旧性心筋梗塞の第Ⅲ相試験プログラムである PEGASUS 試験は、本邦からも参加した国際共同試験として、チカグレロルの 2 用量（60 mg 1 日 2 回及び 90 mg 1 日 2 回）の安全性及び有効性についてプラセボと比較検討する試験であり、今回の医薬品製造販売承認申請の評価資料である。PEGASUS 試験は、1～3 年前に心筋梗塞既往歴があり、かつアテローム血栓症のリスク因子を有する患者を対象として、チカグレロルとアスピリンの併用療法による心血管性イベント抑制効果がアスピリン単独療法に比べて優れているという仮説を検証した。PEGASUS 試験の安全性に関する目的及び評価項目を以下に示す。

- アスピリンによる基礎療法下におけるチカグレロル長期投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。安全性の評価項目は以下のとおりである。
  - Thrombolysis in Myocadial Infarction 研究グループ（TIMI）の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間
    TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間
    PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間
  - 出血が原因で治験薬投与を中止するまでの期間
  - 有害事象、臨床検査値

第Ⅱ相試験プログラムにはアジア共同第Ⅱ相試験と海外 4 試験（DISPERSE 試験、DISPERSE2 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験）が含まれ、いずれも投与期間は 4～12 週間と短かった。対象患者は、アジア共同第Ⅱ相試験では安定期の冠動脈疾患を有する日本人及びアジア人患者、海外試験では、OFFSET 試験及び RESPOND 試験は安定期の冠動脈疾患を有する白人及び黒人患者、DISPERSE 試験は動脈硬化性疾患を有する白人患者、DISPERSE2 試験は非 ST 上昇型心筋梗塞の急性冠症候群を有する白人、黒人、その他の民族の患者であった。冠動脈疾患は急性冠症候群の基礎病態であることから、チカグレロルの安全性について、冠動脈疾患患者及び急性冠症候群患者の両方で評価することは適切であると考える。なお、アジア共同第Ⅱ相試験は本申請の評価資料であり、DISPERSE 試験とほぼ同じ試験デザインを用いて、チカグレロルの血小板凝集阻害効果が用量依存的に増加するという仮説を検証した。

第Ⅰ相試験プログラムは、剤形開発、特殊な集団におけるチカグレロル及びその主要代謝物の薬物動態及び薬力学パラメータの評価、並びに薬物相互作用の有無の評価を目的とする 43 試験から構成されている。この中には、日本人及び白人の健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験と用量漸増反復投与試験、並びに日本人健康被験者を対象に市販予定製剤を用いた薬物動態試験が含まれる。

本概要で考察対象とした評価資料（アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、PEGASUS 試験及びアジア共同第Ⅱ相試験の叙述的説明は臨床的有効性 2.7.3.2.1 項に、また、海外第Ⅱ相 4 試験（DISPERSE 試験、DISPERSE2 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験）の叙述的説明は臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6 項に示した。また、第Ⅰ相試験の概要については、生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 2.7.1.2.2 項及び臨床薬理試験 2.7.2.2.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.1.1　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することとした。

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 試験における日本人の安全性データ、及びその PEGASUS 試験全体の安全性データとの比較に基づいて評価した。

第Ⅲ相試験におけるチカグレロルの安全性評価を支持するデータとして、アジア共同第Ⅱ相試験、及び海外第Ⅱ相 4 試験の安全性統合データを示す。出血の評価では、DISPERSE2 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験の 3 試験のデータを統合した。DISPERSE 試験の出血の評価は、使用した出血の重症度分類が他の海外第Ⅱ相試験と異なることから、統合せずに別に行った。

海外第Ⅱ相 4 試験の安全性データは統合して 1 つのデータベースを構築し、海外資料における裏付けとなる情報を示すようにした。試験により臨床検査値及びバイタルサインを測定する時期が若干異なるが、有害事象や他の安全性データを統合できる程度にデザインは類似していた。RESPOND 試験はクロスオーバー法を採用したため、患者の内訳や曝露の提示で除外している場合もある。また、出血の評価では、DISPERSE 試験で使用した出血重症度分類が異なっていたため（2.7.4.1.1.4.2項参照）、3 試験（DISPERSE2 試験、OFFSET 試験、RESPOND 試験）のみの出血データを統合した。

PLATO 試験、PEGASUS 試験及び海外第Ⅱ相 4 試験の安全性データは統合しなかったが、その根拠は以下のとおりである。

- PLATO 試験におけるチカグレロルの投与例数は 9235 例であり、海外第Ⅱ相 4 試験の合計（960 例）の約 10 倍であった。PLATO 試験の大規模な安全性データベースから、急性冠症候群患者におけるチカグレロルの安全性について頑健性のある知見が得られている。PLATO 試験の安全性データベースには、性別、年齢、人種、併用薬、及びその他の臨床的に重要な特性別のサブグループで評価するために十分な例数が含まれていた。
- PLATO 試験の試験デザインは第Ⅱ相試験と異なり、特に投与期間について 1 年まで延長できたが、第Ⅱ相試験では 4~12 週間であった。また、PLATO 試験の対象疾患はすべての急性冠症候群であり、OFFSET 試験（安定期の冠動脈疾患患者）、RESPOND 試験（安定期の冠動脈疾患患者）、DISPERSE 試験（動脈硬化性疾患）及び DISPERSE2 試験（非 ST 上昇型心筋梗塞の急性冠症候群）と異なっている。
- PEGASUS 試験は、アスピリンの基礎療法下におけるチカグレロル長期投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較し対象疾患における安全性プロファイルを確認するために、単独で評価できる十分な症例数（治験薬投与例数 20942 例）及び投与期間（中央値 29 カ月、最大 48 カ月）を有していた。PEGASUS 試験の安全性データベースには、性別、年齢、人種、併用薬、及びその他の臨床的に重要な特性別のサブグループで評価するために十分な例数が含まれていた。
- PEGASUS 試験と PLATO 試験では、対象疾患、急性冠症候群又は心筋梗塞発症から投与開始までの期間、投与期間、並びに対照薬が異なっている。
- 第Ⅲ相試験（PLATO 試験、PEGASUS 試験）と海外第Ⅱ相試験とでは、出血の重症度分類が異なり、DISPERSE2 試験を除く第Ⅱ相試験には中央判定のプロセスがなく（2.7.4.1.1.4.2項参照）、また、収集した他の安全性評価項目も異なっていた（2.7.4.1.1.4項参照）。

その結果、PLATO 試験、PEGASUS 試験及び海外第Ⅱ相試験の安全性データを統合しても、安全性に対してさらなる知見を得ることはできないと考えられ、各試験の安全性データセットから得られたシグナルが不明瞭になる可能性がある。したがって、PLATO 試験、PEGASUS 試験及び海外第Ⅱ相試験の安全性データを統合することは適切ではないと考えられる。

同様の理由で、アジア共同第Ⅲ相試験とアジア共同第Ⅱ相試験の安全性データについて統合することは適切でないと考えた。

PLATO 試験、PEGASUS 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験で用いたチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与（初回負荷量 180 mg、但し PEGASUS 試験では初回負荷量なし）、並びに DISPERSE2 試験で用いたチカグレロルの 90 mg 及び 180 mg 1 日 2 回投与は、DISPERSE 試験のデータ及び相対バイオアベイラビリティ試験 D5130C00019 の中間データに基づいて設定された。試験 D5130C00019 で投与完了した最初の 12 例の結果から、DISPERSE 試験で用いたチカグレロルの初期製剤に対して、加工性改善のため処方を変更して製造した製剤において C_{max} は約 40%、AUC は約 15%、C_{min}（12 時間時点）は約 5%高いことが示された。その結果、改良初期製剤（DISPERSE2 試験で使用）及び市販予定製剤での維持用量を、100 mg から 90 mg に（PLATO 試験、DISPERSE2 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験）、また、200 mg から 180 mg（DISPERSE2 試験）に減量調整した。したがって、海外第Ⅱ相 4 試験の安全性データの統合では、DISPERSE 試験の 100 mg 及び 200 mg 用量群は、それぞれ、他の海外第Ⅱ相試験の 90 mg 及び 180 mg 用量群と統合した。PEGASUS 試験で用いたチカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与は、試験計画時点で当該用法・用量の有効性及び安全性を直接検討したデータはなかったが、第Ⅱ相試験で得られた血小板凝集阻害率（IPA）と臨床所見に基づくモデル解析の結果、良好なリスク・ベネフィットバランスが期待できると判断されたことから、設定された。

第 I 相試験は、試験間でデザイン及び用法・用量がかなり異なっており、各試験の対象被験者数も少なく、健康被験者や特別な患者集団を対象にしていたため、統合しなかった。本概要において、第 I 相試験の安全性データは、参考データとして、あるいは対象となる特定の安全性評価（呼吸困難、不整脈等）に応じて記載する。

2.7.4.1.1.2 薬効群共通の作用

チカグレロルは、シクロペンチルトリアゾロピリミジン群に属す唯一の薬剤である。チカグレロルは直接的、選択的、可逆的、かつ経口投与可能な $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬であり、アデノシン二リン酸（ADP）誘発性の血小板の活性化及び凝集を阻害する。チカグレロルは ADP の結合を阻害するわけではなく、$P2Y_{12}$ 受容体に結合することで、ADP によるシグナル伝達を阻害する。血小板は、アテローム性疾患の血栓性合併症の発生や悪化に関与していることから、血小板の機能を阻害することにより、心血管死、心筋梗塞、脳卒中等の心血管性イベントのリスクが低減することが確認されている。

チカグレロルは、$P2Y_{12}$ 受容体に対する作用に加えて、受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター1（以下、ENT-1）に対する阻害作用を介して局所アデノシン濃度を上昇させる作用を有する（Nylander et al 2013）。アデノシンは、低酸素及び組織傷害が生じた部位でアデノシン三リン酸（ATP）及び ADP の分解により局所的に生成される。アデノシンの分解は細胞内に限定されるため、チカグレロルの ENT-1 阻害作用によりアデノシンの半減期が延長する。その結果、局所的にアデノシンの細胞外濃度が上昇しアデノシンの反応が増強する。チカグレロルは、アデノシン受容体（A1、A2A、A2B、A3）に対して臨床的に重要な直接的作用を示すことはなく、アデノシンに代謝されることもない。アデノシンは、血管拡張、心臓保護、血小板の機能阻害、炎症抑制及び呼吸困難の誘発等の種々の作用を有することが報告されており、アデノシン取込み阻害作用がチカグレロルの臨床プロファイルに寄与すると考えられる。

チカグレロルは、他の抗血小板薬（シクロオキシゲナーゼ阻害薬であるアスピリン、及びチエノピリジン系薬であるクロピドグレル、チクロピジン及びプラスグレル等）とは化学的分類が異なる。したがって、出血を除いて、これらの抗血小板薬と異なる安全性プロファイルを有する。出血は、いずれの抗血小板薬でもみられる最も重要な安全性の懸念である。抗血小板薬を投与すると、その薬力学的作用により出血リスクが増加する。出血リスクの程度は最小限の出血から生命を脅かす／致死的な出血まで様々であり、心臓手術やその他の手術に関連して発現するものや病院外での長期使用で発現するものもある。

2.7.4.1.1.3 重大な非臨床所見

チカグレロルをヒトに投与した際の安全性を担保するため、*in vivo* 及び *in vitro* の各種非臨床試験を実施した。経口投与による急性毒性及び反復投与毒性試験は、マウス（最長 3 カ月間）、ラット（最長 6 カ月間、6 カ月間反復投与毒性試験では回復性試験群を設けた）及びマーモセット（最長 12 カ月間、1 カ月間反復投与毒性試験では回復性試験群を設けた）で実施した。使用したすべての非臨床動物種においては薬理作用がみられると考えられた。

チカグレロルの遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験（以下、Ames 試験）、マウスリンフォーマ試験及びラット小核試験で検討した。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX については、Ames 試験及びマウスリンフォーマ試験を実施した。

チカグレロルのがん原性の有無についてはマウス及びラットで検討した。雌ラットにみられた子宮腫瘍の発現頻度増加のメカニズムを検討するため、一連の *in vivo* 及び *in vitro* 試験を実施した。

チカグレロルの生殖発生毒性試験として、雌雄のラットを用いた受/授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（雄の授胎能については 6 カ月間反復投与毒性試験の一部として評価）、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（ウサギについては観察所見を考察するためのフォローアップ試験も実施）並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験を実施した。胚・胎児発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験をサポートするため、事前に用量設定試験を実施して曝露量を評価した。

更に、不純物及び合成中間体の安全性確認及び遺伝毒性の有無を検討するための *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。本薬の半減期は短く、皮膚及び眼における蓄積性がないことから、光毒性試験は実施しなかった。

曝露マージンは、DISPERSE 試験で使用された用量の 100 mg で測定された曝露量に対して算出された。市販予定製剤を再処方した結果、この用量は PLATO 試験で使用した製剤の 90 mg 用量と同等であることが示された。

これら一連の試験により以下のことが示された。

- チカグレロルの急性毒性は低い。
- 反復投与毒性試験では、いずれの動物種においても共通して主に消化管に対する影響がみられたが、所見の部位、重症度及び種類について動物種間で一貫性は認められなかった。潜在性出血の徴候もすべての動物種で観察された。
- 高用量を投与したげっ歯類で肝臓重量の増加が認められた。ラットでは、これに伴って小葉中心性肝細胞肥大及びチトクローム P450 肝酵素（CYP）の誘導がみられた。
- げっ歯類を用いた反復投与毒性試験の高用量では副腎重量増加がみられたが、休薬により回復した。
- チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX には遺伝毒性は認められなかった。不純物 5* で *in vivo* 遺伝毒性がみられたことから、臨床使用におけるこの不純物の 1 日摂取量が EMA ガイドラインで定められる許容限界量の 1.5 μg/日を超えることがないよう規格を設定し製造品質管理を徹底する。
- がん原性試験において、雌雄マウス及び雄ラットではチカグレロルのがん原性を示唆する変化は認められなかった。雌ラットでは高用量において腫瘍発現パターンに変化がみられ、特に子宮腫瘍の発現頻度増加、乳腺腫瘍の減少並びに下垂体前葉における腫瘍と過形成を合わせた発現頻度の減少が観察された。これらの所見は、高用量のチカグレロル投与による内分泌系の不均衡が長期に及んだことに起因すると考えられる。ラットで観察されたこれらの腫瘍性変化はげっ歯類に特有の機序によるものであり、ヒトを含む霊長類では起こらないと考えられることから、チカグレロルによるヒトでのがん原性のリスクはないと結論される。
- 高用量群の雌ラットで肝腫瘍の発現頻度の軽度増加がみられたが、これは軽度の肝酵素誘導反応を反映したものであった。肝腺腫は発現頻度が低く、高用量群の雌のみにみられ、適応性の肝酵素誘導反応による二次的な変化と考えられることから、ヒトにおいて問題となるものではないと考えられた。
- 生殖発生毒性試験の結果においては、母動物で忍容性が示される曝露量では、胎児、哺乳児、新生児及び成熟動物に対する生殖発生毒性の徴候はみられなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.4.1.1.4 安全性評価項目の収集及び評価方法

日本人患者におけるチカグレロルの安全性評価項目は、出血、有害事象（臨床症状及び臨床検査値）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び心電図検査（12 誘導心電図、ホルター心電図［PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のみ］）とした。

2.7.4.1.1.4.1 データの取り扱い及び統計解析方法

解析対象集団の定義

安全性解析対象集団

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、アジア共同第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験の統合、及び第Ⅰ相試験において、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。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。

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、本邦における申請用として、アジア共同第Ⅲ相試験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。

アジア共同第Ⅲ相試験における追加の解析対象集団

- ホルター心電図解析対象集団

  評価可能なホルター心電図データを有する安全性解析対象集団のすべての患者。

PLATO 試験における追加の解析対象集団

- 侵襲的治療予定例での安全性解析対象集団

  アジア共同第Ⅲ相試験の対象集団である PCI 予定例の安全性解析対象集団に対応し、チカグレロルの薬理作用に関連する安全性データ（出血）を比較する場合に適切な集団として、PLATO 試験の対象集団におけるサブグループ「侵襲的治療予定例」の安全性解析対象集団を設定した。

- 臨床検査値の安全性解析対象集団

  安全性解析対象集団に含まれ、かつ 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日以前に無作為割付けされたすべての患者。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、独立安全性モニタリング委員会により、以降の安全性追跡臨床検査は不要であることが決定された。したがって、[redacted]月 [redacted]日以降に組み入れられた患者は来院 1 の臨床検査データのみが収集され、ベースライン後の臨床検査データがないため、臨床検査値の安全性解析対象集団から除外した。

- ホルター心電図解析対象集団

  評価可能なホルター心電図データを有する安全性解析対象集団のすべての患者。

- 呼吸機能サブスタディ解析対象集団

  評価可能な呼吸機能サブスタディデータを有する安全性解析対象集団のすべての患者。

陳旧性心筋梗塞における安全性評価

PEGASUS 試験は、本邦からも参加した国際共同試験であることから、同一の安全性解析対象集団を用いて、部分集団の一つである日本人集団の安全性データを全集団のものと比較して一貫性を検討した。

2.7.4.1.1.4.2 出血

(a) 収集方法

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及び PEGASUS 試験では、出血の重症度分類を含む出血に特有の情報（ヘモグロビン値、血液製剤注入量等）、及び有害事象であるか否かの判定を電子症例報告書（eCRF）に記録した。出血の評価及び判定で使用した主な重症度分類は、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験では CURE 試験の定義（Yusuf et al 2001）を修正した PLATO 試験の定義による分類（致死的又は生命を脅かす Major bleeding、その他の Major bleeding、Minor bleeding、Minimal bleeding）であり、PEGASUS 試験では TIMI の定義による分類（Major bleeding、Minor bleeding、医学的処置を要する bleeding、Minimal bleeding）及び PLATO 試験の定義による分類を使用した。それぞれの定義については 2.7.4.1.1.4.2(c)項を参照。

第Ⅱ相試験では、試験により使用した出血の重症度分類が異なっていた。

アジア共同第Ⅱ相試験では、出血の重症度分類を含む出血に特有の情報（ヘモグロビン値、血液製剤注入量等）、及び有害事象であるか否かの判定を eCRF に記録した。重症度分類は、PLATO 試験及び DISPERSE 試験と比較する目的で、両試験の定義による分類を使用した。

DISPERSE 試験では、治験責任医師が、DISPERSE 試験の定義による重症度分類（Major bleeding、Minor bleeding、それぞれの定義については 2.7.4.1.1.4.2(c)項を参照）を使用して、有害事象として記録した。

DISPERSE2 試験では、有害事象症例報告書（CRF）に出血の評価を記載し、Minimal bleeding を除く全ての出血について専用の CRF に関連情報を記録した。重症度分類は、CURE 試験の定義（Yusuf et al 2001）を修正して使用した（詳細は試験 D5130C00002 の治験総括報告書 5.5.7.3 項を参照）。

OFFSET 試験及び RESPOND 試験では、治験責任医師が、PLATO 試験の定義による重症度分類を使用して、有害事象として記録した。

第Ⅰ相試験では、出血は、その他の重要な有害事象として収集した。

(b) 中央判定

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、PEGASUS 試験、アジア共同第Ⅱ相試験及び DISPERSE2 試験では、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、中央判定のプロセスを取り入れた。DISPERSE 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験では、中央判定は実施せず、治験責任医師が各試験で規定された重症度分類を用いて出血を評価した。

PLATO 試験では独立中央判定委員会（Independent Central Adjudication Committee、ICAC）が、アジア共同第Ⅲ相試験及びアジア共同第Ⅱ相試験では独立したクリニカルエンドポイント評価委員会（Clinical Endpoint Committee、CEC）が PLATO 試験の定義に従って出血を判定した。

PEGASUS 試験では、独立した CEC が TIMI の定義、PLATO 試験の定義等に従って出血を判定した。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及びアジア共同第Ⅱ相試験における出血の中央判定

PLATO 試験において ICAC は、試験期間中に CABG を受けたすべての患者の臨床試験データを評価し、治験責任医師が出血と判断したか否かにかかわらず、出血と考えられる事象がないか中央判定した。また、ICAC 要綱に従って、治験責任医師が「Major bleeding」又は「Minor bleeding」と分類したすべての出血を評価した。ICAC は、治験責任医師から提供された情報を検討し、PLATO 試験の定義に基づき、出血を「致死的又は生命を脅かす Major bleeding」、「その他の Major bleeding」、「Minor bleeding」又は「Minimal bleeding」のいずれかに分類した。治験責任医師により「Minor bleeding」とされた CABG に関連しない出血は ICAC の判定対象とせず、ICAC が「Minimal bleeding」と判定した出血と合わせて解析した。治験責任医師により報告された出血で ICAC が出血に該当しないと判定したもの、また、ICAC が新たに出血と判定したものもあった。ICAC は、これらの出血について正式判定するために、実施医療機関に対してクエリーをあげることを治験依頼者に指示し、治験責任医師が合意した場合、ICAC により正式判定として登録された。アジア共同第Ⅲ相試験及びアジア共同第Ⅱ相試験においても、CEC が CEC 要綱に従って、PLATO 試験の場合と同様に出血を評価した。

PEGASUS 試験における出血の中央判定

Minimal bleeding：出血用の eCRF に記録されたデータに基づくアルゴリズムにより、最初に Minimal bleeding（重要な部位に関連せず、臨床的兆候がなく、医学的検査又は処置を必要としない出血）として分類された出血を、CEC が医学的に評価し、Minimal bleeding であることを確認した。その際、CEC がより重いカテゴリーの出血に該当すると判断した場合は中央判定（adjudication）を行った。また、中央判定の時点で Minimal bleeding に分類される場合もあった。

Minimal bleeding以外の出血：CECが最初の評価でMinimal bleedingであることを確認したものを除き、すべての出血をCECが中央判定した。関連する情報を「治験責任医師のための評価項目報告マニュアル（Endpoint Reporting Manual for Investigators）」の記述に従い「出血パッケージ（Bleeding Package）」としてまとめ、これを用いてCECによる中央判定が行われた。Minimal bleeding以外の出血に関するCECの判定及び重症度の評価は、TIMI、PLATO、Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries Trial（GUSTO）及びInternational Society of Thrombosis and Hemostasis（ISTH）の基準に基づき実施された。PEGASUS試験では、主にTIMIの定義（Major bleeding及びMajor bleeding + Minor bleeding）及びPLATO試験の定義（Major bleeding）を基に出血を評価した。ISTHの定義はPLATO試験の定義と似ているが、ISTHスコアは遺伝性出血障害患者の出血を評価することを目的に開発されたものであり（Rodeghiero et al 2010）、心血管系疾患の臨床試験で使用されたことがほとんどないため、他試験のデータとの比較という点で難がある。GUSTOの定義（GUSTO Investigators 1993）は、全体的に臨床に関するものであり、ヘモグロビン低下に関する基準はない。

(c) 主な重症度分類

<u>PLATO 試験の定義</u>

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

- 致死的又は生命を脅かす Major bleeding：以下のいずれかに該当するもの

- 致死的出血：TIMI の定義による致死的出血と同じ
- 頭蓋内出血
- 心タンポナーデを伴う心嚢内出血
- 出血による血液量減少性ショック又は重度の低血圧で、昇圧薬又は手術を要するもの
- 50 g/L を超えるヘモグロビン減少（ヘモグロビン値が不明の場合は、15%以上のヘマトクリット値減少）を伴う臨床的に明らかな出血
- 4 単位以上の輸血（全血又は濃厚赤血球）を要する出血*

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

- その他の Major bleeding：以下のいずれかに該当するもの
  - 重大な障害（永久的な視力喪失をもたらす眼内出血等）をきたすもの
  - 30～50 g/L のヘモグロビン減少（ヘモグロビン値が不明の場合は、9%以上 15%未満のヘマトクリット値減少）を伴う臨床的に明らかな出血
  - 2～3 単位の輸血（全血又は濃厚赤血球）を要する出血*

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

- Minor bleeding

  止血又は治療を要するもの（充填止血のため来院を要する鼻出血等）

- Minimal bleeding

  処置又は治療を要しないその他のすべての出血

<u>TIMI の定義</u>

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

    *輸血単位で調整したヘモグロビン変化量

- Minor bleeding

  臨床的に顕著な徴候（画像診断を含む）を有する出血で、30 g/L 以上 50 g/L 未満のヘモグロビン減少（ヘモグロビン値が不明の場合は、9%以上 15%未満のヘマトクリット値減少）を伴うもの*

  *輸血単位で調整したヘモグロビン変化量

- 医学的処置を要する bleeding：臨床的に顕著な徴候を有する出血で、以下のいずれかに該当し、上記の Major bleeding 及び Minor bleeding に該当しないもの
  - 医師により、内科的又は外科的処置を要するもの（治験薬の一時中断、中止、用量変更を含む）
  - 入院或いは入院の延長に至るもの

- 医療関係者への連絡、及び診断のための検査（臨床検査、画像診断）が予定外に発生するもの

- Minimal bleeding
  上記以外のすべての出血

DISPERSE 試験の定義

すべての出血について、Major bleeding 又は Minor bleeding に分類する。

- Major bleeding：以下のいずれかに該当するもの
  - 致死的出血
  - 出血部位が重大な場合（頭蓋内、眼内、脊髄、心嚢内、関節、後腹膜等）
  - 2 単位以上の輸血（全血又は濃厚赤血球）を要する臨床的に明らかな出血
  - 20 g/L（1.2 mmol/L）を超えるヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血
- Minor bleeding：Major bleeding 以外のすべての出血

(d) 解析

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及び PEGASUS 試験では、使用した重症度分類の定義による中央判定の結果に基づいて解析した（Minimal bleeding と判定されたものは除く）。いずれの試験も、投与群を含む Cox 比例ハザードモデルに基づいて群間比較（PEGASUS 試験ではチカグレロルの各用量群とプラセボ群との比較）を行った。各イベントの累積発現率の Kaplan-Meier 推定値を算出してプロットし、ハザード比（HR）の両側 95%信頼区間（CI）を示した。また、各群における上記イベントが発現した症例の割合及び群間の差とその両側 95%CI を示した。

DISPERSE2 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験については、出血データを統合して 4 カテゴリーの重症度（致死的又は生命を脅かす Major bleeding、その他の Major bleeding、Minor bleeding、Minimal bleeding）別に発現頻度を要約した。

DISPERSE 試験（中央判定なし）と対応するアジア共同第Ⅱ相試験（中央判定を実施）における出血プロファイルを比較する場合、両試験の出血データの統合はせず、DISPERSE 試験の定義による重症度分類（Major bleeding 又は Minor bleeding）の結果を視覚的に比べて評価した。

2.7.4.1.1.4.3 有害事象

(a) 収集方法

出血及び心血管性イベントについては、有害事象としての情報を以下のように記録した。

出血：アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、PEGASUS 試験、アジア共同第Ⅱ相試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験では、治験責任医師の判断により有害事象の基準を満たした出血について、重症度、因果関係及び重篤性等について通常の手順で記録した。CABG での通常の出血等、処置により通常予想される出血の場合は、有害事象として報告しないこととした。出血については、中央判定に必要な情報を出血用の eCRF で収集した。DISPERSE 試験と DISPERSE2 試験では、すべての出血について通常の手順で記録した。

心血管性イベント：アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、PEGASUS 試験及びアジア共同第Ⅱ相試験では、心筋虚血の有害事象は中央判定用に eCRF で収集した。DISPERSE 試験、DISPERSE2 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験では、すべての心血管性イベントを event log で収集した。

PLATO 試験では、ICH ガイドライン E2A にしたがって事前に有効性の評価項目として規定した心筋虚血性の有害事象については有害事象及び重篤な有害事象として報告しないこととしたが、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験ではそれぞれの定義に従って報告対象とした。このように試験間で有害事象及び重篤な有害事象の収集方法に違いはあるが、チカグレロル投与による有害事象及び重篤な有害事象の発現状況を日本人集団と全集団で比較する場合、両集団での対照群との相対的比較に基づくことにより適切に評価できると考える。

(b) 評価方法

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する。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。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の用語に従って、器官別大分類及び基本語別に集計した。アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、PEGASUS 試験及びアジア共同第Ⅱ相試験については、各試験で使用した MedDRA の版（それぞれ ver.15.0、ver.11.1、ver.17.0 及び ver.13.1）に基づいて示し、本概要 2.7.4.7 項の添付資料として新たに集計する場合も、個々の試験における MedDRA の版を使用した。また、海外第Ⅱ相 4 試験の統合では、各試験の MedDRA の版から MedDRA ver.11.1 に読み替えてある。

アジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験で有害事象プロファイルを比較する場合、両試験の有害事象データは統合せず、各試験の対応する要約表のデータを視覚的に比べて評価した。比較に使用する集団は、アジア共同第Ⅲ相試験では日本人の安全性解析対象集団、PLATO 試験では全安全性解析対象集団とした。

治験薬との因果関係の評価方法としては、チカグレロル群と対照群を投与群間で比較する方が信頼性が高いと考えられるため、治験責任医師による個々の有害事象の因果関係の評価に基づく有害事象の要約は本文書には記載しない。

(c) 解析（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験における有害事象の要約には、頭蓋内出血以外の非致死的有効性イベントは含まれていない。頭蓋内出血は、有効性イベント及び有害事象/出血のいずれの集計にも含めた。非致死的有効性イベントは、転帰が死亡ではなく、心筋梗塞、緊急冠動脈血行再建、不安定狭心症、脳卒中又は一過性脳虚血発作として中央判定されたイベントと定義する。治験責任医師が心虚血イベント用又は脳血管イベント用の eCRF にて報告したが、中央判定で「心虚血イベントではない」或いは「脳卒中又は一過性脳虚血発作ではない」及び「頭蓋内出血ではない」と判断された非致死的イベントについては、治験総括報告書で別表を作成した。

出血の発現時期、注目すべき有害事象、その他の重要な有害事象及び中央判定された死亡までの期間の解析では、投与群を含む Cox 比例ハザードモデルに基づいて各投与群とプラセボを比較検討した。投与群毎のイベントの累積発現率の Kaplan-Meier 推定値を 36 カ月時点で算出し、HR の 95% CI を示した。

「治療期間中」の解析において、規定のイベントがみられていない患者は治験薬最終投与 7 日後、死亡、最終連絡日又は同意撤回のいずれか最も早い時点で打ち切りとした。「治療期間中及び治療期間後」の解析では、死亡、最終連絡日又は同意撤回のいずれか最も早い時点で打ち切り

とした。初回投与から出血による投与中止までの期間の解析では、患者が治験薬の投与を中止した時点（理由は問わない）、治験完了時に投与を継続していた患者については最終投与日で打ち切りとした。出血が先行していない悪性腫瘍又は死亡の「治療期間中及び治療期間後」の解析では、上記の規則に加え、出血がみられた患者は出血の発現時点で打ち切りとした。これらの解析では、「治療期間中」（すなわち最終投与後 7 日以内）に発現した出血のみを使用した。

2.7.4.1.1.4.4 臨床検査値

(a) 収集方法

すべての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、白血球分画、血小板、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、クレアチニン、グルコース、及び尿酸の検査値を収集した。これに加えて、すべての第Ⅱ相試験では、血中尿素窒素、ナトリウム、クロール、総カルシウム、アルブミン、リン酸塩、及び総蛋白の検査値も収集した。アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験では、総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）も収集した。さらに、PEGASUS 試験の糖尿病合併例、アジア共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではヘモグロビン A1c（HbA1c）を、アジア共同第Ⅱ相試験では赤血球、ガンマグルタミントランスフェラーゼ（GGT）、乳酸脱水素酵素、カリウムを、アジア共同第Ⅲ相試験では N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（S-NT-proBNP）を収集した。

尿検査検体はすべての第Ⅱ相試験において収集した。PEGASUS 試験では、尿蛋白及び尿潜血を試験紙法で検査した。

(b) 評価方法

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験、PEGASUS 試験、アジア共同第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相 4 試験統合における臨床検査値データは、平均値の推移、ベースラインからのカテゴリー変化が認められた例数の推移（シフトテーブル）、及び治療期間中のいずれかの時期に臨床的に重要な異常（AstraZeneca Extended Reference Ranges and Clinically important changes で定義）が認められた例数により評価した。

アジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験で臨床検査プロファイルを比較する場合、両試験の臨床検査データは統合せず、各試験の対応する要約表のデータを視覚的に比べて評価した。比較に使用する集団は、アジア共同第Ⅲ相試験では日本人の安全性解析対象集団、PLATO 試験では全安全性解析対象集団とした。

2.7.4.1.1.4.5 バイタルサイン

(a) 収集方法

すべての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧を測定した（PEGASUS 試験では登録時と治験薬投与終了時のみ）。さらに、PLATO 試験では胴囲を、OFFSET 試験及び RESPOND 試験では呼吸数及び口腔体温を測定した。

(b) 評価方法

バイタルサインの評価方法は、臨床検査値の場合と同じである。

2.7.4.1.1.4.6 ホルター心電図

DISPERSE2 試験のホルター心電図の事後解析結果において、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で R-R 間隔の延長の発現率が高かったことから、PLATO 試験では試験デザインの一貫として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Ⅲ相試験では、日本人の急性冠症候群患者にチカグレロルを投与したときの不整脈の発現リスクとその臨床的意義を評価するために、既定した施設でホルター心電図を測定した。なお、アジア共同第Ⅱ相試験においても、ホルター心電図による安全性の評価を行った。

PEGASUS 試験では、ホルター心電図測定は実施しなかった。

(a) 収集方法

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 例においてホルター心電図データを収集した。PLATO 試験では、ホルター心電図測定サブスタディに参加した施設において、2908 例から心電図データを収集した。アジア共同第Ⅱ相試験では、全例においてホルター心電図データを収集した。DISPERSE2 試験では、914 例において、再発性心筋虚血の検出用にホルター心電図データが収集されたが、他の海外第Ⅱ相試験では収集されなかった。

(b) 評価方法

アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅱ相試験では、ホルター心電図データは中央解析施設の自動化不整脈検出プログラムにより解析された後、外部の循環器専門医により下記項目について評価された。

- 心拍数（平均、最小、最大）
- R-R 間隔延長（時間及び機序を含む）：3 秒以上の QRS 波の欠落をもって、R-R 間隔延長の定義とする。機序は次のように分類する。洞房結節の機能不全、遅い心室応答を伴う心房細動、洞調律又は他の上室性調律の高度房室ブロック、その他の機序。
- 徐脈：連続した 4 心拍以上で毎分 45 回以下の心拍数であった場合。
- 心房細動：P 波が認められず、不規則な心室応答を伴う上室性頻脈が認められる場合。
- 心房粗動：粗動波を認め、心房が毎分 220-350 回で収縮しており、心室応答は心房収縮よりも少ない上室性頻脈が認められる場合。
- その他の上室性頻脈：心房細動、心房粗動以外の上室性頻脈を指す。
- 心室性期外収縮：先行する P 波のない、通常の R-R 間隔より早期に出現する幅広い QRS の心室収縮。単源性と多源性に分類する。
- 非持続性心室性頻脈：持続時間が 30 秒未満の心室性頻脈。
- 持続性心室性頻脈：30 秒以上持続する毎分 100 回以上の心室性頻脈を指す。単形性と多形性に分類する。
- 心室細動：QRS 波は認められず、不規則で、形及び電位が変化する心電図所見を指す。持続時間は問わない

アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験では、同一患者で 2 回（来院 1 と来院 2）のホルター心電図記録を収集した。測定期間は、アジア共同第Ⅲ相試験では 24 時間、PLATO 試験では最長 7 日間であった。

PLATO 試験のホルター心電図測定サブスタディでは、3 秒以上の R-R 間隔延長の発現リスクを、ホルター心電図測定開始から最初の R-R 間隔延長発現までの時間の Cox 回帰を用いて、初回記録及び 1 カ月後の記録について、群間比較し 95%CI を示した。ホルター心電図データで 3 秒以上及び 5 秒以上の R-R 間隔延長がみられた場合は、浮動性めまい、失神及びペースメーカー装着との関連性を検討した。

アジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験でホルター心電図プロファイルを比較する場合、各試験の対応する図・要約表のデータを視覚的に比べて評価した。比較に使用する集団は、各試験のホルター心電図解析対象集団とした。

DISPERSE2 試験では、再発性虚血の検出用に収集したホルター心電図データについて事後解析を実施した。標準的な要約統計量を以下の項目について算出した。

- 心室性 3 連発、非持続性心室性頻脈、持続性心室性頻脈（単形性及び多形性）、心室細動、心房細動、心房粗動、その他の上室性頻脈、QRS 波の欠落、徐脈及び 2.5 秒及び 5 秒を超える R-R 間隔延長の発現件数
- 24 時間あたりの事象の発現率

さらに、5 秒を超える R-R 間隔延長及び 100 bpm を超える持続性心室性頻脈の詳細の一覧表を作成した。

2.7.4.1.1.4.7 呼吸機能

DISPERSE 試験及び DISPERSE 2 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呼吸困難の報告頻度が高く用量依存的であったことから、チカグレロルの呼吸機能に対する影響又は呼吸困難が生じる機序を探索的に検討する第 I 相臨床薬理試験（試験 D5130C00028、D5130C00034 及び D5130C00067、臨床薬理試験 2.7.2.2.1 項を参照）を実施した。また、PLATO 試験では試験デザインの一貫として呼吸機能サブスタディを実施し、チカグレロルを長期投与したときの呼吸機能に対する影響を検討した。アジア共同第Ⅲ相試験では、呼吸困難の有害事象が発現した場合、治験担当医師の判断で適切な検査を実施した。PEGASUS 試験では、呼吸困難を注目すべき有害事象と特定したが、追加の検査は実施しなかった。

(a) 収集方法

PLATO 試験、OFFSET 試験及び DISPERSE 2 試験では、呼吸機能検査を、2005 American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Task Force: standardisation of lung function testing（Miller et al 2005a、Miller et al 2005b、Wanger et al 2005）に従って実施した。

(b) 評価方法

PLATO 試験の呼吸機能サブスタディでは、各来院で収集した呼吸機能検査値を記述統計量を用いて要約した。さらに、1 秒量（FEV_1）については、正常予測値の割合を National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）の予測式を用いて算出した。FEV_1 の実測値及び正常予測値の割合について、来院毎に、投与、年齢、性別及び身長の変数で調整した共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。

DISPERSE2 試験では、すべての患者で呼吸機能検査（呼吸数、最大呼気流量、血中酸素飽和度、及び脳性ナトリウム利尿ペプチド）をベースライン時に実施し、呼吸困難が最初に発現したとき又は既存の呼吸困難が悪化した場合、再検査した。

OFFSET 試験では、呼吸機能検査としてスパイロメトリー（FEV_1、努力肺活量〔FVC〕、FEV_1/FVC、平均最大呼気中間流量〔FEF_{25-75}〕）、肺気量（機能的残気量〔FRC〕、総肺気量〔TLC〕及び残気量〔RV〕）、分時換気量（換気量（VE）、一回換気量、呼吸数）、拡散能（一酸化炭素を用いて測定した一回呼吸肺拡散能）、駆出率（EF）、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド及び血中酸素飽和度（SpO_2）を測定し、ベースラインから投与 6 週後までの変化量について、投与群、施設、施設と投与の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルでは、群間差の最小二乗平均及び両側 95%CI を算出した。多重比較の調整は行わなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験では、呼吸困難の有害事象が発現した場合、治験担当医師の判断により、適切な診断と検査を実施して、心臓や肺等において呼吸困難の原因として疑われる症状・所見を収集して評価した。

2.7.4.1.1.4.8 その他の重要な安全性評価

標準的な安全性モニタリングを補完するため、チカグレロルの臨床開発プログラムでは、「注目すべき有害事象」について情報を収集し監視した。過去のチカグレロルの非臨床又は臨床試験で認められた所見、抗血栓薬における一般的な重要性、及び他の抗血栓薬で報告された安全性に関連する懸念に基づき、以下の項目を「注目すべき有害事象」として検討した：出血（すべての出血、頭蓋内出血、及び重篤で処置に関連しない出血）、呼吸困難、徐脈性不整脈、腎機能障害/血清クレアチニン増加、痛風/高尿酸血症、及び肝機能障害。

「注目すべき有害事象」の解析は、予め定めた有害事象の基本語グループに基づいて実施した。MedDRA 標準検索式（SMQ）を含む MedDRA の評価を実施し、注目すべき各有害事象について検索方法を決定した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況及び人口統計学的特性

2.7.4.1.2.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験における全対象集団と侵襲的治療予定例

PLATO 試験は、非 ST 上昇型又は ST 上昇型急性冠症候群患者における心血管性イベント予防における、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 回投与の有効性と安全性を比較する国際共同、無作為化、二重盲検試験である。PLATO 試験では侵襲的治療（冠動脈造影、及び必要に応じて PCI 又は CABG）並びに内科的治療が予定された、さまざまな病態の急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞）患者を組入れ、その対象集団は全世界の急性冠症候群患者を一般的に代表するものであった。PLATO 試験では、第一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た被験者のサブグループにおける主要複合イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）のいずれかが発現するまでの期間を設定した。この PLATO 試験の侵襲的治療予定例集団は、介入処置の影響を受ける可能性がある有効性及び出血関連の有害事象について、PCI 予定例を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験におけ

る日本人急性冠症候群患者集団と比較して評価する場合、対応する PLATO 試験の対象集団として適切であると考える。

PLATO 試験では、チカグレロル群に 9333 例及びクロピドグレル群に 9291 例が無作為割付けされ、それぞれ 9235 例及び 9186 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。平均投与期間はチカグレロル群で約 246 日及びクロピドグレル群で約 250 日であった。投与日数別の曝露状況は、チカグレロル群及びクロピドグレル群それぞれで、90 日超が 7470 例（80.9%）及び 7547 例（82.2%）、180 日超が 6762 例（73.2%）及び 6915 例（75.3%）、270 日超が 5082 例（55.0%）及び 5159 例（56.2%）、360 日超が 3138 例（34.0%）及び 3184 例（34.7%）であった。PLATO 試験ではアジア人患者がチカグレロル群に 536 例（5.7%）及びクロピドグレル群に 545 例（5.9%）含まれ、その平均投与期間は約 252 日（中央値 281 日）であった。アジア人患者における投与日数別の曝露状況は、チカグレロル群及びクロピドグレル群それぞれで、90 日超が 435 例（4.7%）及び 437 例（4.7%）、180 日超が 399 例（4.3%）及び 406 例（4.4%）、270 日超が 305 例（3.3%）及び 307 例（3.3%）、360 日超が 182 例（2.0%）及び 191 例（2.1%）であった。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、無作為割付けされたチカグレロル群 6732 例及びクロピドグレル群 6676 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 6651 例及び 6585 例を安全性解析対象集団に含めた。平均投与期間はチカグレロル群で約 299 日、クロピドグレル群で約 300 日であった。投与日数別の曝露状況は、チカグレロル群及びクロピドグレル群それぞれで、90 日超が 6330 例（95.2%）及び 6269 例（95.2%）、180 日超が 6125 例（92.1%）及び 6089 例（92.5%）、270 日超が 4798 例（72.1%）及び 4769 例（72.4%）、360 日超が 3024 例（45.5%）及び 2933 例（44.5%）であった。

PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、男性（71.6%）が女性（28.4%）より多く、1081 例（5.9%）がアジア人であった。人口統計学的及び他の基準値の特性は、急性冠症候群患者をよく反映するものであった。PLATO 試験の侵襲的治療予定例における人口統計学的及び他の基準値の特性は、PLATO 試験の全安全性解析対象集団と同様であった（表 2）。

表 2　人口統計学的及び他の基準値の特性（PLATO 試験：全安全性解析対象集団及び侵襲的治療予定例の最大解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	PLATO 試験：全安全性解析対象集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	PLATO 試験：全安全性解析対象集団 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	PLATO 試験：侵襲的治療予定例の最大解析対象集団 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（6732 例）	PLATO 試験：侵襲的治療予定例の最大解析対象集団 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（6676 例）
年齢（歳）	例数	9234	9186	6731	6675
	平均	62.1	62.2	61.0	61.3
	標準偏差	11.21	11.21	11.13	11.19
	中央値	62.0	62.0	61.0	61.0
	最小値	19	21	19	21
	最大値	97	94	92	92
性別　例数 (%)	合計	9235 (100)	9186 (100)	6732 (100)	6676 (100)
	男性	6601 (71.5)	6583 (71.7)	5038 (74.8)	4988 (74.7)
	女性	2634 (28.5)	2603 (28.3)	1694 (25.2)	1688 (25.3)
人種　例数 (%)	合計	9235 (100)	9186 (100)	6731 (100)	6676 (100)
	白人	8479 (91.8)	8420 (91.7)	6138 (91.2)	6056 (90.7)
	黒人	112 (1.2)	110 (1.2)	90 (1.3)	101 (1.5)
	アジア人 [a]	536 (5.8)	545 (5.9)	409 (6.1)	428 (6.4)
	その他	108 (1.2)	111 (1.2)	94 (1.4)	91 (1.4)
	不明	-	-	1 (0.0)	0
体重（kg）	例数	9217	9165	6708	6655
	平均	80.5	80.3	81.3	80.9
	標準偏差	15.94	15.96	16.13	16.19
	中央値	80.0	80.0	80.0	80.0
	最小値	28	29	28	29
	最大値	174	180	174	180
BMI（kg/m^2）	例数	9204	9146	6699	6638
	平均	27.9	27.8	28.0	27.8
	標準偏差	4.67	4.71	4.69	4.71
	中央値	27.4	27.3	27.5	27.3
	最小値	13	13	13	13
	最大値	68	70	68	70

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.1.3.1.3 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.17　表 3 から引用
a　試験 D5130C05262 の 11 項の表、リスト及び図では「Asian（アジア人）」を示す用語として「Oriental（東洋人）」という用語を使用している。eCRF では、地理的起源に基づき人種を分類した（日系 2 世又は 3 世アメリカ人は「アジア人」とする等）。インド系及び西南アジア系の患者は「アジア人」に含めない。
BMI：Body mass index

PLATO 試験において、すべての特性が投与群間で類似していたことから、無作為割付け過程が反映されていることが確認され、その妥当性が立証され、バイアスの最小化及び観測値の独立性が保証された。

PLATO 試験では、大半の患者が心筋梗塞を有し、非 ST 上昇型心筋梗塞が ST 上昇型心筋梗塞に比べて多かった。残りはほぼすべて不安定狭心症であり、急性冠症候群以外の診断及び欠測データはほとんどなかった。不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞及び ST 上昇型心筋梗塞の分布は、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）。急性冠症候群の最終診断名は、ST 上昇型心筋梗塞が 38%、不安定狭心症又は非 ST 上昇型心筋梗塞が 60%であった。PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、急性冠症候群の最終診断名は、ST 上昇型心筋梗塞が 49%、不安定狭心症又は非 ST 上昇型心筋梗塞が 48%であった。

PCI 施行例については、治験担当医師の判断でクロピドグレル 300 mg を追加投与してもよいとした。急性冠症候群発症から無作為割付け後 24 時間の間に投与したクロピドグレルの総投与量が 600 mg 以上であった患者は 16%で、これは海外における医療現場での急性冠症候群の治療状況を反映している（Anderson et al 2007、Antman et al 2008、Jernberg et al 2006）。併用薬の使用状況は急性冠症候群患者の治療で予測されるものであり（GRACE、Fox et al 2002）（CRUSADE、Peterson et al 2006）、PLATO 試験の対象集団が急性冠症候群患者集団を代表していることが裏付けられた。PLATO 試験で使用禁止とされた薬剤は、大半が急性冠症候群の治療で重要でないものであり、投与されたのはまれであった。併用禁止薬の使用は、短期間で極めて少数例であったため、PLATO 試験の結果に影響はなかった。

PLATO 試験の全対象集団及び侵襲的治療予定例集団のいずれにおいても、急性冠症候群に対する治療は、手順及び併用薬ともに、試験を実施した時点での最新の治療ガイドライン（Anderson et al 2007、Antman et al 2008、Bassand et al 2007、Van de Werf et al 2008）と一致していた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団と PLATO 試験の全対象集団又は侵襲的治療予定例との比較

アジア共同第Ⅲ相試験では、PCI が予定されたさまざまな病態の日本人及びアジア人の急性冠症候群患者（不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞）を組入れた。

アジア共同第Ⅲ相試験の PCI が予定された日本人急性冠症候群患者では、無作為割付けされたチカグレロル群 363 例及びクロピドグレル群 360 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 349 例及び 340 例を安全性解析対象集団に含め、実際に投与した治験薬別に解析した。平均投与期間はチカグレロル群で 201 日、クロピドグレル群で 212 日であった。投与日数別の曝露状況は、チカグレロル群及びクロピドグレル群それぞれで、90 日超が 245 例（70.2%）及び 244 例（71.8%）、180 日超が 231 例（66.2%）及び 236 例（69.4%）、270 日超が 136 例（39.0%）及び 145 例（42.6%）、360 日超が 45 例（12.9%）及び 41 例（12.1%）であった。

アジア共同第Ⅲ相試験の PCI が予定された日本人安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性（表 3）は、PCI が予定される日本人の急性冠症候群患者集団をよく反映しており（Yui et al 2007, Kawaguchi et al 2010）、性別では男性（77.4%）が女性（22.6%）より多かった。

治験薬の曝露期間は、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 試験の侵襲的治療予定例に比べて短かった。このような差が生じた主な理由として、治験の初期段階における処置が 2 試験間で異なっていたことが考えられる。治験の開始直後、血管造影所見が正常であったなどの理由で予定されていた PCI が施行されなかった患者、また、PCI ではなく CABG が施行された患者があり、このような場合、PLATO 試験では治験薬の投与を継続したが、アジア共同第Ⅲ相試験では、治験担当医師の判断

で、2 剤併用抗血小板療法を継続することが適切でないと判断された場合、治験薬の投与を中止した。また、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者では、試験を完了できなかった患者の割合が PLATO 試験より高かったこともあり、その主な原因は様々な理由による同意撤回の患者数の違いにあった。

人口統計学的及び他の基準値の特性については、PLATO 試験の侵襲的治療予定例に比べて、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者の方が平均体重が低く、高齢者の割合が高かったこと（表 3）、また、高血圧、脂質異常症（高コレステロール血症を含む）及び糖尿病の合併割合が高かったこと（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 14 参照）を除いては、両試験の対象集団に著しい違いはなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者における平均年齢は 67 歳で、75 歳以上の割合は 25%、平均体重は 63 kg で、60 kg 未満の割合は 39%であった。アジア共同第Ⅲ相試験では、ベースラインのすべての特性が投与群間で類似していたわけでなく、クロピドグレル群に比べて、チカグレロル群の方が高血圧、高コレステロール血症、及び糖尿病の合併割合が高かった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 14 参照）。ただし、この差は、アジア共同第Ⅲ相試験の少ない患者数を考慮すれば、通常みられるばらつきの範囲内であると考えられる。多くの患者数が無作為割付けされた PLATO 試験では、このような群間差はみられず、すべての特性が両投与群で類似していた。

表 3　人口統計学的及び他の基準値の特性（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

		アジア共同第Ⅲ相試験：PCI 治療予定例の日本人安全性解析対象集団	
特性	統計量又はカテゴリー	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）
年齢（歳）	例数	349	340
	平均	67	67
	標準偏差	11	11
	中央値	68	67
	最小値	38	36
	最大値	93	91
性別　例数 (%)	男性	270 (77.4)	263 (77.4)
	女性	79 (22.6)	77 (22.6)
人種（%）	アジア人	349 (100.0)	340 (100.0)
	日本人	349 (100.0)	340 (100.0)
体重（kg）	例数	345	337
	平均	64	63
	標準偏差	13	12
	中央値	63	62
	最小値	35	36
	最大値	104	109
BMI（kg/m^2）	例数	344	336
	平均	24.1	23.7
	標準偏差	3.4	3.4
	中央値	23.7	23.4

表 3　人口統計学的及び他の基準値の特性（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	アジア共同第Ⅲ相試験：PCI 治療予定例の日本人安全性解析対象集団 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）
	最小値	16.6	14.2
	最大値	43.4	38.6

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.1.4.4 及び表 11.1.5.4 から引用
BMI：Body mass index

アジア共同第Ⅲ相試験の PCI が予定された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 ST 上昇型心筋梗塞（57%）であり、次いで不安定狭心症（29%）、非 ST 上昇型心筋梗塞（13%）で、急性冠症候群以外の診断はほとんどなかった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 13 を参照）。この最終診断の分布は、本邦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ると考えられた（Yui et al 2007、Kawaguchi et al 2010）。

急性冠症候群の最終診断の分布をアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団と PLATO 試験の侵襲的治療予定例で比較した場合、ST 上昇型心筋梗塞の割合は同様であったが、最終診断が不安定狭心症であった患者は、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 試験の侵襲的治療予定例に比べて多かった。このような最終診断の分布の違いは、国内の臨床現場での状況（Kawaguchi et al 2010）を反映したものであり、日本人患者では外国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の理由が考えられる。

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治療ガイドライン（非 ST 上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン〔JCS2012〕、急性心筋梗塞〔ST 上昇型〕の診療に関するガイドライン〔JCS2008〕、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〔JCS2009〕）及び心筋梗塞二次予防に関するガイドライン〔JCS2011〕)と一致していた。アジア共同第Ⅲ相試験では約 3 分の 1 の患者が治験薬の投与を中止したが、中止例数は両投与群で同程度であった（チカグレロル群 141 例、クロピドグレル群 126 例）。最も多かった中止理由は、「有害事象」、「同意撤回」、及び「その他」であった。治験担当医師による 2 剤抗血小板療法の中止理由で重要なものは、冠動脈造影の所見に基づくもの、つまり冠動脈狭窄が認められない又は CABG の必要があるなどの理由で PCI が実施されなかったことであった。なお、冠動脈造影での正常所見は冠動脈攣縮性狭心症の診断として矛盾しない所見である。冠動脈攣縮性狭心症には 2 剤抗血小板療法は使用されず、またこの疾患は日本人患者で多いことが知られている（Pristipino et al 2000、Miwa et al 2005）。日本では、血行再建術として CABG を選択した場合、強力な抗血小板作用により出血リスクが増加することを避けるために、2 剤抗血小板療法は直ちに中止されることが多く、CABG 後に再開することはまれである。

結論

PLATO 試験の全患者集団及び侵襲的治療予定例、並びにアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における曝露の全般的結論は以下のとおりであった。

- いずれの解析対象集団においても、治験薬の曝露期間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 試験の全患者集団及び侵襲的治療予定例、並びにアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における投与期間（中央値）はそれぞれ 277 日、357 日、及び 243 日であり、日本人における少なくとも 12 カ月の長期使用の安全性を裏付ける安全性データが得られた。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の試験対象患者についての全般的結論は以下のとおりであった。

- PLATO 試験では侵襲的治療（冠動脈造影、及び必要に応じて PCI 又は CABG）並びに内科的治療が予定された、さまざまな病態の急性冠症候群患者集団（不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞）を組入れた。アジア共同第Ⅲ相試験では、PCI が予定された日本人及びアジア人の急性冠症候群患者集団（不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞）を組入れた。
- PLATO 試験に組入れられた患者集団は、ベースライン時の人口統計学的及び疾患特性の点で、全世界の急性冠症候群患者を概ね代表するものであった。アジア共同第Ⅲ相試験に組入れられた日本人患者集団は、ベースライン時の人口統計学的及び疾患特性の点で、本邦の急性冠症候群患者を代表するものであった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 6.4 項を参照）。
- PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 6.4.4 項を参照）ともに、各解析対象集団で、患者の内訳、治験実施計画書逸脱、人口統計学的特性、治験薬投与開始前、投与中、投与終了後に使用した薬剤・治療及び服薬遵守について、チカグレロル群とクロピドグレル群で差は認められなかった。また、両試験ともに、ベースライン時の心血管系リスクについて投与群間で偏りはみられなかった。
- PLATO 試験における急性冠症候群の治療は、海外における急性冠症候群の治療ガイドラインを反映するものであった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者における急性冠症候群の治療は、本邦の急性冠症候群の治療ガイドラインを反映するものであった。
- アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は、PLATO 試験の最大解析対象集団及び侵襲的治療予定例と比べて重要な差は認められなかった。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、最終診断名が不安定狭心症であった患者が PLATO 試験に比べて多かったが、これは本邦における急性冠症候群患者の分布を反映するものであった。

2.7.4.1.2.2 陳旧性心筋梗塞におけるⅢ相試験（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団

PEGASUS 試験は、アテローム血栓症のリスク因子を有する心筋梗塞既往（1～3 年前）患者を対象として、アスピリン治療下でチカグレロルの 2 用量（90 mg 1 日 2 回及び 60 mg 1 日 2 回）を投与したときの心血管性イベント予防における有効性と安全性をプラセボと比較する国際共同、無作為化、二重盲検試験である。

PEGASUS 試験全体では、計 20942 例（無作為割付け例の 99.0%）が治験薬（チカグレロル又はプラセボ）の投与を 1 回以上受け、その内訳はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（以下、チカグレロル 90 mg 群）6988 例、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与群（以下、チカグレロル 60 mg 群）6958 例、及びプラセボ群 6996 例であった。

チカグレロルの両用量群では、投与中止率がプラセボ群に比べて高く、その結果、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。平均投与期間はチカグレロル 90 mg 群で約 23.9 カ月、チカグレロル 60 mg 群で約 25.3 カ月及びプラセボ群で約 27.3 カ月、その中央値はそれぞれ約 28.3、約 29.4 及び約 30.4 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 0～48 カ月であった（表 4）。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（表 4）。

投与期間が 12 カ月以上の患者数はチカグレロル 90 mg 群で 5203 例（74.5%）、チカグレロル 60 mg 群で 5481 例（78.8%）、及びプラセボ群で 5992 例（85.6%）、また、投与期間が 24 カ月以上の患者数はそれぞれ 4291 例（61.4%）、4505 例（64.7%）及び 4996 例（71.4%）、投与期間が 36 カ月以上の患者数はそれぞれ 1445 例（20.7%）、1620 例（23.3%）及び 1716 例（24.5%）であった（表 5）。

投与中止の理由として最も多かったのは有害事象であり（2.7.4.2.5.2項）、特に、出血の有害事象による投与中止については2.7.4.2.1.2項、呼吸困難による投与中止については2.7.4.2.6.1項に記載した。平均追跡調査期間 31.8 カ月に基づく年間中止率は、チカグレロル 90 mg 群 12.1%/年、チカグレロル 60 mg 群 10.8%/年、プラセボ群 8.1%/年であった。

治験薬の投与を中断した患者の割合は、チカグレロル 90 mg 群 26.4%、チカグレロル 60 mg 群 25.4%、及びプラセボ群 22.7%であった。治験薬の投与を 1 回中断した患者の割合は、チカグレロル 90 mg 群 18.2%、チカグレロル 60 mg 群 17.2%、及びプラセボ群 16.7%であった。治験薬の投与を 4 回以上中断した患者はほとんどなく、チカグレロル 90 mg 群 1.0%、チカグレロル 60 mg 群 1.1%、及びプラセボ群 0.6%であった。1 回の中断期間の中央値はチカグレロル 90 mg 群 9.0 日、チカグレロル 60 mg 群 8.0 日、及びプラセボ群 9.0 日であった。投与中断の理由は様々であったが、最も多かったのは非出血性の有害事象又は重篤な有害事象であり、この理由による中断率はチカグレロル 90 mg 群 14.5%、チカグレロル 60 mg 群 13.7%、及びプラセボ群 10.5%であった。なお、出血の有害事象又は重篤な有害事象による中断率は、チカグレロル 90 mg 群 3.4%、チカグレロル 60 mg 群 2.8%、及びプラセボ群 0.8%であった。

治験薬への総投与期間をサブグループ別に検討したところ、全体の場合と同様の傾向であった。チカグレロル群では投与中止率が高かったため、プラセボ群に比べて総投与期間が短く、この傾向は地域別、年齢別、性別、及び人種別（総投与期間に群間差がなかった黒人を除く）のいずれのサブグループでもみられた。

PEGASUS 試験では、治験実施計画書の規定に従って、大部分の患者が試験期間を通してアスピリンを併用しており、非使用例は 9 例であった。アスピリンの 1 日用量は、地域におけるアスピリンの処方状況を反映して、75～81 mg が 48.9%、100 mg が 49.3%と大半を占め、100 mg 超は 2.7%と少なかった。治験実施計画書で規定された 75～150 mg よりも低用量又は高用量を使用した患者は 97 例（0.1%未満）であった。

PEGASUS 試験では、組入れ後に ADP 受容体拮抗薬が適応となる事態（急性冠症候群又は PCI 施行等）が生じた患者では、当該地域のガイドライン及び実施医療機関の診察指針に従って、治験責任医師が適切な改変治療を行った。治験薬による改変治療を受けた患者の割合は、チカグレ

ロル 90 mg 群で 3.3%、チカグレロル 60 mg 群で 3.6%、及びプラセボ群で 4.3%であった。改変治療の初回投与日で打ち切りした場合の出血の発現状況については2.7.4.2.1.2項に記載した。

表 4　　投与期間（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

		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）
総投与期間（カ月）[a]	例数	6988	6958	6996
	平均	23.93	25.29	27.34
	標準偏差	13.65	13.07	11.63
	最小値	0.03	0.03	0.03
	第 1 四分位数	11.33	17.37	21.77
	中央値	28.33	29.40	30.40
	第 3 四分位数	35.27	35.73	35.93
	最大値	48.00	47.43	47.43
	総投与年数[b]	13936	14663	15939
実際の投与期間（カ月）[c]	例数	6988	6958	6996
	平均	23.54	24.90	27.04
	標準偏差	13.63	13.06	11.61
	最小値	0.03	0.03	0.03
	第 1 四分位数	10.47	16.30	21.17
	中央値	27.83	28.90	30.12
	第 3 四分位数	34.83	35.40	35.73
	最大値	47.87	47.43	47.43
	総投与年数[b]	13710	14440	15766

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.1.1.2 から引用
a　総投与期間＝（最終投与日－投与開始日＋1）/30
b　総投与年数＝投与群別に総投与期間を合計した年数
c　実際の投与期間＝投与中断期間を除いた総投与期間。盲検下改変治療の中断期間は含める。

表 5　　投与期間別の曝露状況（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

投与期間	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（6988 例） 投与例数[a]（%）[b]	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（6958 例） 投与例数[a]（%）[b]	プラセボ（6996 例） 投与例数[a]（%）[b]
0	6988 (100%)	6958 (100%)	6996 (100%)
1 日	6988 (100%)	6958 (100%)	6996 (100%)
30 日	6434 (92.1%)	6527 (93.8%)	6799 (97.2%)
4 カ月	5899 (84.4%)	6110 (87.8%)	6505 (93.0%)
8 カ月	5476 (78.4%)	5705 (82.0%)	6204 (88.7%)
12 カ月	5203 (74.5%)	5481 (78.8%)	5992 (85.6%)
18 カ月	4842 (69.3%)	5126 (73.7%)	5643 (80.7%)
24 カ月	4291 (61.4%)	4505 (64.7%)	4996 (71.4%)

表 5　投与期間別の曝露状況（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

投与期間	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（6988 例）投与例数 [a]（%）[b]	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（6958 例）投与例数 [a]（%）[b]	プラセボ（6996 例）投与例数 [a]（%）[b]
30 カ月	3142 (45.0%)	3328 (47.8%)	3653 (52.2%)
36 カ月	1445 (20.7%)	1620 (23.3%)	1716 (24.5%)
42 カ月	216 (3.1%)	222 (3.2%)	270 (3.9%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.1.2.2 から引用
本表は、投与開始日から最終投与日までの全投与期間を対象とする。
a　各期間の開始時に投与を行っていた患者数
b　各投与群の総例数に対する割合

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団における人口統計学的特性は 3 投与群で類似していた（表 6）。平均年齢は 65.3 歳、75 歳超は 2534 例（12.1%）であった。年齢層別では、65 歳以上（54.5%）が 65 歳未満（45.5%）に比べて若干多かった。大半（76.1%）が男性であった。PEGASUS 試験は世界の広範な地域で実施した国際共同試験であり、人種別で大部分（86.7%）は白人であったが、黒人（1.7%）、アジア人（10.7%）、その他の人種（0.9%）も組入れられた。

平均体重は 82.0 kg（70 kg 未満は 22.6%、90 kg 超は 27.1%）、BMI の平均値は 28.5 kg/m^2 であった（表 7）。喫煙状況については、常習喫煙者 16.7%、元喫煙者 48.3%、非喫煙者 35.0%であり、投与群間で大きな違いはなかった。

表 6　人口統計学的特性（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	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）	合計（20942 例）
年齢（歳）	例数	6988	6958	6996	20942
	平均	65.4	65.2	65.4	65.3
	標準偏差	8.4	8.4	8.3	8.3
	中央値	65.0	65.0	65.0	65.0
	最小値	47	49	50	47
	最大値	93	93	95	95
年齢層別例数（%）	<65 歳	3160 (45.2%)	3252 (46.7%)	3123 (44.6%)	9535 (45.5%)
	65-75 歳	2955 (42.3%)	2874 (41.3%)	3044 (43.5%)	8873 (42.4%)
	>75 歳	873 (12.5%)	832 (12.0%)	829 (11.8%)	2534 (12.1%)
性別例数（%）	男性	5325 (76.2%)	5320 (76.5%)	5294 (75.7%)	15939 (76.1%)
	女性	1663 (23.8%)	1638 (23.5%)	1702 (24.3%)	5003 (23.9%)
人種例数（%）	白人	6080 (87.0%)	6006 (86.3%)	6065 (86.7%)	18151 (86.7%)
	黒人	106 (1.5%)	126 (1.8%)	114 (1.6%)	346 (1.7%)

表 6　　人口統計学的特性（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	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）	合計（20942 例）
民族 例数（%）	アジア人	736 (10.5%)	756 (10.9%)	755 (10.8%)	2247 (10.7%)
	その他	66 (0.9%)	70 (1.0%)	62 (0.9%)	198 (0.9%)
	ヒスパニック/ラテン系 [a]	862 (12.3%)	828 (11.9%)	843 (12.0%)	2533 (12.1%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.1.3.1.2 から引用
すべての人口統計学的データについて、データが得られた患者数を分母として割合を算出している。
a　　白人：ヒスパニック/ラテン系、黒人：ヒスパニック

表 7　　他の基準値の特性（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	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）	合計（20942 例）
体重 (kg)	例数	6981	6956	6989	20926
	平均	82.0	82.1	81.8	82.0
	標準偏差	16.7	17.0	16.6	16.8
	中央値	80.7	81.0	80.0	81.0
	最小値	30	30	35	30
	最大値	160	200	176	200
体重層別 (kg) 例数 (%)	例数	6981	6956	6989	20926
	<70	1558 (22.3%)	1612 (23.2%)	1558 (22.3%)	4728 (22.6%)
	70-90	3484 (49.9%)	3422 (49.2%)	3621 (51.8%)	10527 (50.3%)
	>90	1939 (27.8%)	1922 (27.6%)	1810 (25.9%)	5671 (27.1%)
	<60	510 (7.3%)	517 (7.4%)	501 (7.2%)	1528 (7.3%)
	≥60	6471 (92.7%)	6439 (92.6%)	6488 (92.8%)	19398 (92.7%)
	<50	74 (1.1%)	99 (1.4%)	79 (1.1%)	252 (1.2%)
	≥50	6907 (98.9%)	6857 (98.6%)	6910 (98.9%)	20674 (98.8%)
BMI (kg/m^2)	例数	6977	6949	6984	20910
	平均	28.5	28.5	28.4	28.5
	標準偏差	4.9	4.9	4.9	4.9
	中央値	27.8	27.9	27.8	27.8
	最小値	14.7	11.9	15.2	11.9
	最大値	62.6	69.2	95.6	95.6

表 7　　他の基準値の特性（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	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）	合計（20942 例）
BMI 層別 (kg/m^2) 例数 (%)	例数	6977	6949	6984	20910
	<30	4693 (67.3%)	4643 (66.8%)	4776 (68.4%)	14112 (67.5%)
	≥30	2284 (32.7%)	2306 (33.2%)	2208 (31.6%)	6798 (32.5%)
	<19	56 (0.8%)	66 (0.9%)	64 (0.9%)	186 (0.9%)
	≥19	6921 (99.2%)	6883 (99.1%)	6920 (99.1%)	20724 (99.1%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.1.3.8.2 から引用

PEGASUS 試験の日本人安全性解析対象集団

PEGASUS 試験の日本人部分集団では、計 895 例が治験薬（チカグレロル又はプラセボ）の投与を 1 回以上受け、その内訳はチカグレロル 90 mg 群 299 例、チカグレロル 60 mg 群 299 例、及びプラセボ群 297 例であった。治験薬への曝露状況は 3 投与群でほぼ同じであり、平均投与期間はチカグレロル 90 mg 群で約 23.7 カ月、チカグレロル 60 mg 群で約 25.4 カ月及びプラセボ群で約 25.4 カ月、その中央値はそれぞれ約 26.6、約 28.7 及び約 26.4 カ月であった（表 8）。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（表 8）、最大値は全安全性解析対象集団（48 カ月）に比べて短かった。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（表 8）。

投与期間が 12 カ月以上の患者数はチカグレロル 90 mg 群で 244 例（81.6%）、チカグレロル 60 mg 群で 257 例（86.0%）、及びプラセボ群で 270 例（90.0%）、また、投与期間が 24 カ月以上の患者数はそれぞれ 169 例（56.5%）、184 例（61.5%）及び 174 例（58.6%）、投与期間が 36 カ月以上の患者数はそれぞれ 31 例（10.4%）、34 例（11.4%）及び 34 例（11.4%）であった（表 9）。投与期間が 24 カ月以上の患者数の割合は、いずれの投与群でも、全安全性解析対象集団に比べて低かった。

PEGASUS 試験の日本人部分集団で改変治療を受けた患者割合は約 2.8%であり、チカグレロル 90 mg 群で 3.3%、チカグレロル 60 mg 群で 3.0%、及びプラセボ群で 2.3%であった。

表 8　　投与期間（PEGASUS 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（299 例）	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）	プラセボ（297 例）
総投与期間（カ月）[a]	例数	299	299	297
	平均	23.66	25.35	25.37
	標準偏差	11.42	10.40	9.68
	最小値	0.07	0.07	0.10
	第 1 四分位数	17.63	19.40	19.17
	中央値	26.63	28.70	26.40

表 8　投与期間（PEGASUS 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（299 例）	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）	プラセボ（297 例）
	第 3 四分位数	33.60	33.83	34.20
	最大値	38.27	38.07	38.07
	総投与年数 [b]	589	632	628
実際の投与期間（カ月）[c]	例数	299	299	297
	平均	23.39	24.99	25.12
	標準偏差	11.37	10.45	9.71
	最小値	0.07	0.07	0.10
	第 1 四分位数	17.53	19.07	19.03
	中央値	26.17	28.10	26.23
	第 3 四分位数	32.97	33.37	34.10
	最大値	38.03	38.07	38.07
	総投与年数 [b]	583	623	622

試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.1.1.2 から引用
a　総投与期間＝（最終投与日－投与開始日＋1）/30
b　総投与年数＝投与群別に総投与期間を合計した年数
c　実際の投与期間＝投与中断期間を除いた総投与期間。盲検下改変治療の中断期間は含める。

表 9　投与期間別の曝露状況（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

投与期間	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（299 例） 投与例数 [a]（%）[b]	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例） 投与例数 [a]（%）[b]	プラセボ（297 例） 投与例数 [a]（%）[b]
0	299 (100%)	299 (100%)	297 (100%)
1 日	299 (100%)	299 (100%)	297 (100%)
30 日	287 (96.0%)	292 (97.7%)	291 (98.0%)
4 カ月	268 (89.6%)	274 (91.6%)	284 (95.6%)
8 カ月	252 (84.3%)	268 (89.6%)	276 (92.9%)
12 カ月	244 (81.6%)	257 (86.0%)	270 (90.9%)
18 カ月	216 (72.2%)	238 (79.6%)	236 (79.5%)
24 カ月	169 (56.5%)	184 (61.5%)	174 (58.6%)
30 カ月	113 (37.8%)	135 (45.2%)	121 (40.7%)
36 カ月	31 (10.4%)	34 (11.4%)	34 (11.4%)
42 カ月	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.1.2.2 から引用
本表は、投与開始日から最終投与日までの全投与期間を対象とする。
a　各期間の開始時に投与を行っていた患者数
b　各投与群の総例数に対する割合

PEGASUS 試験の日本人安全性解析対象集団における人口統計学的特性は 3 投与群で類似していた（表 10）。平均年齢は 66.6 歳、75 歳超は 148 例（16.5%）であった。年齢層別では、65 歳以上（59.4%）が 65 歳未満（40.6%）に比べて多かった。大半（85.3%）が男性であった。

平均体重は 65.2 kg（70 kg 未満は 66.8%、90 kg 超は 2.3%）、BMI の平均値は 24.6 kg/m^2 であり（表 11）、いずれも全安全性解析対象集団に比べて低かった。なお、体重が 50 kg 未満の患者割合は 6.9%、BMI が 19 kg/m^2 未満の患者割合は 4.0%であった。

表 10　人口統計学的特性（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	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）	合計（895 例）
年齢（歳）	例数	299	299	297	895
	平均	65.8	67.3	66.5	66.6
	標準偏差	8.7	8.5	8.3	8.5
	中央値	65.0	68.0	67.0	67.0
	最小値	50	50	50	50
	最大値	86	91	87	91
年齢層別例数(%)	<50 歳	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	>=50 歳	299 (100%)	299 (100%)	297 (100%)	895 (100%)
	<65 歳	134 (44.8%)	111 (37.1%)	118 (39.7%)	363 (40.6%)
	>=65 歳	165 (55.2%)	188 (62.9%)	179 (60.3%)	532 (59.4%)
	<75 歳	243 (81.3%)	238 (79.6%)	241 (81.1%)	722 (80.7%)
	>=75 歳	56 (18.7%)	61 (20.4%)	56 (18.9%)	173 (19.3%)
	<65 歳	134 (44.8%)	111 (37.1%)	118 (39.7%)	363 (40.6%)
	65-75 歳	117 (39.1%)	133 (44.5%)	134 (45.1%)	384 (42.9%)
	>75 歳	48 (16.1%)	55 (18.4%)	45 (15.2%)	148 (16.5%)
性別　例数 (%)	男性	263 (88.0%)	251 (83.9%)	249 (83.8%)	763 (85.3%)
	女性	36 (12.0%)	48 (16.1%)	48 (16.2%)	132 (14.7%)
人種　例数 (%)	アジア人	299 (100%)	299 (100%)	297 (100%)	895 (100%)
民族　例数 (%)	中国人	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
	日本人	297 (99.3%)	299 (100%)	296 (99.7%)	892 (99.7%)
	不明	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)

試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.1.3.1.2 から引用
すべての人口統計学的データについて、データが得られた患者数を分母として割合を算出している。

表 11　他の基準値の特性（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	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）	合計（895 例）
身長（cm）	例数	299	299	297	895

表 11　他の基準値の特性（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	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）	合計（895 例）
	平均	162.7	162.8	162.6	162.7
	標準偏差	7.8	8.0	7.6	7.8
	中央値	163.0	164.0	163.0	163.0
	最小値	134	130	144	130
	最大値	179	181	180	181
体重 (kg)	例数	299	299	297	895
	平均	65.6	65.2	65.0	65.2
	標準偏差	11.5	11.6	11.3	11.5
	中央値	65.0	65.0	64.0	65.0
	最小値	33	33	35	33
	最大値	113	102	110	113
体重層別 (kg) 例数 (%)	例数	299	299	297	895
	<70	195 (65.2%)	200 (66.9%)	203 (68.4%)	598 (66.8%)
	70-90	98 (32.8%)	93 (31.1%)	85 (28.6%)	276 (30.8%)
	>90	6 (2.0%)	6 (2.0%)	9 (3.0%)	21 (2.3%)
	<60	91 (30.4%)	98 (32.8%)	96 (32.3%)	285 (31.8%)
	≥60	208 (69.6%)	201 (67.2%)	201 (67.7%)	610 (68.2%)
	<50	17 (5.7%)	23 (7.7%)	22 (7.4%)	62 (6.9%)
	≥50	282 (94.3%)	276 (92.3%)	275 (92.6%)	833 (93.1%)
BMI (kg/m^2)	例数	299	299	297	895
	平均	24.7	24.5	24.5	24.6
	標準偏差	3.4	3.4	3.2	3.4
	中央値	24.3	24.1	24.2	24.2
	最小値	17.3	16.9	16.2	16.2
	最大値	36.9	35.0	35.4	36.9
BMI 層別 (kg/m^2) 例数 (%)	例数	299	299	297	895
	<30	275 (92.0%)	277 (92.6%)	279 (93.9%)	831 (92.8%)
	≥30	24 (8.0%)	22 (7.4%)	18 (6.1%)	64 (7.2%)
	<19	9 (3.0%)	14 (4.7%)	13 (4.4%)	36 (4.0%)
	≥19	290 (97.0%)	285 (95.3%)	284 (95.6%)	859 (96.0%)

試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.1.3.8.2 から引用

2.7.4.1.2.3　第Ⅱ相試験

2.7.4.1.2.3.1　アジア共同第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験において、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（43 例、うち日本人 36 例）、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群（50 例、うち日本人 42 例）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（46 例、うち日本人 40 例）のいずれも、投与期間の平均日数は 29 日であった。

人口統計学的特性は 3 つの投与群で概ね類似していた。全般的な人口統計学的特性は、男性の割合が高かったことを除いて、検討対象とした日本人及びアジア人の安定期にある冠動脈疾患患者を代表するものであった。

2.7.4.1.2.3.2　海外第Ⅱ相試験

海外第Ⅱ相試験は PLATO 試験に比べ小規模で投与は短期間であった。統合した海外第Ⅱ相試験のデータセットにおけるチカグレロルの曝露の大半は、最も大規模な試験 DISPERSE2 試験から得られている。統合したデータセット（全投与群）では、大半の患者の投与期間は、4 週間超であった。投与期間の平均日数は、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群が最も多く（360 例、平均日数 51.9 日）、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（513 例、44.4 日）、クロピドグレル（498 例、45.2 日）及びプラセボ（12 例、40.7 日）で同程度であり、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群（41 例、27.9 日）及び 400 mg 1 日 1 回投与群（46 例、27.5 日）が最も短かった。平均投与期間の差は、試験デザインや用法・用量が 4 試験間で異なっていたことによる。

海外第Ⅱ相試験の人口統計学的特性は、対象患者集団の違い（安定期の冠動脈疾患（OFFSET 試験及び RESPOND 試験）、ST 非上昇型心筋梗塞の急性冠症候群（DISPERSE2 試験）、アテローム性疾患（DISPERSE 試験））にかかわらず PLATO 試験と概して同様であり、各試験において投与群間で類似していた。統合したデータセットでは、投与群間の人口統計学的特性の差は、各試験の対象疾患が異なったために生じた。治験薬初回投与後の併用薬は、対象患者集団で予測された薬剤を代表するものであった。服薬遵守率はすべての試験で解析に十分な程度であった。

2.7.4.1.2.4　第Ⅰ相試験

完了した第Ⅰ相 43 試験に参加した被験者のうち約 900 例がチカグレロルの用量 0.1 mg～1260 mg の投与を 1 回以上受けた。

日本人健康被験者を含む第Ⅰ相 3 試験では、日本人 8 例がチカグレロル 50 mg、200 mg 及び 400 mg を漸増単回投与、日本人 8 例がチカグレロル 100 mg、300 mg 及び 600 mg を漸増単回投与、日本人 15 例がチカグレロル 100 mg 1 日 1 回を 2 日間及び 1 日 2 回を 6 日間投与、日本人 15 例がチカグレロル 300 mg 1 日 1 回を 2 日間及び 1 日 2 回を 6 日間投与（うち 1 例は 12 回投与）、及び日本人 12 例がチカグレロル 90 mg を単回投与された。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 出血

背景

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。

チカグレロルの第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験の一部では、出血を通常の有害事象の場合と同様に評価したが、PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験では、出血の評価を安全性の目的として設定した（2.7.4.1.1.4.2項参照）。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験においては、PLATO 試験の定義による Major bleeding を主要な安全性のエンドポイントとし、Major bleeding の初回発現までの期間を主要安全性評価項目とした。PEGASUS 試験では、主に TIMI の定義による Major bleeding、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding、PLATO 試験の定義による Major bleeding の初回発現までの期間を安全性評価項目とした（TIMI の定義及び PLATO 試験の定義については 2.7.4.1.1.4.2(c)を参照）。Major bleeding のなかでも致死的出血及び頭蓋内出血は、最も重度の出血であり、不可逆的な障害を伴う。いずれも TIMI の定義による Major bleeding 及び PLATO 試験の定義による Major bleeding の要約に含まれているが、詳細については別途評価した。

第Ⅲ相試験とは異なり、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験では、有害事象として報告された出血を評価した。

2.7.4.2.1.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

冠動脈処置に関連する出血発現リスクを考慮して、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。

主要安全性評価項目 - PLATO 試験の定義による Major bleeding

PLATO 試験の侵襲的治療予定例及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における、PLATO 試験の定義による Major bleeding、致死的な Major bleeding、生命を脅かす Major bleeding、及びその他の Major bleeding の発現例数を表 12に示した。また、PLATO 試験の侵襲的治療予定例における Major bleeding 発現の HR（対数変換値）及び 95%CI を、PLATO 試験に参加した国別に、また、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団の結果を含めて図 1（横破線は PLATO 試験全体の HR 対数変換値）に示した。

PLATO 試験では、侵襲的治療又は内科的治療が予定された急性冠症候群患者におけるチカグレロルの安全性を評価した。この全安全性解析対象集団において、PLATO 試験の定義による Major bleeding（主要安全性評価項目）の発現率にチカグレロル群とクロピドグレル群で差はなかった（HR 1.04、〔95% CI 0.95～1.13〕、p=0.4336）。

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も、Major bleeding の発現例数は両投与群で同程度であった（表 12）。

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主要安全性評価項目の結果は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例におけるものと同様であった。投与開始後 6～12 カ月において PLATO 試験の定義による Major bleeding が発現した患者数は少なく、チカグレロル群で 34 例（10.5 Kaplan-Meier 〔KM〕%/年）、クロピドグレル群で 24 例（8.5 KM%/年）であった（表 12）（HR 1.41〔95% CI 0.83～2.38〕）。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 の発現の HR（対数変換値）及び 95%CI 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 HR（対数変換値）の範囲内に含まれることから（図 1）、両集団の 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。

表 12　PLATO 試験の定義による Major bleeding 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		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）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（6585 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
特性	発現例数 (KM%/年)	発現例数 (KM%/年)	発現例数 (KM%/年)	発現例数 (KM%/年)
主要な安全性評価項目				
Major bleeding	689 (11.5)	691 (11.6)	34 (10.5)	24 (8.5)
Major bleeding（重症度別）				
致死的又は生命を脅かすもの	366 (6.0)	351 (5.9)	25 (7.8)	17 (6.5)
致死的	11 (0.2)	14 (0.3)	3 (0.9)	1 (1.1)
生命を脅かす [a]	355 (5.8)	338 (5.6)	22 (6.9)	16 (5.4)
その他 [a]	340 (5.9)	360 (6.1)	9 (2.7)	9 (2.8)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.17　表 19 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.2.3.2 から引用
a　「生命を脅かすもの」及び「その他の Major bleeding」は、より重症度の高い出血が先行して発現する可能性もあるため、最初の出血までの期間の対象としなかった。同一患者が複数のカテゴリーで集計されている場合がある。
KM：Kaplan-Meier

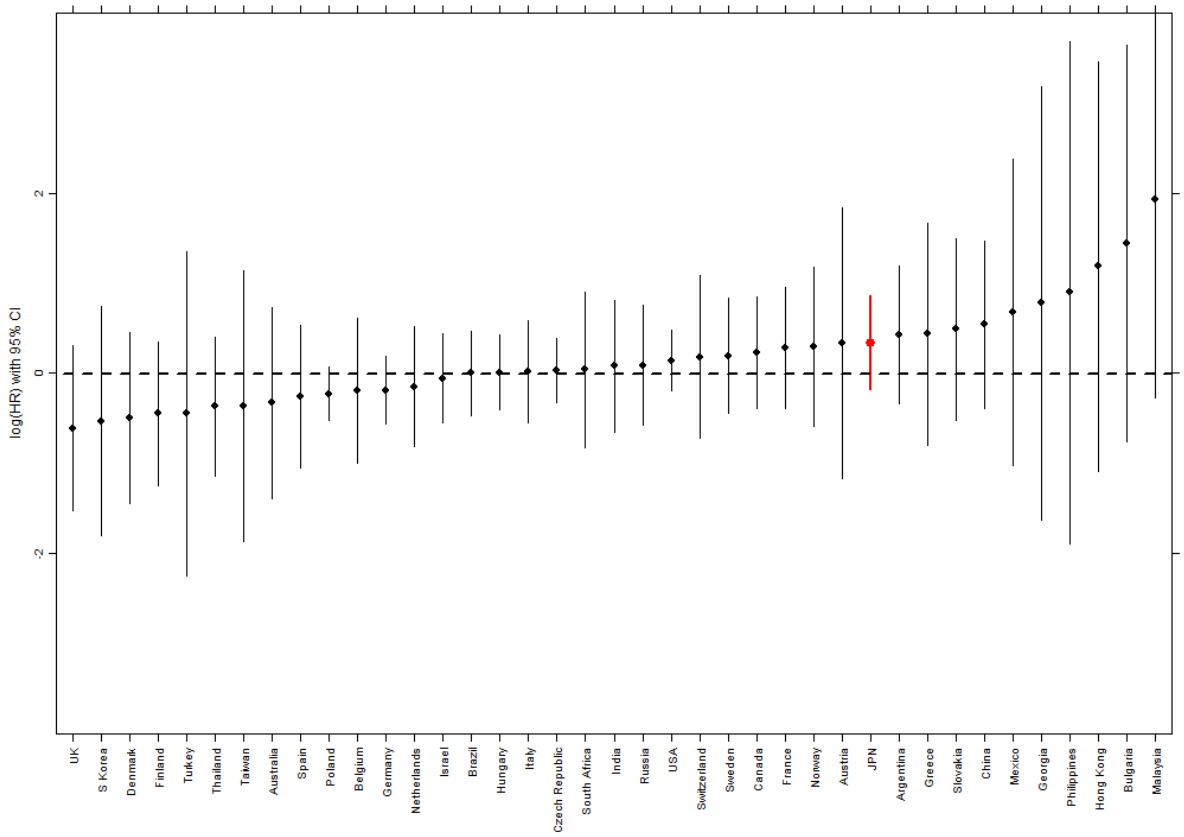


図 1　PLATO 試験の国別及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における、PLATO 試験の定義による Major bleeding の HR 対数変換値及び 95%CI（PLATO 試験：侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

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

表 12に示したとおり、Major bleeding の発現例数は PLATO 試験の侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団で 1380 例、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団で 58 例であった。この結果は 2 試験の被験者数の差を反映しており、PLATO 試験では被験者数が十分に多く、結果にはより頑健性があると考えられる。

チカグレロルの Major bleeding の発現リスクがクロピドグレルと同様であることは、PLATO 試験のアジアコホートからのデータにより、さらに裏付けられている。このコホートは、アジア共同第Ⅲ相試験の副次的目的「対象患者におけるチカグレロルの安全性を、PLATO 試験の全被験者及びアジアコホートの安全性と比較検討する。」（2.7.4.1.1.1項）で設定されたものである。PLATO 試験のアジアコホートは中国、韓国、台湾、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン、シンガポール及びタイの急性冠症候群患者 1056 例から成り、Major bleeding の発現例数は、チカグレロル群で 53 例（10.9 KM%/年）、クロピドグレル群で 48 例（10.8 KM%/年）であった（HR 1.07、〔95% CI 0.73～1.59〕）。

PLATO 試験の定義による「Major bleeding + Minor bleeding の合計」

PLATO 試験の侵襲的治療予定例及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における、PLATO 試験の定義による Major bleeding と PLATO 試験の定義による Minor bleeding を合計して「Major bleeding+Minor bleeding の合計」のカテゴリーの発現例数を表 13に示した。また、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「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現の HR（対数変換値）及び 95%CI を、PLATO 試験に参加した国別に、また、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団の結果を含めて図 2（横破線は PLATO 試験全体の HR 対数変換値）に示した。

表 13　PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」（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		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）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（6585 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
特性	発現例数（KM%/年）	発現例数（KM%/年）	発現例数（KM%/年）	発現例数（KM%/年）
Major bleeding+ Minor bleeding の合計	961 (16.0)	883 (14.7)	84 (27.0)	54 (17.2)
Minor bleeding	324 (5.5)	238 (4.1)	56 (18.7)	35 (11.1)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.17　表 19 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.2.5.2 及び表 11.3.2.11.2 から引用
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。
KM：Kaplan-Meier

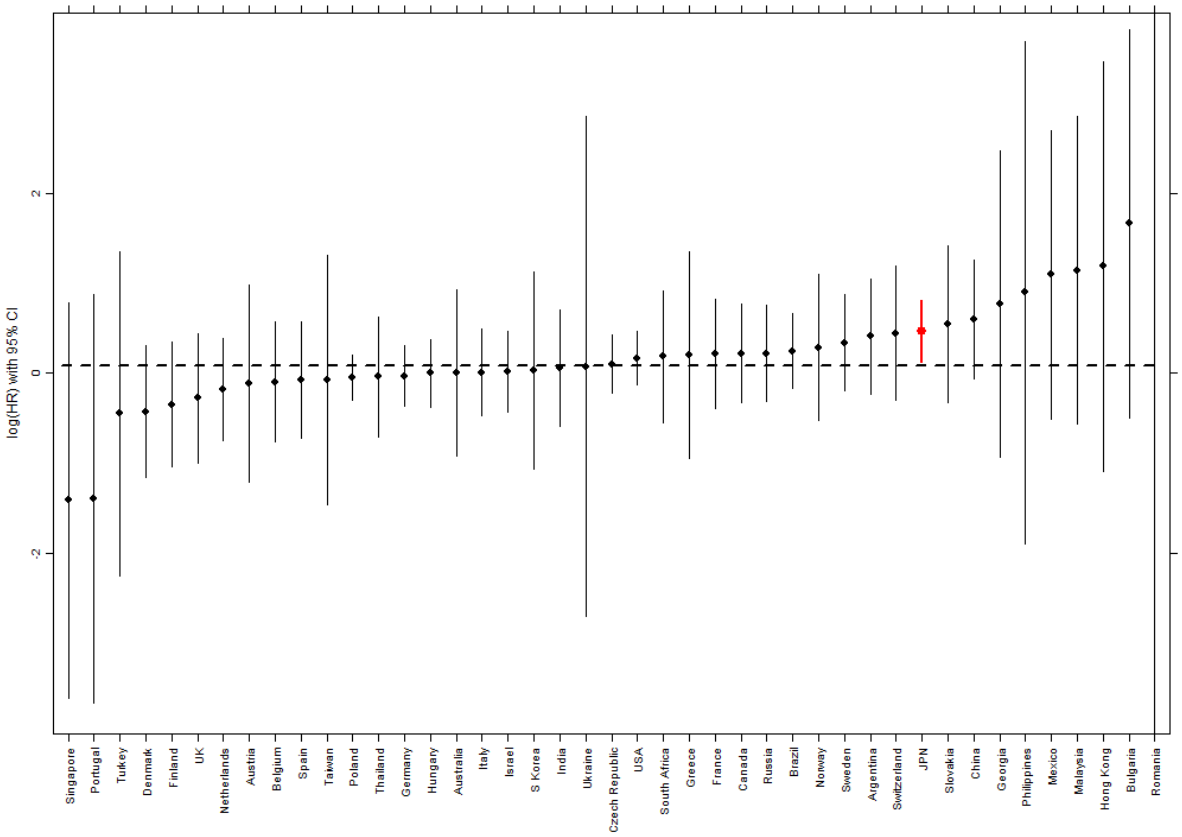


図 2　　PLATO 試験の国別及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における、「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の HR 対数変換値及び 95%CI（PLATO 試験：侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.17　図 10 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では、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例数はチカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった（表 12）が、PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現例数は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が数値的に多かった（表 13）（HR 1.09、〔95% CI 0.99～1.19〕）。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現例数は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が数値的に多かった（表 13）（HR 1.62、〔95% CI 1.14～2.28〕）。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団及び PLATO 試験の侵襲的治療予定例の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高かったが、この群間差は、主にチカグレロル群での Minor bleeding の発現率が高かったことによるものであった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現の HR（対数変換値）及び 95%CI 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 HR（対数変換値）の範囲内に含まれることから（図 2）、両集団の「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現の相対 HR は大きく異なるものではないことが示された。

PLATO 試験とアジア共同第Ⅲ相試験で「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の結果が同様であることは、PLATO 試験のアジアコホートからのデータにより、さらに裏付けられている。PLATO 試験に参加したアジア人 1041 例において、「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現例数は、チカグレロル群で 84 例（17.1 KM%/年）、クロピドグレル群で 63 例（14.0 KM%/年）であり（HR 1.32、〔95% CI 0.95～1.83〕）、その発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べてわずかに高かった。

CABG に関連する出血

本邦では、海外に比べて CABG が施行されることは少なく、この治療状況を反映して、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者における CABG 施行例は 15 例（2.2%、チカグレロル群 10 例、クロピドグレル群 5 例）とまれであった。したがって、本項では、チカグレロル投与例での CABG 等の処置に関連する安全性については、PLATO 試験からの知見をもとに、クロピドグレル投与の場合と比較して考察する。

CABG 施行中に出血が生じることは普通であり、ヘモグロビン 30 g/L 以上の減少はよくみられ、通常 2～3 単位の輸血が行われる（Eagle et al 2004）。CABG の必要性は必ずしも予測できず、抗血小板療法による治療中に CABG が必要になる可能性もある。したがって、CABG の施行前に、抗血小板療法に伴う出血の発現リスクを特定しておくことが重要である。PLATO 試験では、CABG が必要となる可能性により患者を除外することはしなかった。

PLATO 試験では、副次的目的の一つとして、CABG 施行例を対象に、侵襲的治療の時期との関連で、チカグレロルの有効性及び安全性をクロピドグレルと比較検討した。CABG に関連する出血を全般的に評価したうえで、出血までの期間として、治験薬最終投与から CABG までの期間別に評価した。

CABG に関連する出血の報告については、試験によりかなり異なることが示されている（Wiviott et al 2007、Kim et al 2008）。一因として、出血及び/又は CABG に関連すると臨床的に判断され当該事象が有害事象として認められない限り、治験責任医師は必ずしも正確に同じ基準で報告するわけではないことが考えられた。したがって、PLATO 試験では、急性冠症候群患者を対象とした従来の臨床試験と異なり、ICAC が設置され、CABG 施行例すべてを慎重に検討し、ヘモグロビン変化及び輸血の客観的で定量的な測定並びにその他の基準に基づき、出血の重症度分類を行った。

PLATO 試験の CABG 施行例では、Major bleeding の発現率は両投与群ともに 80.8%であった。CABG に関連する致死的出血の発現例は少数で、各投与群 6 例（CABG 施行例の 0.8%）であった。

図 3に ICAC が判定した PLATO 試験の定義による CABG に関連する「致死的又は生命を脅かす Major bleeding」のチカグレロル群とクロピドグレル群の発現率を治験薬最終投与から CABG までの期間別に示した。

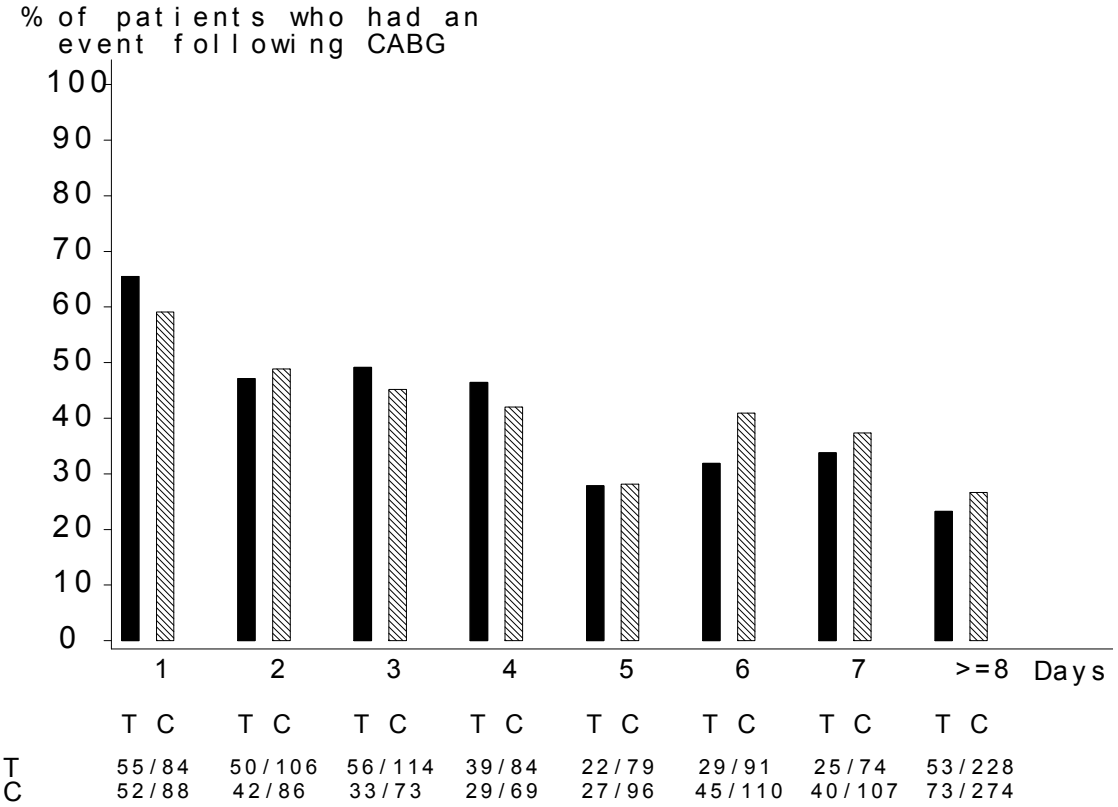


図 3　治験薬最終投与から CABG までの日数別の CABG に関連する PLATO 試験の定義（ICAC 判定）による致死的又は生命を脅かす Major bleeding（PLATO 試験：全安全性解析対象集団）

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　図 11.3.2.4 及び表 11.3.2.3.4.3 から引用
X 軸は、治験薬最終投与から CABG 施行までの日数を示す。
PLATO 試験の治験実施計画書では、CABG 又は他の大手術前に治験薬を盲検のまま投与中断することを推奨した。手術が待機的又は緊急でない場合、治験薬の投与を以下のとおり中断した。各実施医療機関の手順で、手術前に抗血小板作用が消失することとしていた場合は、[redacted]（盲検下のクロピドグレル）を手術の 5 日前に中止し、錠剤（盲検下のチカグレロル）を手術の 24 時間～72 時間前に中止することとした。各実施医療機関の手順で、抗血小板作用の消失を待たずに手術することとしていた場合は、[redacted]及び錠剤を手術の 24 時間前に中止し、アプロチニン等の止血薬を使用することとした。各実施医療機関の手順で、手術実施の可否を決定するために IPA 測定することとしていた場合は、[redacted]及び錠剤を同時に中止し、通常の測定手順に従った。
C：クロピドグレル、CABG：冠動脈バイパス術、ICAC：独立中央判定委員会、T：チカグレロル.

チカグレロル群では治験薬投与中止後のより早期に CABG が施行されたにもかかわらず、CABG に関連する「致死的又は生命を脅かす Major bleeding」の全般的な発現率は、2 投与群で同程度であった。チカグレロル群及びクロピドグレル群のいずれにおいても、「致死的又は生命を脅かす Major bleeding」の発現が少なくなる絶対閾値（CABG 施行前の中止時期）はなかったが、チカグレロル群では、最終投与から CABG までの期間が 4 日を超えると「致死的又は生命を脅かす Major bleeding」の発現率が低くなった。

CABG の施行は緊急の場合もあり、また緊急性のない場合もあるが、待機的 CABG 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、CABG 施行 5 日前にチカグレロル投与を中止すべきである。

CABG 後の死亡

出血と CABG 後の死亡（死因は問わない）の関連性についての文献が増えており、急性冠症候群患者における出血と死亡との高い関連性が報告されている（Rao et al 2004）。したがって、PLATO 試験では、CABG 開始から治験の終了までの死亡を検討した。

急性冠症候群患者で予測されるように、PLATO 試験には緊急に CABG が必要な患者が含まれた。CABG 施行例における死亡例は、チカグレロル群では 32 例（4.3%）であり、クロピドグレル群の 67 例（8.6%）に比べて少なかった。CABG 後の死亡（死因は問わない）を治験薬最終投与から CABG までの日数別に検討したとき、CABG 施行前 5 日未満以内に最終投与を受けた患者においても、チカグレロル群での死亡例（死因は問わない）はクロピドグレル群に比べて少なかった。最終投与後 5 日未満に CABG が施行された患者での死亡例は、チカグレロル群で 19 例（4.9%）、クロピドグレル群で 43 例（13.6%）であった。CABG に関連する出血の発現率がチカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であるにもかかわらず、チカグレロル投与では CABG 後の死亡についてベネフィットが認められた。

PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の臨床状況別要約

冠動脈の血行再建術にともなって出血が生じることは普通であることから、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験で認められた出血について、CABG に関連する出血、CABG に関連しない出血（CABG に関連する出血を除いた場合）、冠動脈処置（CABG、PCI、冠動脈造影）に関連する出血、及び冠動脈処置以外の処置に関連する出血、の臨床状況別に評価した。

表 14に PLATO 試験の定義による Major bleeding の臨床状況別要約、表 15に PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の臨床状況別要約を示した。

表 14　PLATO 試験の定義による Major bleeding の臨床状況別要約
（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		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）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（6585 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
Major bleeding[a]	689 (10.4)	691 (10.5)	34 (9.7)	24 (7.1)
致死的又は生命を脅かすもの	366 (5.5)	351 (5.3)	25 (7.2)	17 (5.0)
致死的	11 (0.2)	14 (0.2)	3 (0.9)	1 (0.3)
CABG に関連する Major bleeding	430 (6.5)	480 (7.3)	8 (2.3)	5 (1.5)
CABG に関連しない Major bleeding	272 (4.1)	235 (3.6)	26 (7.4)	20 (5.9)
CABG に関連しない致死的又は生命を脅かすもの	128 (1.9)	108 (1.6)	19 (5.4)	13 (3.8)
CABG に関連しない致死的	8 (0.1)	10 (0.2)	3 (0.9)	1 (0.3)
処置に関連しないもの	164 (2.5)	131 (2.0)	18 (5.2)	11 (3.2)
CABG 以外の処置に関連するもの	118 (1.8)	109 (1.7)	8 (2.3)	9 (2.6)
処置[b]に関連する Major bleeding	544 (8.2)	578 (8.8)	16 (4.6)	13 (3.8)
冠動脈処置に関連するもの	521 (7.8)	554 (8.4)	14 (4.0)	11 (3.2)
冠動脈処置以外の処置に関連するもの	26 (0.4)	30 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.9)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.17　表 20 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.2.3.2 から引用
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。
a　Major bleeding には、致死的又は生命を脅かす Major bleeding、及びその他の Major bleeding が含まれる。
b　処置には冠動脈処置と冠動脈処置以外のものが含まれる。冠動脈処置には CABG、PCI 及び冠動脈造影が含まれ、それ以外の侵襲的処置は「冠動脈処置以外の処置」とした。

表 15　PLATO 試験の定義による「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の臨床状況別要約（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		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）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（6585 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
Major bleeding+Minor bleeding の合計	961 (14.4)	883 (13.4)	84 (24.1)	54 (15.9)
CABG に関連する Major bleeding+Minor bleeding	464 (7.0)	516 (7.8)	8 (2.3)	5 (1.5)
CABG に関連しない Major bleeding+Minor bleeding	523 (7.9)	416 (6.3)	77 (22.1)	50 (14.7)
処置に関連しないもの	322 (4.8)	232 (3.5)	37 (10.6)	21 (6.2)
CABG 以外の処置に関連するもの	230 (3.5)	198 (3.0)	45 (12.9)	33 (9.7)
処置[a]に関連する Major bleeding+Minor bleeding	679 (10.2)	688 (10.4)	52 (14.9)	37 (10.9)
冠動脈処置に関連するもの	645 (9.7)	652 (9.9)	43 (12.3)	31 (9.1)
冠動脈処置以外の処置に関連するもの	42 (0.6)	50 (0.8)	12 (3.4)	7 (2.1)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.17　表 21 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.2.5.2 から引用
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。
a　処置には冠動脈処置と冠動脈処置以外のものが含まれる。冠動脈処置には CABG、PCI 及び冠動脈造影が含まれ、それ以外の侵襲的処置は「冠動脈処置以外の処置」とした。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、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。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では CABG 施行例が 15 例（2.2%）とまれであったことから、出血の発現状況を PLATO 試験と比較検討する場合、CABG に関連する出血を除いたデータで検討することが妥当である。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、CABG に関連する出血を除いた場合（CABG に関連しない出血の場合）、PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び「Major bleeding+Minor bleeding の合計」のいずれも、発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に高かった。冠動脈処置以外の処置に関連する出血の場合は、PLATO 試験の定義による Major bleeding 及

び「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現率は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に低いか、ほぼ同程度であった。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、CABG に関連する出血を除いた場合（CABG に関連しない出血の場合）、PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び「Major bleeding+Minor bleeding の合計」のいずれも、発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に高かった。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例とアジア共同第Ⅲ相試験の PCI 治療予定の日本人安全性解析対象集団では、投与群で比較した場合の出血の臨床状況別発現傾向が若干異なるが、Major bleeding 及び「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の全体としての発現傾向に大きな違いはなかった。

頭蓋内出血

表 16に、PLATO 試験の侵襲的治療予定例及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団でみられた頭蓋内出血の要約を示した。

表 16　PLATO 試験の定義（ICAC 又は CEC 判定）による致死的又は生命を脅かす Major bleeding の頭蓋内外別発現の要約（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）

特性	PLATO 試験：侵襲的治療予定例 初回出血 例数（%）		アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団 初回出血 例数（%）	
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 (6651 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 (6585 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg1 日 2 回 (349 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg1 日 1 回 (340 例)
致死的又は生命を脅かす Major bleeding 合計 [a]	366 (5.5)	351 (5.3)	25 (7.2)	17 (5.0)
致死的	11 (0.2)	14 (0.2)	3 (0.9)	1 (0.3)
頭蓋内				
頭蓋内出血合計	15 (0.2)	11 (0.2)	5 (1.4)	3 (0.9)
非致死的頭蓋内出血	9 (0.1)	10 (0.2)	3 (0.9)	2 (0.6)
致死的頭蓋内出血 [b, c]	6 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
処置に関連しない頭蓋内出血	15 (0.2)	11 (0.2)	5 (1.4)	3 (0.9)
処置に関連しない非致死的頭蓋内出血	9 (0.1)	10 (0.2)	3 (0.9)	2 (0.6)
処置に関連しない致死的頭蓋内出血	6 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
頭蓋内以外				
頭蓋内以外の出血合計	351 (5.3)	340 (5.2)	29 (8.3)	21 (6.2)
非致死的頭蓋内以外の出血合計	346 (5.2)	328 (5.0)	28 (8.0)	21 (6.2)
致死的頭蓋内以外の出血	5 (0.1)	13 (0.2)	1 (0.3)	0
処置に関連しない頭蓋内以外の出血	56 (0.8)	53 (0.8)	13 (3.7)	8 (2.4)
処置に関連しない非致死的頭蓋内以外の出血	56 (0.8)	47 (0.7)	12 (3.4)	8 (2.4)
処置に関連しない致死的頭蓋内以外の出血	0	6 (0.1)	1 (0.3)	0

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.17　表 22 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.2.8 から引用
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　致死的頭蓋内出血には、処置に関連するものとしないものの両方が含まれる。
c　致死的頭蓋内出血は、有効性の主要評価項目である複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）、安全性の主要評価項目である最初の Major bleeding までの期間に含まれない。
ICAC：独立中央判定委員会、CEC：クリニカルエンドポイント評価委員会

頭蓋内出血は生命を脅かす重篤な有害事象である。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、処置に関連しない頭蓋内の致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現例数は、チカグレロル群で 15 例（0.2%）、クロピドグレル群で 11 例（0.2%）であり、うち、頭蓋内の致死的出血はチカグレロル群 6 例（0.1%）、クロピドグレル群 1 例（<0.1%）であった。頭蓋内の致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現率は両投与群ともに低く、TRITON TIMI-38 試験のクロピドグレル投与群の発現率（0.3%）と同程度であった（Wiviott et al 2007）。

頭蓋内出血発現例において頭蓋内出血が発現する特定のリスク因子の有無を検討するために、年齢、性別、人種、地理的地域、既往歴、併存疾患、併用治療及び頭蓋内出血のタイプ別に頭蓋内出血を評価した。その結果、治験薬投与中に頭蓋内出血が発現した患者において、頭蓋内出血発現のリスク因子は特定できなかった。

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、処置に関連しない頭蓋内の致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現例数は、チカグレロル群で 5 例（1.4%）、クロピドグレル群で 3 例（0.9%）であり、うち、頭蓋内の致死的出血はチカグレロル群 2 例（0.6%）、クロピドグレル群 1 例（0.3%）であった。頭蓋内の致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現率は両投与群ともに低かった。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、治験薬投与の有無、また処置との関連性の有無を問わず、すべての頭蓋内出血発現例を対象に臨床神経学専門医による独立した盲検下レビューを実施した。

その結果、PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、明らかに治験薬との関連性ありと判定された頭蓋内出血事象はなかった。盲検下でレビューした臨床神経学専門医は、頭蓋内出血発現例について、チカグレロル群 26 例中 7 例、クロピドグレル群 15 例中 5 例が「多分関連あり」、チカグレロル群 26 例中 17 例、クロピドグレル群 15 例中 9 例が「関連があるかもしれない」とした。チカグレロル群の 1 例及びクロピドグレル群の 1 例は治験薬と「関連なし」とされ、チカグレロル群の 1 例は因果関係を判断するのに十分なデータがなかった。盲検下レビューした臨床神経学専門医の意見では、頭蓋内出血に関して非定型なものはなく、明らかに因果関係が説明できる機序、また、臨床転帰への明確な影響を示唆するものは認められなかった。

以上、PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、頭蓋内の致死的及び非致死的な Major bleeding の発現例数に投与群による数値的な差が認められたが、頭蓋内出血発現例と非発現例とを区別できる特定の因子は確認できなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験においても、PLATO 試験と同じ臨床神経学専門医が、すべての頭蓋内出血発現例を対象に独立した盲検下レビューを実施した。その結果、治験薬に「明らかに関連あり」と判定された頭蓋内出血事象はなかった。チカグレロル群における頭蓋内出血発現例 5 例中、2 例が治験薬と「おそらく関連あり」、2 例が「関連あるかもしれない」、1 例が「関連なし」と判定された。クロピドグレル群における頭蓋内出血発現例 3 例中、1 例が「関連あるかもしれない」、2 例が「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判定された。頭蓋内出血 8 例のうち、2 例は外傷性頭蓋内出血（チカグレロル群 1 例、クロピドグレル群 1 例）、2 例は動脈瘤破裂（チカグレロル群 1 例、クロピドグレル群 1 例）、1 例（クロピドグレル群）は出血性変化を伴った心原性虚血性脳卒中と考えられ、これらの頭蓋内出血と治験薬との関連性は多分ないと考えられた。盲検下レビューした専門家の意見では、頭蓋内出血に関して非定型なものはなく、明らかに因果関係が説明できる機序、また、臨床転帰への明確な影響を示唆するものは認められなかった。

Minimal bleeding

出血のうち、Major bleeding 及び Minor bleeding はより注意が必要な安全性の問題であるが、Minimal bleeding も、患者の生活の質や服薬遵守に悪影響を及ぼす可能性があり、重要である。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では Minimal bleeding は中央判定の対象でなかったため、この結果は本項に示す。Minimal bleeding については、事前に規定した治験目的はなかったため、治験担当医師が eCRF のチェックボックスに印を入れることで報告された。Minimal bleeding は、CABG に関連する Minimal bleeding の場合のみ中央判定の対象とした。

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において治療期間中に報告された Minimal bleeding（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団におけるいずれかの投与群で 2%以上）の基本語別要約を表 17に示した。

表 17　Minimal bleeding（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団におけるいずれかの投与群で 2%以上）の基本語別の要約（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	
MedDRA 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（6651 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（6585 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象発現例数（%）	1175 (17.7)	732 (11.1)	147 (42.1)	97 (28.5)
皮下出血	6 (0.1)	4 (0.1)	63 (18.1)	35 (10.3)
鼻出血	333 (5.0)	197 (3.0)	32 (9.2)	13 (3.8)
血尿	91 (1.4)	87 (1.3)	27 (7.7)	19 (5.6)
出血	14 (0.2)	9 (0.1)	14 (4.0)	9 (2.6)
歯肉出血	55 (0.8)	46 (0.7)	8 (2.3)	3 (0.9)
喀血	29 (0.4)	24 (0.4)	7 (2.0)	1 (0.3)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.17　表 23 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.3.5.4 から引用
注：すべての出血が有害事象として報告されたわけではない（治験実施計画書の既定により、処置に通常伴うものと判断された出血は有害事象として記録しなかった）。複数の事象として判定された基本語は、複数の事象として計上した。
PLATO 試験は MedDRA ver.11.1、アジア共同第Ⅲ相試験は MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

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、Minimal bleeding の発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高く、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。

MedDRA の基本語別で発現率が高かった Minimal bleeding は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の安全性解析対象集団では鼻出血、挫傷、血腫、血尿及び斑状出血、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皮下出血、鼻出血及び血尿であり、これらの有害事象の発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における Minimal bleeding の結果は、概して PLATO 試験のものと一致していた。

曝露量と PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び Major bleeding+Minor bleeding の発現の関係（探索的解析）

PLATO 試験において、チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（母集団薬物動態解析の手法により求めたモデルによる推定値）と安全性の主要評価項目である PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び Major bleeding+Minor bleeding の発現頻度の間の曝露量－作用関係を探索的に検討した（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.2 項参照）。

PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び Major bleeding+Minor bleeding に対して確立された曝露量－作用関係は平坦であった。

2.7.4.2.1.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

TIMI の定義及び PLATO 試験の定義による出血

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 18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 19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 20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 21に示した。また、TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間、及び PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロットをそれぞれ図 4、図 5及び図 6に示した。

TIMI の定義による Major bleeding における主な所見

チカグレロル群では、プラセボ群に比べて多くの出血が認められた。TIMI の定義による Major bleeding の発現の解析結果を以下に要約する。

- 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、チカグレロル 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、チカグレロル 60 mg 群：HR 2.32〔95% CI 1.68～3.21〕p<0.0001）（表 18）。
- 致死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。
- 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チカグレロル 90 mg 群 95 例、チカグレロル 60 mg 群 83 例、プラセボ群 25 例と、その傾向が顕著であった。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、チカグレロル 60 mg 群：HR 3.61〔95% CI 2.31～5.65〕p<0.0001）（表 18）。
  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%）、チカグレロル 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）、チカグレロル 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）、チカグレロル 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わずかに高かった。

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）、チカグレロル 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 KM プロットにおいて、チカグレロル群のプラセボ群に対する相対リスクは期間を通して一貫していることから、チカグレロル群及びプラセボ群ともに経時的にほぼ一定した出血リスクがあることが示された（図 4）。
- 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、チカグレロル 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 19）。
- 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 群及びチカグレロル 60 mg 群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 HR 推定値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（図 8）。なお、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。
- TIMI の定義による Major bleeding に該当する有害事象で発現率が高かったものは、器官別大分類で胃腸障害（125 例）、傷害、中毒および処置合併症（87 例）、及び神経系障害（32 例）であった。
- TIMI の定義による Major bleeding に該当する有害事象で発現率が高かったものは、基本語で外傷性頭蓋内出血（39 例）、胃腸出血（24 例）、及び出血性胃潰瘍（20 例）であった。
- 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 の発現は稀であり（チカグレロル 90 mg 群 4 例、チカグレロル 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、重症度に関わらず、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 20）。致死的出血の発現はなく、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、チカグレロル 60 mg 群 2 例、プラセボ群 3 例）。ほとんどは自然発症のもので（チカグレロル 90 mg 群 4 例、チカグレロル 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 21）。
  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 群及びチカグレロル 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 7）、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、チカグレロル 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、チカグレロル 60 mg 群：HR 2.54〔95% CI 1.93～3.35〕p<0.0001）（表 18）。
- TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の KM プロットにおいて、チカグレロル群のプラセボ群に対する相対リスクは期間を通して一貫していることから、チカグレロル群及びプラセボ群ともに経時的にほぼ一定した出血リスクがあることが示された（図 5）。

- 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 19）。
- TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の発現率についてサブグループ解析した結果、特異的な影響が示唆されるサブグループは特定されなかった。チカグレロル 90 mg 群では狭心症の既往歴、チカグレロル 60 mg 群では人種及び 2 回以上の心筋梗塞の既往歴について治療との交互作用が示唆されたが、90 mg 群と 60 mg 群でその傾向に一貫性はなかった。サブグループにより HR 推定値に違いがみられたが（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　図 11.3.2.7 及び表 11.3.2.3.2）、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。
- TIMI の定義による Minor bleeding に該当する有害事象で発現率が高かったものは、器官別大分類で胃腸障害（76 例）、傷害、中毒および処置合併症（23 例）、及び血液およびリンパ系障害（9 例）であった。
- TIMI の定義による Minor bleeding に該当する有害事象で発現率が高かったものは、基本語で出血性胃潰瘍（9 例）、胃腸出血（7 例）、及び出血性腸憩室（6 例）であった。
- 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 又は Minor bleeding の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 9 例、チカグレロル 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 20）。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、チカグレロル 60 mg 群 13 例、プラセボ群 1 例）（表 21）。

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、チカグレロル 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、チカグレロル 60 mg 群：HR 2.57〔95% CI 1.95～3.37〕p<0.0001）（表 18）。
- 致死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 18）。
- チカグレロル群では、PLATO 試験の定義による 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チカグレロル 90 mg 群 67 例、チカグレロル 60 mg 群 53 例、プラセボ群 17 例と、その傾向が顕著であった。36 カ月時点の KM%はそれぞれ 1.3、1.1 及び 0.3%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 4.46〔95% CI 2.62～7.59〕p<0.0001、チカグレロル 60 mg 群：HR 3.37〔95% CI 1.95～5.83〕p<0.0001）（表 18）。
- PLATO 試験の定義による Major bleeding の KM プロットにおいて、チカグレロル群のプラセボ群に対する相対リスクは期間を通して一貫していることから、チカグレロル群及びプラセボ群ともに経時的にほぼ一定した出血リスクがあることが示された（図 6）。
- 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、チカグレロル 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 19）。

- PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率についてサブグループ解析した結果、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の場合と同様に、特異的な影響が示唆されるサブグループは特定されなかった。サブグループにより HR 推定値に違いがみられたが（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　図 11.3.2.8 及び表 11.3.2.3.3 参照）、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。チカグレロル 90 mg 群では狭心症の既往歴、チカグレロル 60 mg 群では人種及び 2 回以上の心筋梗塞の既往歴について治療との交互作用が示唆されたが、90 mg 群と 60 mg 群でその傾向に一貫性はなかった。
- 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、チカグレロル 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 20）。致死的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、チカグレロル 60 mg 群 14 例、プラセボ群 1 例）（表 21）。

表 18　　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）

	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）	
特性 [a]	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%
ICH	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	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%
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 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.2.2 から引用
Kaplan-Meier（KM）%は 36 カ月目に算出した。
「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。
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 値は名目上の数値である。

CI：Confidence interval; HR：Hazard ratio; ICH：Intracranial haemorrhage; KM：Kaplan-Meier

表 19　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）

	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）	
特性 [a]	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%

表 19　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）

	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）	
特性 [a]	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%
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 の治験総括報告書　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。
Kaplan-Meier（KM）%は 36 カ月目に算出した。
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 値は名目上の数値である。
CI：Confidence interval; HR：Hazard ratio; KM：Kaplan-Meier

表 20　　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）

	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）	
特性 [a]	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%
致死的	0 (0.0%)				0 (0.0%)				0 (0.0%)	
ICH	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	9 (3.0%)	3.8%			17 (5.7%)	7.6%	5.72 (1.68, 19.52)	0.0053	3 (1.0%)	1.2%
致死的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%
致死的	0 (0.0%)				0 (0.0%)				0 (0.0%)	
その他	4 (1.3%)	1.7%			6 (2.0%)	3.2%			0 (0.0%)	0.0%

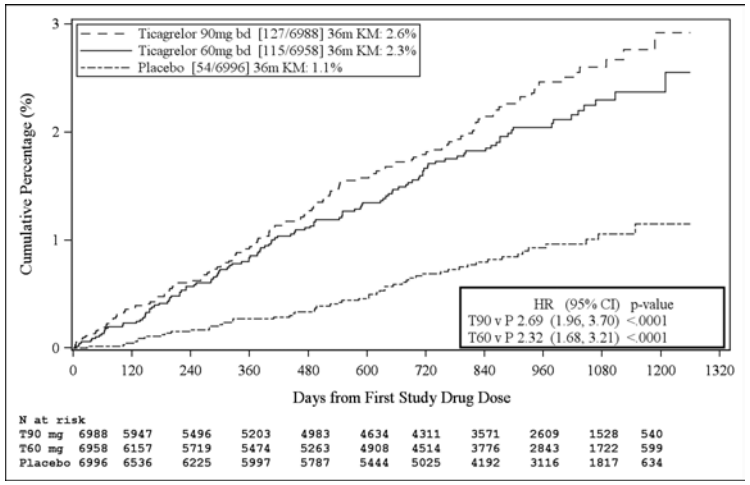
試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.2.2 から引用
Kaplan-Meier（KM）%は 36 カ月目に算出した。
「治療期間中」は投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。
a　同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。
b　ハザード比（HR）及び p 値は、投与群を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルを用いて各用量 vs プラセボにて別々に算出した。出血は検証的仮説検定手順に含まれていないことから、p 値は名目上の数値である。なお、イベント数が比較する群合わせて 15 例未満の場合は算出していない。
CI：Confidence interval; HR：Hazard ratio; ICH：Intracranial haemorrhage ; KM：Kaplan-Meier

表 21　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）

	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）	
特性 [a]	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%)				0 (0.0%)				0 (0.0%)	
外傷性	0 (0.0%)	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%)	0.0%
外傷性	0 (0.0%)	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%)	0.0%
外傷性	0 (0.0%)	0.0%			2 (0.7%)	1.0%			2 (0.7%)	0.8%

試験 D5132C00001 の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。
Kaplan-Meier（KM）%は 36 カ月目に算出した。
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 値は名目上の数値である。なお、イベント数が比較する群合わせて 15 例未満の場合は算出していない。
CI：Confidence interval; HR：Hazard ratio; KM：Kaplan-Meier

全安全性解析対象集団



日本人安全性解析対象集団

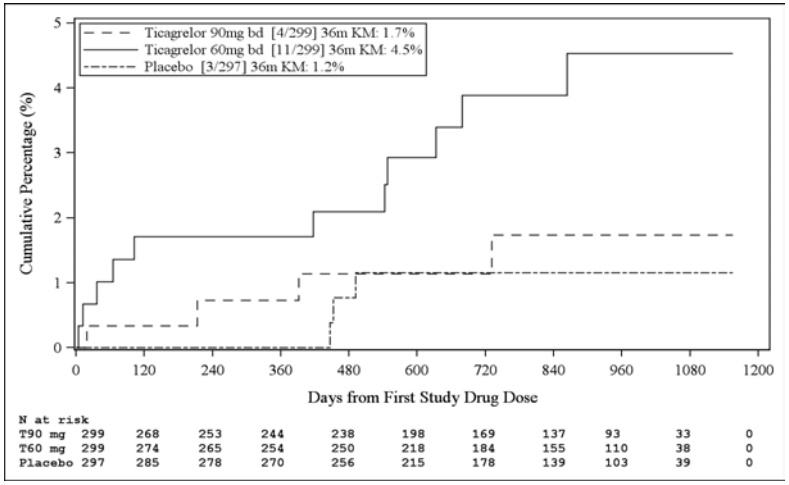
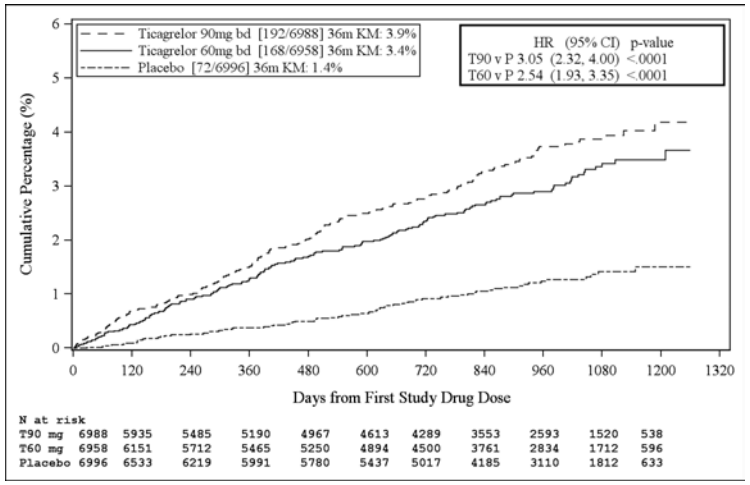


図 4　　TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　図 11.3.2.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　図 11.3.2.1 から引用
本図には初回投与日から投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
CI：Confidence interval; HR：Hazard ratio; 36m KM：Kaplan-Meier percentage at 36 months; N：症例数; P：プラセボ; T：チカグレロル

全安全性解析対象集団



日本人安全性解析対象集団

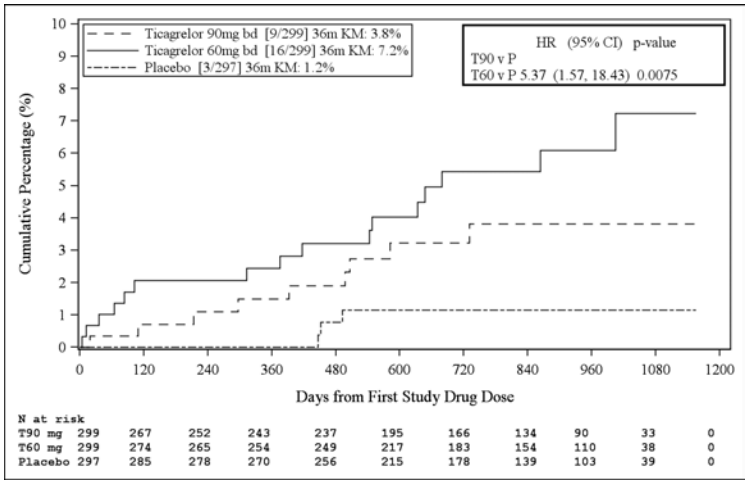
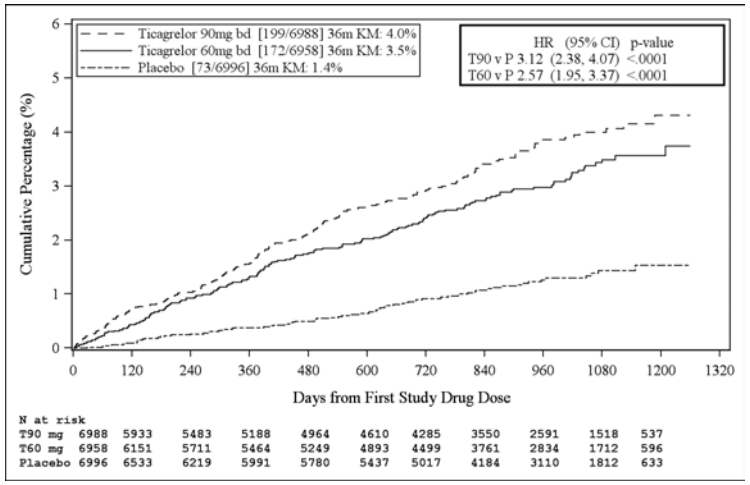


図 5　　TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　図 11.3.2.2 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　図 11.3.2.2 から引用
本図には初回投与日から投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
CI：Confidence interval; HR：Hazard ratio; 36m KM：Kaplan-Meier percentage at 36 months; N：症例数; P：プラセボ; T：チカグレロル

全安全性解析対象集団



日本人安全性解析対象集団

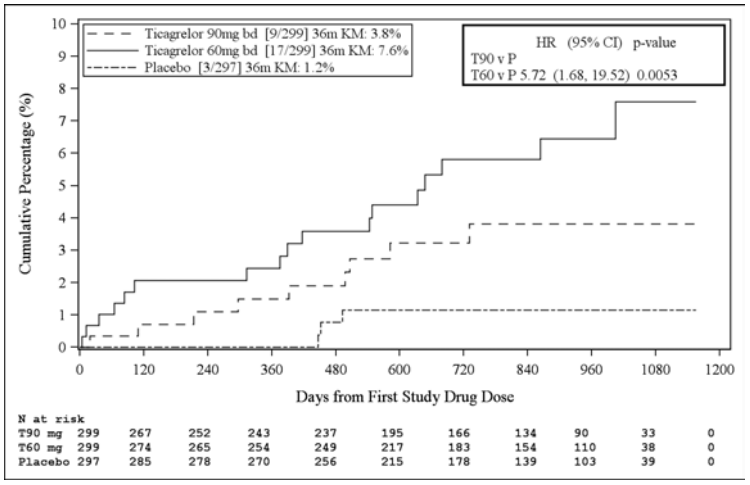
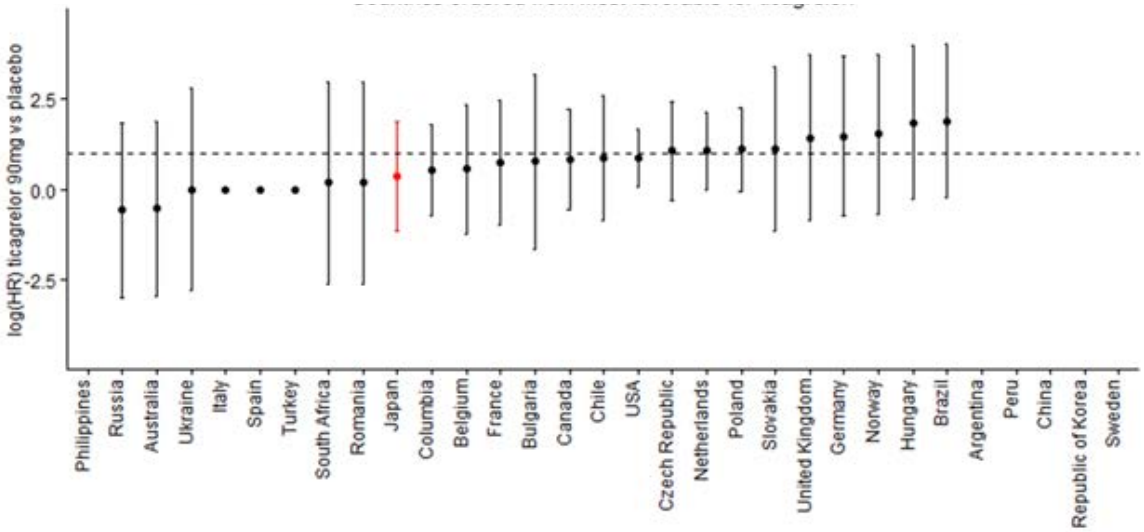


図 6　　PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　図 11.3.2.3 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　図 11.3.2.3 から引用
本図には初回投与日から投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
CI：Confidence interval; HR：Hazard ratio; 36m KM：Kaplan-Meier percentage at 36 months; N：症例数; P：プラセボ; T：チカグレロル

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

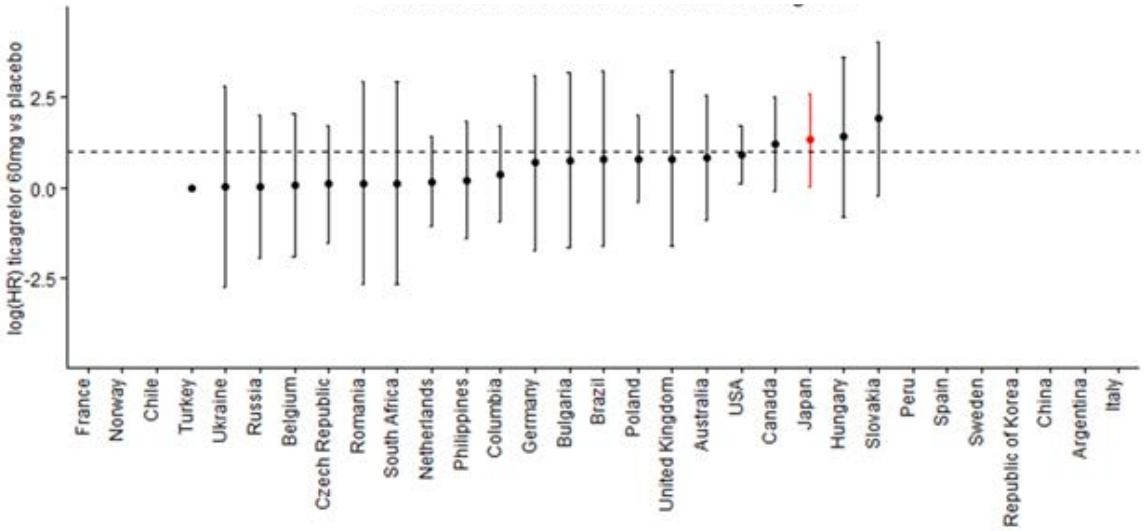


図 7　　TIMI の定義による Major bleeding の国別 HR 対数変換値及び 95%CI（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

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

GUSTO の定義による出血

GUSTO の定義による重度の出血の発現リスクは、プラセボ群と比べチカグレロル群で高かった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.61〔95% CI 1.06～2.45〕p=0.0269、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.83〔95% CI 1.22～2.74〕p=0.0038）。GUSTO の定義による重度又は中等度の出血の発現リスクも、プラセボ群と比べチカグレロル群で高かった（チカグレロル 90 mg 群：HR 2.76〔95% CI 2.06～3.70〕p<0.0001、チカグレロル 60 mg 群：HR 2.35〔95% CI 1.74～3.16〕p<0.0001）。

ISTH の定義による出血

ISTH の定義による Major bleeding の発現リスクは、プラセボ群と比べチカグレロル群で高かった（チカグレロル 90 mg 群：HR 2.60〔95% CI 2.07～3.28〕p<0.0001、チカグレロル 60 mg 群：HR 2.26〔95% CI 1.79～2.86〕p<0.0001）。

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する。

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（表 18）。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、チカグレロル 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〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.00〔95% CI 0.44～2.27〕）（表 18）。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 20）。

致死的な出血の発現率を出血部位別（出血用の eCRF に記録された部位）及び中央判定に基づく臨床状況別（自然発症、処置に関連するもの、外傷性）に表 22に示した。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。

中央判定された出血が原因で 30 日以内に死亡した事象についても、ほとんど報告はなかった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1.1 参照）。全安全性解析対象集団における発現例はチカグレロル 90 mg 群 9 例、チカグレロル 60 mg 群 5 例、プラセボ群 4 例であった。

表 22　治療期間中の致死的な出血の部位別及び臨床状況別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団		
出血部位 [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）
全ての致死的出血 [b]	6 (0.1%)	11 (0.2%)	12 (0.2%)
消化器系	1 (0.0%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)
頭蓋内	2 (0.0%)	6 (0.1%)	5 (0.1%)
心膜	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
気道	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
後腹膜	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
皮膚	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
吐血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
脾臓破裂及び左大腿部切断を伴う多発性外傷	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)
硬膜下	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹部	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
自然発症性出血	4 (0.1%)	8 (0.1%)	9 (0.1%)
消化器系	1 (0.0%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)
頭蓋内	1 (0.0%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)

表 22　治療期間中の致死的な出血の部位別及び臨床状況別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団		
出血部位 [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）
心膜	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
気道	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	1 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
吐血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
硬膜下	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置に関連する出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)
後腹膜	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
腹部	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
外傷性出血	2 (0.0%)	2 (0.0%)	1 (0.0%)
頭蓋内	1 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)
皮膚	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)
脾臓破裂及び左大腿部切断を伴う多発性外傷	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.7.2 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。
a　治験責任医師により出血用の eCRF に記録された部位
b　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

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。

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報告された頭蓋内出血の発現頻度を、臨床状況別（外傷性、処置に関連するもの、自然発症）及び出血部位別に表 23に示した。

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、チカグレロル 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〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.33〔95% CI 0.77～2.31〕）（表 18）。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%）、チカグレロル 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%）、チカグレロル 60 mg 群 13 例（0.2%）、プラセボ群 13 例（0.2%）であった（表 23）。

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、チカグレロル 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、チカグレロル 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（表 23）。

表 23　　治療期間中の頭蓋内出血の発現状況（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団）

特性[a]	出血部位	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回（6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回（6958 例）	プラセボ（6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回（299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回（299 例）	プラセボ（297 例）
頭蓋内出血の発現例数		29 (0.4%)	28 (0.4%)	23 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
致死的		3 (0.0%)	6 (0.1%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外傷性／処置に関連するもの		18 (0.3%)	15 (0.2%)	10 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
致死的		1 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血部位	硬膜下	10 (0.1%)	9 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
	くも膜下	7 (0.1%)	5 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	実質内又はその他出血性変化を伴う虚血性脳卒中	1 (0.0%)	1 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳室内	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硬膜外	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
自然発症		11 (0.2%)	13 (0.2%)	13 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
致死的		2 (0.0%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血部位	硬膜下	3 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	くも膜下	1 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	実質内又はその他出血性変化を伴う虚血性脳卒中	7 (0.1%)	8 (0.1%)	11 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
		1 (0.0%)	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳室内	0 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硬膜外	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.7.4 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.2.7.4 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。
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。

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する。この集計には中央判定の対象外である Minimal bleeding は含まれるが、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。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、有害事象として報告された出血のカテゴリー別要約を表 24に示した。また、全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団において、有害事象として報告された出血で発現率が高かったものを器官別大分類別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）に表 25に示した。

- 出血の有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 32.3%、チカグレロル 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%）、チカグレロル 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。
- 出血の有害事象による入院例は、チカグレロル 90 mg 群 258 例（3.7%）、チカグレロル 60 mg 群 216 例（3.1%）、プラセボ群 113 例（1.6%）であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.12 参照）。
- 有害事象として報告された出血により輸血を要した患者は、チカグレロル 90 mg 群 226 例（3.2%）、チカグレロル 60 mg 群 213 例（3.1%）、プラセボ群 116 例（1.7%）であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.10 参照）。
- 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、中毒および処置合併症、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%、チカグレロル 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（表 25）。
- 多く認められた出血の有害事象は、基本語で鼻出血、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%、チカグレロル 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（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%、チカグレロル 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%）、チカグレロル 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%）、チカグレロル 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（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、中毒および処置合併症、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%、チカグレロル 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（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%、チカグレロル 60 mg 群で 10.4～16.7%であり、プラセボ群（1.7～3.7%）に比べて高かった（表 25）。

表 24　治療期間中に有害事象として報告された出血のカテゴリー別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象		
有害事象のカテゴリー	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）	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）
出血の有害事象[a]の発現例数（%）[b]	2256 (32.3%)	2028 (29.1%)	807 (11.5%)	153 (51.2%)	166 (55.5%)	51 (17.2%)
転帰＝死亡の出血の有害事象[a,c]	16 (0.2%)	14 (0.2%)	13 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な出血の有害事象[a]（転帰＝死亡の事象[c]を含む）	320 (4.6%)	271 (3.9%)	157 (2.2%)	14 (4.7%)	18 (6.0%)	5 (1.7%)
治験薬投与中止に至った出血の有害事象[a]	454 (6.5%)	355 (5.1%)	88 (1.3%)	10 (3.3%)	16 (5.4%)	4 (1.3%)
治験薬投与中止に至った重篤な出血の有害事象[a]	121 (1.7%)	93 (1.3%)	45 (0.6%)	4 (1.3%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.2.1 から引用
「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　治験責任医師が出血用の eCRF に記録した出血の有害事象。中央判定を受けていない Minimal bleeding を含む。中央判定で出血ではないと判定された事象は除く。

b　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

c　治験責任医師により最終的な転帰が死亡と記録されたもの。

表 25　治療期間中に有害事象として報告された出血で発現率が高かったものの器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （6958 例）	プラセボ （6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （299 例）	プラセボ （297 例）
出血の有害事象[a]の発現例数（%）	2256 (32.3%)	2028 (29.1%)	807 (11.5%)	153 (51.2%)	166 (55.5%)	51 (17.2%)
血液およびリンパ系障害	772 (11.0%)	667 (9.6%)	108 (1.5%)	43 (14.4%)	55 (18.4%)	6 (2.0%)
内出血発生の増加傾向	456 (6.5%)	416 (6.0%)	61 (0.9%)	38 (12.7%)	50 (16.7%)	5 (1.7%)
特発性血腫	267 (3.8%)	216 (3.1%)	41 (0.6%)	5 (1.7%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)
出血性素因	60 (0.9%)	53 (0.8%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	740 (10.6%)	670 (9.6%)	253 (3.6%)	68 (22.7%)	86 (28.8%)	25 (8.4%)
挫傷	372 (5.3%)	344 (4.9%)	105 (1.5%)	46 (15.4%)	41 (13.7%)	8 (2.7%)
外傷性血腫	188 (2.7%)	155 (2.2%)	43 (0.6%)	5 (1.7%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)
外傷性出血	50 (0.7%)	48 (0.7%)	12 (0.2%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)
処置後出血	30 (0.4%)	20 (0.3%)	15 (0.2%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
裂傷	29 (0.4%)	34 (0.5%)	21 (0.3%)	1 (0.3%)	12 (4.0%)	3 (1.0%)
創傷出血	24 (0.3%)	18 (0.3%)	5 (0.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
外傷性頭蓋内出血	16 (0.2%)	14 (0.2%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
外傷性血尿	15 (0.2%)	3 (0.0%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
顔面損傷	13 (0.2%)	5 (0.1%)	2 (0.0%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
擦過傷	12 (0.2%)	6 (0.1%)	6 (0.1%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
四肢損傷	10 (0.1%)	5 (0.1%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
処置による出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	9 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
処置後血腫	7 (0.1%)	10 (0.1%)	10 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	529 (7.6%)	457 (6.6%)	176 (2.5%)	39 (13.0%)	38 (12.7%)	12 (4.0%)
鼻出血	510 (7.3%)	419 (6.0%)	156 (2.2%)	37 (12.4%)	31 (10.4%)	11 (3.7%)
喀血	23 (0.3%)	37 (0.5%)	21 (0.3%)	4 (1.3%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)
胃腸障害	342 (4.9%)	305 (4.4%)	150 (2.1%)	27 (9.0%)	25 (8.4%)	8 (2.7%)
歯肉出血	66 (0.9%)	44 (0.6%)	17 (0.2%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)

表 25　治療期間中に有害事象として報告された出血で発現率が高かったものの器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （6958 例）	プラセボ （6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （299 例）	プラセボ （297 例）
直腸出血	40 (0.6%)	39 (0.6%)	22 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
痔出血	33 (0.5%)	31 (0.4%)	23 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血便排泄	31 (0.4%)	28 (0.4%)	17 (0.2%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)
胃腸出血	25 (0.4%)	28 (0.4%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
出血性胃潰瘍	17 (0.2%)	14 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃潰瘍	12 (0.2%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
出血性腸憩室	10 (0.1%)	12 (0.2%)	2 (0.0%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
出血性十二指腸潰瘍	9 (0.1%)	6 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
メレナ	9 (0.1%)	19 (0.3%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	201 (2.9%)	157 (2.3%)	29 (0.4%)	12 (4.0%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)
斑状出血	146 (2.1%)	106 (1.5%)	17 (0.2%)	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
皮膚出血	30 (0.4%)	27 (0.4%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
点状出血	8 (0.1%)	14 (0.2%)	5 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紫斑	7 (0.1%)	6 (0.1%)	1 (0.0%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	119 (1.7%)	130 (1.9%)	64 (0.9%)	2 (0.7%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)
血尿	92 (1.3%)	115 (1.7%)	61 (0.9%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)
腎結石症	11 (0.2%)	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	70 (1.0%)	68 (1.0%)	33 (0.5%)	9 (3.0%)	15 (5.0%)	3 (1.0%)
結膜出血	45 (0.6%)	47 (0.7%)	20 (0.3%)	4 (1.3%)	10 (3.3%)	1 (0.3%)
網膜出血	13 (0.2%)	7 (0.1%)	5 (0.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
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）	41 (0.6%)	31 (0.4%)	22 (0.3%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	30 (0.4%)	25 (0.4%)	20 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
腟出血	7 (0.1%)	7 (0.1%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 25　治療期間中に有害事象として報告された出血で発現率が高かったものの器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （6958 例）	プラセボ （6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （299 例）	プラセボ （297 例）
感染症および寄生虫症	27 (0.4%)	25 (0.4%)	18 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (0.3%)	20 (0.3%)	8 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
血管障害	16 (0.2%)	12 (0.2%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
臨床検査	15 (0.2%)	25 (0.4%)	9 (0.1%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)
神経系障害	10 (0.1%)	12 (0.2%)	15 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	8 (0.1%)	9 (0.1%)	1 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
耳出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	1 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.6.5 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.2.6.5 から引用
器官別大分類、及び基本語は器官別大分類内で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
本表には器官別大分類で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.1%以上の事象を示した。基本語も全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.1%以上の事象を示した。
患者が複数の出血事象を発現した場合、該当する器官別大分類及び基本語で 1 回集計した。
「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。
a　治験責任医師が出血用の eCRF に記録した出血の有害事象。中央判定を受けていない Minimal bleeding を含む。中央判定で出血ではないと判定された事象は除く。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

治験薬の投与中止に至った出血

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、投与中止に至った出血の有害事象で発現率が高かったものを器官別大分類別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）に表 26に示す。

- 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、チカグレロル 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、チカグレロル 60 mg 群：HR 4.31〔95% CI 3.41～5.45〕p<0.0001）。
- KM プロットから、出血の有害事象による投与中止リスクは、チカグレロル投与開始後に高くなり、開始後数カ月間で最も顕著であったが、以降はプラセボ群と同程度であることが示された（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　図 11.3.2.9 参照）。
- 重篤な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 121 例（1.7%）、チカグレロル 60 mg 群 93 例（1.3%）、プラセボ群 45 例（0.6%）であった。出血の有害事象による投与中止例における重篤なものの割合は、チカグレロル 90 mg 群 26.7%（121/454 例）、チカグレロル 60 mg 群 26.2%（93/355 例）であり、ともにプラセボ群 51.1%（45/88 例）に比べて低かった（表 24）。
- 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およびリンパ系障害、胃腸障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、及び傷害、中毒およ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（表 26）。
- 多く認められた投与中止に至った出血の有害事象は、基本語で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%、チカグレロル 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（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。内出血発生の増加傾向については、TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding は 102 件、Minimal bleeding は 49 件であり、Major 又は Minor bleeding はなかった。鼻出血については、医学的処置を要する bleeding は 96 件、Minimal bleeding は 29 件、Major 又は Minor bleeding は 1 件であった。特発性血腫では、医学的処置を要する bleeding は 73 件、Minimal bleeding は 27 件、Major 又は Minor bleeding は 1 件であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.4.3～表 11.3.2.4.6 参照）。
- 出血の有害事象による投与中止について、他の定義（試験 D5132C00001 の治験総括報告書表 11.3.8.11.1 の脚注参照）を用いて、投与中止に関連する可能性のある事象を集計し、これらの事象を「治験責任医師による判断に基づき投与中止に至った有害事象」とは別に検討した。投与中止に関連する出血の有害事象の発現例はチカグレロル 90 mg 群 116 例（1.7%）、チカグレロル 60 mg 群 88 例（1.3%）、プラセボ群 15 例（0.2%）であった。また、投与中止に関連する重篤な出血の有害事象の発現例はチカグレロル 90 mg 群 6 例（0.1%）、チカグレロル 60 mg 群 5 例（0.1%）、プラセボ群なしであった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.11.1～表 11.3.8.11.4 参照）。
- 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%）、チカグレロル 60 mg 群 16 例（5.4%）、プラセボ群 4 例（1.3%）であった。チカグレロル群で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、血液およびリンパ系障害、及び傷害、中毒およ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%、チカグレロル 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（表 26）。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%、チカグレロル 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（表 26）。

表 26　治験薬の投与中止に至った出血で発現率が高かったものの器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
治験薬の投与中止に至った出血[a]の発現例数（%）[b]	454 (6.5%)	355 (5.1%)	88 (1.3%)	10 (3.3%)	16 (5.4%)	4 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	156 (2.2%)	106 (1.5%)	8 (0.1%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
内出血発生の増加傾向	87 (1.2%)	59 (0.8%)	5 (0.1%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
特発性血腫	57 (0.8%)	41 (0.6%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	86 (1.2%)	80 (1.1%)	27 (0.4%)	4 (1.3%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)
出血性胃潰瘍	9 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
直腸出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸出血	7 (0.1%)	16 (0.2%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉出血	7 (0.1%)	5 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71 (1.0%)	57 (0.8%)	14 (0.2%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)
鼻出血	67 (1.0%)	47 (0.7%)	12 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	69 (1.0%)	51 (0.7%)	11 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
挫傷	19 (0.3%)	17 (0.2%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外傷性血腫	13 (0.2%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外傷性頭蓋内出血	12 (0.2%)	13 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
外傷性出血	7 (0.1%)	5 (0.1%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	28 (0.4%)	26 (0.4%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑状出血	17 (0.2%)	16 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	19 (0.3%)	16 (0.2%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血尿	14 (0.2%)	14 (0.2%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	14 (0.2%)	7 (0.1%)	6 (0.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

表 26　治験薬の投与中止に至った出血で発現率が高かったものの器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
神経系障害	8 (0.1%)	5 (0.1%)	12 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.4.2 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.2.4.2 から引用
器官別大分類、及び基本語は器官別大分類内で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
本表には器官別大分類で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.1%以上の事象を示した。基本語も全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.1%以上の事象を示した。
本表には初回投与日から投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　治験責任医師が出血用の eCRF に記録し、治験薬に対する処置（中止）を行った出血の有害事象。中央判定を受けていない Minimal bleeding を含む。中央判定で出血ではないと判定された事象は除く。
b　患者が同一の事象で複数回治験薬の投与を中止した場合、該当する器官別大分類及び基本語で 1 回集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

改変治療を受けた症例における出血の発現状況

ADP 受容体拮抗薬による改変治療を受けた患者において、改変治療の初回投与日までのデータを用いて出血の発現状況の感度解析を行ったところ、主解析と一貫した結果であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.2.11.1 及び 11.3.2.11.2 参照）。

曝露量と TIMI の定義による Major bleeding 発現の関係（探索的解析）

チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（母集団薬物動態解析で構築した最終モデルに基づく推定値）と安全性の主要評価項目である TIMI の定義による Major bleeding の発現頻度の間の曝露量－作用関係を探索的に検討した（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.4 項参照）。

TIMI の定義による Major bleeding については、曝露量－作用関係に傾向がみられた。曝露量が低い範囲にある患者では、曝露量が高い範囲にある患者に比べ、Major bleeding の発現リスクが若干低いことが示された。出血の発現例と非発現例では、$C_{ss,av}$ が大きく重なっていた。

2.7.4.2.1.3 第Ⅱ相試験

2.7.4.2.1.3.1 アジア共同第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験に参加した日本人安全性解析対象集団における出血の概略を表 27に示した。

表 27　投与期間及び追跡期間中に発現した出血の有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00065：日本人安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）		
	チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 42 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 36 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 40 例
出血	12 (28.6)	17 (47.2)	10 (25.0)
Major bleeding（DISPERSE 試験の定義による）	1 (2.4)	0	0
Minor bleeding（DISPERSE 試験の定義による）	12 (28.6)	17 (47.2)	10 (25.0)
Major bleeding（PLATO 試験の定義による）	1 (2.4)	0	0
Minor bleeding（PLATO 試験の定義による）	0	0	0
Minimal bleeding（PLATO 試験の定義による）	12 (28.6)	17 (47.2)	10 (25.0)

試験 D5130C00065 の治験総括報告書　表 22 から引用
治験薬の初回投与以降を「投与期間及び追跡期間」と定義した。

チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の日本人患者 1 例に胃腸出血が 1 件認められ、PLATO 試験の定義による Major bleeding に分類された。当該事象は、重篤な有害事象として報告され、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断され、投与中止に至った。これ以外に臨床的に重要な出血はなかった。PLATO 試験の定義による Minor bleeding は本試験中には認められなかった。日本人患者における PLATO 試験の定義による Minimal bleeding の発現率は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群（28.6%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（25.0%）に比べてチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（47.2%）で高かった。

2.7.4.2.1.3.2 海外第Ⅱ相試験

海外第Ⅱ相試験における出血の PLATO 試験の定義による重症度別評価では、初期試験である DISPERSE 試験では定義が異なっていたため（2.7.4.1.1.4.2項）、DISPERSE2 試験、OFFSET 試験及び RESPOND 試験の 3 試験のデータを統合した。出血の概要（カテゴリー別出血、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象）については、すべての海外第Ⅱ相試験の統合データセット及び DISPERSE2、OFFSET 試験、及び RESPOND 試験の統合データセットについて示した。

表 28に、すべての海外第Ⅱ相試験の統合データセットでの無作為割付け治療期間における出血の概要を示した。

表 28 無作為割付け治療期間における出血の有害事象の概要（海外第Ⅱ相試験統合）

	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 (41 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 (513 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 (360 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 od (46 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 od (498 例)	プラセボ (12 例)
有害事象（%）[a]	12 (29.3)	162 (31.6)	140 (38.9)	22 (47.8)	117 (23.5)	1 (8.3)
軽度	11 (26.8)	146 (28.5)	127 (35.3)	17 (37.0)	94 (18.9)	1 (8.3)
中等度	1 (2.4)	24 (4.7)	22 (6.1)	5 (10.9)	20 (4.0)	0
重度	0	4 (0.8)	6 (1.7)	0	7 (1.4)	0
重篤な有害事象（%）	0	9 (1.8)	11 (3.1)	2 (4.3)	12 (2.4)	0
死亡	0	1 (0.2)	0	0	0	0
死亡以外	0	8 (1.6)	11 (3.1)	2 (4.3)	12 (2.4)	0
投与中止（%）	1 (2.4)	10 (1.9)	7 (1.9)	4 (8.7)	5 (1.0)	0
重篤な有害事象	0	5 (1.0)	5 (1.4)	2 (4.3)	3 (0.6)	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象（%）	12 (29.3)	113 (22.0)	87 (24.2)	21 (45.7)	70 (14.1)	0
重篤な有害事象	0	7 (1.4)	9 (2.5)	2 (4.3)	6 (1.2)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (2.4)	7 (1.4)	6 (1.7)	4 (8.7)	5 (1.0)	0

第 5 部 5.3.5.3.1 項 海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性 表 13 から引用

チカグレロル 50 = チカグレロル 50 mg、チカグレロル 90 = 90 mg 1 日 2 回と 100mg 1 日 2 回の合計、チカグレロル 180 = 180 mg 1 日 2 回と 200 mg 1 日 2 回の合計、チカグレロル 400 od = 400 mg 1 日 1 回、クロピドグレル 75 od = 75 mg 1 日 1 回

a 患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。

表 28に示したとおり、各用量での症例数が異なっていたにもかかわらず、出血の発現状況は、概してチカグレロルの用量と関連していた。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を比較した場合、軽度の有害事象はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回で多かったが、重度の有害事象はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回で少ないか又は同程度であった。

DISPERSE2、OFFSET 試験、及び RESPOND 試験については、PLATO 試験の定義による重症度別の出血を評価した。3 試験の統合データセットでは、Minor bleeding 及び Minimal bleeding の発現率は、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べて高く、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与でより高かった。重度の出血はほとんどなく、薬剤又は用量との明らかな関連性の傾向も認められなかった。出血に関して第Ⅱ相試験では安全性の懸念は示唆されなかった。

2.7.4.2.1.4 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験でチカグレロルを 600 mg までの用量で反復投与したとき、認められた出血はすべて重要なものではなかった。チカグレロルを 3 日以上投与したとき、2%以上に認められた出血は、鼻出血、斑状出血、及び内出血発生の増加傾向であった。

日本人被験者を含む第Ⅰ相試験のうち、単回投与試験 D5130C05266 では、日本人被験者において、チカグレロル 400 mg 単回投与の 1 例に血尿、チカグレロル 50 mg 単回投与及び 100 mg 単回投与の各 1 例に注射部位内出血が発現したが、反復投与試験 D5130C05267 では日本人被験者における出血関連の有害事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5 チカグレロル投与時の出血の要約及び結論

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験（急性冠症候群）

PLATO 試験の侵襲的治療予定例において、有効性の主要評価項目ではチカグレロル群がクロピドグレル群に比べて有意に優れた効果を示したにもかかわらず、安全性の評価項目である Major bleeding、致死的又は生命を脅かす Major bleeding、及びその他の Major bleeding の発現が両投与群で同程度であったことは注目すべきである。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、安全性の評価項目である Major bleeding、致死的又は生命を脅かす Major bleeding、及びその他の Major bleeding の発現は両投与群で同程度であった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における Major bleeding の発現の HR（対数変換値）及び 95%CI 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 HR（対数変換値）の範囲内に含まれることから、両集団の 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。このことは、チカグレロル及びその主要代謝物の曝露量がアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者と PLATO 試験のアジア人患者（試験 D5130C00027 の治験総括報告書　添付資料 12.1.18 項を参照）で同程度であったことからも予測されるものであった。

以上から、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団及び PLATO 試験の侵襲的治療予定例のいずれにおいても、Major bleeding、また、各カテゴリーの Major bleeding の発現について、チカグレロル群とクロピドグレル群で差はないと考えられる。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例では、CABG に関連した致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現率は、チカグレロル群とクロピドグレル群で概して同様であった。第Ⅱ相試験の OFFSET 試験では、チカグレロルの最終投与後 72 時間（投与 3 日目）の平均 IPA は、クロピドグレルの 120 時間（投与 5 日目）と同程度であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.6 項を参照）。CABG に関連する出血の発現率、並びにチカグレロルでは薬理学的作用の消失が速いことから、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。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、「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が数値的に多かったが、主にチカグレロル群で Minor bleeding が多かったことによるものであった。鼻出血（止血又は出血の治療のために医学的処置が必要なもの）、処置に関連する出血、皮下出血、消化管出血、及び尿路出血等のそれほど重度でない Minor bleeding の発現は、抗血小板療法（多くは複数の薬剤を併用）を受けている患者集団では予測できるものであり、全般的な発現率は低かった（表 13）。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の場合と同様に、

「Major bleeding+Minor bleeding の合計」の発現例数は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が数値的に多かった。Minimal bleeding（皮下出血、鼻出血、血尿等）の発現もチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて多かった（2.7.4.2.1.1項）。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おける出血の発現状況は、PLATO 試験の侵襲的治療予定例におけるものと同様であった。急性冠症候群の治療では、患者に対して抗血小板療法を継続することのベネフィットを加味した適切な教育を行い、適切な対症療法を施行することにより、チカグレロルの投与を継続できる。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、処置に関連しない出血が、それほど重度でないカテゴリーにおいてクロピドグレル群に比べてチカグレロル群で比較的多く認められた。重症度別にみると、チカグレロル群の処置に関連しない出血の増加は、それほど重度でないカテゴリーに偏っており、より重度のカテゴリーでは群間差はほとんどなかった。したがって、抗血小板治療を継続するベネフィットを考慮すれば、処置に関連しない出血の臨床的影響は非常に小さいと考えられる。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例において、処置に関連しない頭蓋内出血は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で数値的に多く認められた。しかし、対象患者集団の併存疾患及び心血管リスク因子を考慮すると、頭蓋内の致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現率は両投与群ともに低いものであった。頭蓋内の致死的出血はチカグレロル群で数値的に多かったが、この結果はクロピドグレル群に比べてチカグレロル群で総死亡率が低かったことに照らして評価すべきである。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、頭蓋内の致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現率は両投与群ともに低かった。

PEGASUS 試験（陳旧性心筋梗塞）

アスピリンとの併用によるチカグレロル長期投与で認められた出血プロファイルは、以下のとおりである。

- 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、チカグレロル 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、チカグレロル 60 mg 群：HR 2.32〔95% CI 1.68～3.21〕p<0.0001）。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、特に器官別大分類の胃腸障害で、この傾向が顕著であった。

- 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。致死的な出血の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 6 例、チカグレロル 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〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.00〔95% CI 0.44～2.27〕）。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。

- 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、チカグレロル 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〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.33〔95% CI 0.77～2.31〕）。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%）、チカグレロル 60 mg 群 13 例（0.2%）、プラセボ群 13 例（0.2%）であった。

- TIMI の定義による Major bleeding 、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding、及び PLATO 試験の定義による Major bleeding のいずれの KM プロットにおいても、チカグレロル群のプラセボ群に対する相対リスクは期間を通して一貫していることから、チカグレロル群及びプラセボ群ともに経時的にほぼ一定した出血リスクがあることが示された。

- 出血の有害事象、重篤な出血の有害事象、及び投与中止に至った出血の有害事象の発現は、チカグレロル群の方がプラセボに比べて多かった。

- 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、チカグレロル 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、チカグレロル 60 mg 群：HR 4.31〔95% CI 3.41～5.45〕p<0.0001）。KM プロットから、出血の有害事象による投与中止リスクは、チカグレロル投与開始後に高くなり、開始後数カ月間で最も顕著であったが、以降はプラセボ群と同程度であることが示された。多く認められた投与中止に至った出血の有害事象は、基本語で内出血発生の増加傾向、鼻出血、及び特発性血腫であった。

- 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 の発現は稀であり（チカグレロル 90 mg 群 4 例、チカグレロル 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、重症度に関わらず、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。致死的出血の発現はなく、頭蓋内出血の発現もほとんどなかった。ほとんどは自然発症のもので、処置に関連するものはなかった。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 群及びチカグレロル 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、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。
  出血の有害事象、重篤な出血の有害事象、及び投与中止に至った出血の有害事象の発現は、チカグレロル群の方がプラセボ群に比べて多かった。

結論

チカグレロルの臨床開発プログラムのデータに基づいて、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してチカグレロルは投与禁忌とする。探索的な用量反応解析の結果を含め、現時点における出血データの検討から、チカグレロルの用量調整は推奨しない。出血が発現した場合、標準的な対症療法が推奨される。

2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

本項では、主に、治療期間中（第Ⅲ相試験では「治験薬の投与開始日から最終投与 7 日後まで」と定義）に発現した有害事象について、治験責任医師の判断により有害事象として報告され

た出血を含めて、要約する。出血については、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する。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。

なお、出血については、2.7.4.2.1項において、中央判定されたデータに基づく解析結果とともに、中央判定の対象とはしなかった Minimal bleeding のデータもまとめて示した。

治験薬との因果関係の評価方法としては、チカグレロル群とプラセボ群を投与群間で比較する方が信頼性が高いと考えられるため、治験責任医師による個々の有害事象の因果関係の評価に基づく有害事象の要約は本文書には記載しない。

2.7.4.2.2.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験

2.7.4.2.2.1.1 PLATO 試験

表 29に、PLATO 試験の安全性解析対象集団における治療期間中に発現した有害事象（出血を含む）のカテゴリー別要約を示した。

表 29 治療期間中の出血を含む有害事象のカテゴリー別要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリー	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（9186 例）
有害事象の発現例数（%）[a]	6714 (72.7)	6398 (69.6)
軽度	5655 (61.2)	5292 (57.6)
中等度	3322 (36.0)	3073 (33.5)
重度	1019 (11.0)	1061 (11.6)
重篤な有害事象の発現例数[b]（%）	1864 (20.2)	1866 (20.3)
死亡以外	1712 (18.5)	1685 (18.3)
死亡	218 (2.4)	285 (3.1)
投与中止に至った有害事象（%）	687 (7.4)	500 (5.4)
重篤な有害事象	259 (2.8)	218 (2.4)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	1746 (18.9)	1143 (12.4)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書 表 11.3.3.1.12 から引用
「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 同一患者が複数のカテゴリーで集計されている場合がある。
b 重篤な有害事象を死亡と死亡以外に分けて集計した。表 40の死亡例の要約は重篤な有害事象の定義に限定したものではない。PLATO 試験では、重篤な有害事象として報告されなかった死亡もある（治験担当医師が死亡に至った事象と判断したが、重篤な有害事象と判断しなかった場合等）ため、本表と表 40に示した例数に差が生じた。さらに、PLATO 試験では、心筋虚血性の有害事象等の致死的事象は死亡として集計し

たが、治験実施計画書に従って有効性の評価項目としたため、重篤な有害事象としては報告しなかった。アジア共同第Ⅲ相試験では、重篤な有害事象の定義に従って報告し集計した。

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の発現例数は、出血を含めた場合及び含めない場合ともに、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に多かったが、発現率は出血を含めた場合でチカグレロル群 72.7% 及びクロピドグレル群 69.6%（表29参照）、出血を除いた場合でチカグレロル群 68.6%及びクロピドグレル群 66.6%であり、投与群間で顕著な差は認められなかった。

PLATO 試験の安全性解析対象集団において治療期間中に認められた出血を含む有害事象で、発現率が高かったものを器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）に表 30に示した。

表 30　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
MedDRA 器官別大分類 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 （9235 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 （9186 例）
有害事象発現例数（%）	6714 (72.7)	6398 (69.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2389 (25.9)	1720 (18.7)
呼吸困難	1104 (12.0)	598 (6.5)
鼻出血	558 (6.0)	308 (3.4)
咳嗽	452 (4.9)	427 (4.6)
胃腸障害	1971 (21.3)	1832 (19.9)
悪心	397 (4.3)	346 (3.8)
下痢	342 (3.7)	304 (3.3)
嘔吐	234 (2.5)	215 (2.3)
便秘	202 (2.2)	237 (2.6)
消化不良	185 (2.0)	168 (1.8)
上腹部痛	174 (1.9)	184 (2.0)
心臓障害	1946 (21.1)	2009 (21.9)
心房細動	390 (4.2)	418 (4.6)
徐脈	269 (2.9)	270 (2.9)
心不全	214 (2.3)	236 (2.6)
心室性頻脈	184 (2.0)	193 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1856 (20.1)	1776 (19.3)
非心臓性胸痛	344 (3.7)	306 (3.3)
疲労	295 (3.2)	296 (3.2)
胸痛	288 (3.1)	323 (3.5)
発熱	266 (2.9)	261 (2.8)
末梢性浮腫	211 (2.3)	228 (2.5)
無力症	181 (2.0)	191 (2.1)
神経系障害	1511 (16.4)	1377 (15.0)
頭痛	600 (6.5)	535 (5.8)

表 30　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
MedDRA 器官別大分類 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 （9235 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 （9186 例）
浮動性めまい	418 (4.5)	355 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害	1247 (13.5)	1193 (13.0)
背部痛	329 (3.6)	301 (3.3)
四肢痛	196 (2.1)	211 (2.3)
感染症および寄生虫症	1243 (13.5)	1204 (13.1)
尿路感染	184 (2.0)	161 (1.8)
血管障害	1231 (13.3)	1159 (12.6)
高血圧	353 (3.8)	363 (4.0)
低血圧	300 (3.2)	306 (3.3)
血腫	203 (2.2)	122 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1152 (12.5)	933 (10.2)
挫傷	357 (3.9)	187 (2.0)
処置後出血	192 (2.1)	180 (2.0)
代謝および栄養障害	845 (9.1)	771 (8.4)
皮膚および皮下組織障害	825 (8.9)	688 (7.5)
精神障害	699 (7.6)	615 (6.7)
不安	200 (2.2)	170 (1.9)
不眠症	153 (1.7)	181 (2.0)
腎および尿路障害	593 (6.4)	522 (5.7)
臨床検査	554 (6.0)	513 (5.6)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.3.5.7 から引用
「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。
MedDRA ver.11.1 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

全体として、PLATO 試験の安全性解析対象集団において、器官別大分類別及び基本語別の有害事象（出血を含む）の発現傾向はチカグレロル群とクロピドグレル群で同様であった。

PLATO 試験の安全性解析対象集団において、器官別大分類別の発現率で最も明らかな群間差が認められたのは呼吸器、胸郭および縦隔障害であり（チカグレロル群 25.9%、クロピドグレル群 18.7%）、これはチカグレロル群で呼吸困難（基本語）の発現率が高かったことによる。胃腸障害の発現率はチカグレロル群の方がわずかに高かった。

PLATO 試験の安全性解析対象集団において治療期間中に認められた出血を含む有害事象で、発現率が高かったものを基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）で発現率の高い順に表 31に示した。

表 31　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
MedDRA 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（9186 例）
有害事象発現例数（%）	6714 (72.7)	6398 (69.6)
呼吸困難 [a]	1104 (12.0)	598 (6.5)
頭痛	600 (6.5)	535 (5.8)
鼻出血	558 (6.0)	308 (3.4)
咳嗽	452 (4.9)	427 (4.6)
浮動性めまい	418 (4.5)	355 (3.9)
悪心	397 (4.3)	346 (3.8)
心房細動	390 (4.2)	418 (4.6)
挫傷	357 (3.9)	187 (2.0)
高血圧	353 (3.8)	363 (4.0)
非心臓性胸痛	344 (3.7)	306 (3.3)
下痢	342 (3.7)	304 (3.3)
背部痛	329 (3.6)	301 (3.3)
低血圧	300 (3.2)	306 (3.3)
疲労	295 (3.2)	296 (3.2)
胸痛	288 (3.1)	323 (3.5)
徐脈 [a]	269 (2.9)	270 (2.9)
発熱	266 (2.9)	261 (2.8)
嘔吐	234 (2.5)	215 (2.3)
心不全	214 (2.3)	236 (2.6)
末梢性浮腫	211 (2.3)	228 (2.5)
血腫	203 (2.2)	122 (1.3)
便秘	202 (2.2)	237 (2.6)
不安	200 (2.2)	170 (1.9)
四肢痛	196 (2.1)	211 (2.3)
処置後出血	192 (2.1)	180 (2.0)
消化不良	185 (2.0)	168 (1.8)
尿路感染	184 (2.0)	161 (1.8)
心室性頻脈	184 (2.0)	193 (2.1)
無力症	181 (2.0)	191 (2.1)
上腹部痛	174 (1.9)	184 (2.0)
不眠症	153 (1.7)	181 (2.0)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.3.5.1 から引用
「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　呼吸困難及び徐脈は個々の基本語を示している。5 種類の基本語を統合した「呼吸困難に関連する有害事象」の要約については2.7.4.2.6.1項を、徐脈に関連する可能性がある基本語を含むカテゴリーでの要約については2.7.4.2.6.2項を参照。
MedDRA ver.11.1 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

PLATO 試験の安全性解析対象集団において、チカグレロル群で発現率が高かった有害事象（出血を含む）は呼吸困難及び頭痛であり、これらはクロピドグレル群に比べても発現率が高かった。呼吸困難については2.7.4.2.6.1項に詳細を示した。PLATO 試験で発現率が高かった有害事象の大半は、対象疾患及び対象患者集団における併存疾患を反映していた。発疹及びそう痒症は、クロピドグレル投与に関連して発現することが報告されている（Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb 2008）。PLATO 試験の安全性解析対象集団では、発疹の発現率はチカグレロル群 1.8%及びクロピドグレル群 1.7%、また、そう痒症の発現率はそれぞれ 1.0%であり、いずれも両投与群で同程度であった。スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症はチカグレロル群では認められなかった。

2.7.4.2.2.1.2 アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団

表 32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おける治療期間中に発現した有害事象（出血を含む）のカテゴリー別要約を示した。

表 32 治療期間中の出血を含む有害事象のカテゴリー別要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリー[a]	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（349 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象の発現例数（%）	310 (88.8%)	313 (92.1%)
軽度	304 (87.1%)	301 (88.5%)
中等度	62 (17.8%)	84 (24.7%)
重度	36 (10.3%)	36 (10.6%)
重篤な有害事象の発現例数[b]（%）	95 (27.2%)	113 (33.2%)
死亡以外	88 (25.2%)	110 (32.4%)
死亡	8 (2.3%)	4 (1.2%)
投与中止に至った有害事象（%）	34 (9.7%)	39 (11.5%)
重篤な有害事象	17 (4.9%)	27 (7.9%)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	139 (39.8%)	107 (31.5%)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 11.3.3.3.4 から引用
「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 同一患者が複数のカテゴリーで集計されている場合がある。
b 重篤な有害事象を死亡と死亡以外に分けて集計した。表 40の死亡例の要約は重篤な有害事象の定義に限定したものではない。PLATO 試験では、重篤な有害事象として報告されなかった死亡もある（治験担当医師が死亡に至った事象と判断したが、重篤な有害事象と判断しなかった場合等）ため、本表と表 40に示した例数に差が生じた。さらに、PLATO 試験では、心筋虚血性の有害事象等の致死的事象は死亡として集計したが、治験実施計画書に従って有効性の評価項目としたため、重篤な有害事象としては報告しなかった。アジア共同第Ⅲ相試験では、重篤な有害事象の定義に従って報告し集計した。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、治療期間中の有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象の発現率は、出血を含めた場合、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に低かった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現率は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に高かった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において治療期間中に認められた出血を含む有害事象で、発現率が高かったものを器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）に表 33に示した。

表 33　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	クロピドグレル
MedDRA 器官別大分類 基本語	90 mg 1 日 2 回 （349 例）	75 mg 1 日 1 回 （340 例）
有害事象発現例数（%）	310 (88.8%)	313 (92.1%)
胃腸障害	130 (37.2%)	151 (44.4%)
便秘	50 (14.3%)	52 (15.3%)
下痢	23 (6.6%)	23 (6.8%)
嘔吐	19 (5.4%)	27 (7.9%)
悪心	17 (4.9%)	24 (7.1%)
腹部不快感	8 (2.3%)	9 (2.6%)
歯肉出血	8 (2.3%)	3 (0.9%)
上腹部痛	7 (2.0%)	3 (0.9%)
齲歯	3 (0.9%)	8 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害	129 (37.0%)	98 (28.8%)
皮下出血	69 (19.8%)	36 (10.6%)
湿疹	14 (4.0%)	9 (2.6%)
発疹	13 (3.7%)	20 (5.9%)
水疱	8 (2.3%)	9 (2.6%)
接触性皮膚炎	7 (2.0%)	5 (1.5%)
紅斑	6 (1.7%)	8 (2.4%)
そう痒症	5 (1.4%)	10 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (32.4%)	92 (27.1%)
発熱	52 (14.9%)	47 (13.8%)
穿刺部位出血	26 (7.4%)	14 (4.1%)
非心臓性胸痛	8 (2.3%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫	7 (2.0%)	10 (2.9%)
穿刺部位疼痛	6 (1.7%)	7 (2.1%)
心臓障害	110 (31.5%)	117 (34.4%)
心筋梗塞	34 (9.7%)	23 (6.8%)
狭心症	16 (4.6%)	21 (6.2%)
冠動脈狭窄	14 (4.0%)	17 (5.0%)
徐脈	10 (2.9%)	8 (2.4%)

表 33　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）
心不全	8 (2.3%)	8 (2.4%)
心室性頻脈	8 (2.3%)	8 (2.4%)
心室性期外収縮	7 (2.0%)	6 (1.8%)
心房細動	3 (0.9%)	10 (2.9%)
感染症および寄生虫症	95 (27.2%)	102 (30.0%)
鼻咽頭炎	55 (15.8%)	57 (16.8%)
尿路感染	8 (2.3%)	6 (1.8%)
肺炎	7 (2.0%)	3 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (25.8%)	65 (19.1%)
鼻出血	37 (10.6%)	16 (4.7%)
咳嗽	17 (4.9%)	18 (5.3%)
呼吸困難	15 (4.3%)	4 (1.2%)
喀血	9 (2.6%)	1 (0.3%)
上気道の炎症	8 (2.3%)	4 (1.2%)
睡眠時無呼吸症候群	4 (1.1%)	8 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害	86 (24.6%)	96 (28.2%)
背部痛	44 (12.6%)	45 (13.2%)
四肢痛	12 (3.4%)	10 (2.9%)
筋肉痛	11 (3.2%)	6 (1.8%)
関節痛	9 (2.6%)	10 (2.9%)
筋骨格痛	8 (2.3%)	10 (2.9%)
精神障害	72 (20.6%)	58 (17.1%)
不眠症	53 (15.2%)	49 (14.4%)
落ち着きのなさ	14 (4.0%)	3 (0.9%)
神経系障害	71 (20.3%)	82 (24.1%)
頭痛	29 (8.3%)	54 (15.9%)
浮動性めまい	9 (2.6%)	9 (2.6%)
感覚鈍麻	7 (2.0%)	8 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症	71 (20.3%)	64 (18.8%)
挫傷	14 (4.0%)	8 (2.4%)
ステント内冠動脈再狭窄	13 (3.7%)	12 (3.5%)
処置による疼痛	7 (2.0%)	1 (0.3%)
冠動脈再狭窄	6 (1.7%)	9 (2.6%)
血管障害	63 (18.1%)	69 (20.3%)
高血圧	23 (6.6%)	26 (7.6%)
出血	15 (4.3%)	12 (3.5%)

表 33　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）
血腫	9 (2.6%)	6 (1.8%)
低血圧	7 (2.0%)	6 (1.8%)
代謝および栄養障害	45 (12.9%)	32 (9.4%)
高尿酸血症	12 (3.4%)	5 (1.5%)
糖尿病	9 (2.6%)	5 (1.5%)
腎および尿路障害	43 (12.3%)	31 (9.1%)
血尿	27 (7.7%)	19 (5.6%)
肝胆道系障害	18 (5.2%)	18 (5.3%)
肝機能異常	10 (2.9%)	9 (2.6%)
血液およびリンパ系障害	14 (4.0%)	23 (6.8%)
貧血	9 (2.6%)	10 (2.9%)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.3.4.11 から引用
「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。
MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

全体として、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、器官別大分類別及び基本語別の有害事象（出血を含む）の発現傾向はチカグレロル群とクロピドグレル群で同様であった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、器官別大分類別の発現率で最も明らかな群間差が認められたのは皮膚および皮下組織障害（チカグレロル群 37.0%、クロピドグレル群 28.8%）であり、これはチカグレロル群で皮下出血（基本語）の発現率が高かったことによる。次いで明らかな群間差が認められたのは胃腸障害（チカグレロル群 37.2%、クロピドグレル群 44.4%）であり、これはクロピドグレル群で悪心、嘔吐（ともに基本語）の発現率が高かったことによる。

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治療期間中に認められた出血を含む有害事象で、発現率が高かったものを基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）で発現率の高い順に表 34に示した。

表 34　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	
MedDRA 基本語	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）
有害事象発現例数（%）	310 (88.8%)	313 (92.1%)

表 34　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	
MedDRA 基本語	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）
皮下出血	69 (19.8%)	36 (10.6%)
鼻咽頭炎	55 (15.8%)	57 (16.8%)
不眠症	53 (15.2%)	49 (14.4%)
発熱	52 (14.9%)	47 (13.8%)
便秘	50 (14.3%)	52 (15.3%)
背部痛	44 (12.6%)	45 (13.2%)
鼻出血	37 (10.6%)	16 (4.7%)
心筋梗塞	34 (9.7%)	23 (6.8%)
頭痛	29 (8.3%)	54 (15.9%)
血尿	27 (7.7%)	19 (5.6%)
穿刺部位出血	26 (7.4%)	14 (4.1%)
高血圧	23 (6.6%)	26 (7.6%)
下痢	23 (6.6%)	23 (6.8%)
嘔吐	19 (5.4%)	27 (7.9%)
悪心	17 (4.9%)	24 (7.1%)
咳嗽	17 (4.9%)	18 (5.3%)
狭心症	16 (4.6%)	21 (6.2%)
出血	15 (4.3%)	12 (3.5%)
呼吸困難 [a]	15 (4.3%)	4 (1.2%)
冠動脈狭窄	14 (4.0%)	17 (5.0%)
湿疹	14 (4.0%)	9 (2.6%)
挫傷	14 (4.0%)	8 (2.4%)
落ち着きのなさ	14 (4.0%)	3 (0.9%)
発疹	13 (3.7%)	20 (5.9%)
ステント内冠動脈再狭窄	13 (3.7%)	12 (3.5%)
四肢痛	12 (3.4%)	10 (2.9%)
高尿酸血症	12 (3.4%)	5 (1.5%)
筋肉痛	11 (3.2%)	6 (1.8%)
肝機能異常	10 (2.9%)	9 (2.6%)
徐脈 [a]	10 (2.9%)	8 (2.4%)
貧血	9 (2.6%)	10 (2.9%)
関節痛	9 (2.6%)	10 (2.9%)
浮動性めまい	9 (2.6%)	9 (2.6%)
血腫	9 (2.6%)	6 (1.8%)
糖尿病	9 (2.6%)	5 (1.5%)
喀血	9 (2.6%)	1 (0.3%)
筋骨格痛	8 (2.3%)	10 (2.9%)

表 34　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	
MedDRA 基本語	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）
腹部不快感	8 (2.3%)	9 (2.6%)
水疱	8 (2.3%)	9 (2.6%)
心不全	8 (2.3%)	8 (2.4%)
心室性頻脈	8 (2.3%)	8 (2.4%)
尿路感染	8 (2.3%)	6 (1.8%)
上気道の炎症	8 (2.3%)	4 (1.2%)
歯肉出血	8 (2.3%)	3 (0.9%)
非心臓性胸痛	8 (2.3%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫	7 (2.0%)	10 (2.9%)
感覚鈍麻	7 (2.0%)	8 (2.4%)
低血圧	7 (2.0%)	6 (1.8%)
心室性期外収縮	7 (2.0%)	6 (1.8%)
接触性皮膚炎	7 (2.0%)	5 (1.5%)
上腹部痛	7 (2.0%)	3 (0.9%)
肺炎	7 (2.0%)	3 (0.9%)
処置による疼痛	7 (2.0%)	1 (0.3%)
冠動脈再狭窄	6 (1.7%)	9 (2.6%)
紅斑	6 (1.7%)	8 (2.4%)
穿刺部位疼痛	6 (1.7%)	7 (2.1%)
そう痒症	5 (1.4%)	10 (2.9%)
睡眠時無呼吸症候群	4 (1.1%)	8 (2.4%)
心房細動	3 (0.9%)	10 (2.9%)
齲歯	3 (0.9%)	8 (2.4%)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.3.4.13 から引用
「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　呼吸困難及び徐脈は個々の基本語を示している。5 種類の基本語を統合した「呼吸困難に関連する有害事象」の要約については2.7.4.2.6.1項を、徐脈に関連する可能性がある基本語を含むカテゴリーでの要約については2.7.4.2.6.2項を参照。
MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

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、チカグレロル群で発現率が高かった有害事象（出血を含む）は皮下出血、鼻咽頭炎、不眠症、発熱、便秘及び背部痛であり、これらはクロピドグレル群でも同程度に発現率が高かった。

2.7.4.2.2.2　陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験では、有害事象の評価において、投与中止率の差によりバイアスが生じる可能性があるため、治験薬の総投与期間を用いて 100 患者年あたりの event rate も示す。event rate は、

有害事象発現例数を投与群内全例の総投与期間で除し、100 を乗じて求める。全例の総投与期間はチカグレロル 90 mg 群 13936 年、チカグレロル 60 mg 群 14663 年及びプラセボ群 15939 年であった。

表 35に、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治療期間中に発現した有害事象（出血を含む）のカテゴリー別要約を示した。

表 35　治療期間中の出血を含む有害事象のカテゴリー別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象		
有害事象のカテゴリー	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）	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）
有害事象の発現例数（%）[a]	5327 (76.2%)	5268 (75.7%)	4837 (69.1%)	262 (87.6%)	274 (91.6%)	256 (86.2%)
転帰＝死亡の有害事象	161 (2.3%)	149 (2.1%)	203 (2.9%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
重篤な有害事象（転帰＝死亡の事象を含む）	1514 (21.7%)	1499 (21.5%)	1511 (21.6%)	51 (17.1%)	71 (23.7%)	54 (18.2%)
治験薬投与中止に至った有害事象	1306 (18.7%)	1117 (16.1%)	596 (8.5%)	22 (7.4%)	26 (8.7%)	21 (7.1%)
治験薬投与中止に至った重篤な有害事象	256 (3.7%)	255 (3.7%)	211 (3.0%)	7 (2.3%)	14 (4.7%)	9 (3.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.3.1.2 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.3.1.2 から引用
「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]　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

- 有害事象（出血を含む）の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 38.2（発現率 76.2%）、チカグレロル 60 mg 群 36.0（発現率 75.7%）、プラセボ群 30.4（発現率 69.1%）であった。
- 死亡例（出血による死亡例を含む）は、チカグレロル 90 mg 群 161 例（2.3%）、チカグレロル 60 mg 群 149 例（2.1%）、プラセボ群 203 例（2.9%）であった（表 35）。
- 重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 10.9（発現率 21.7%）、チカグレロル 60 mg 群 10.2（発現率 21.5%）、プラセボ群 9.5（発現率 21.6%）であった。
- 有害事象（出血を含む）による投与中止率は、チカグレロル 90 mg 群 18.7%、チカグレロル 60 mg 群 16.1%、プラセボ群 8.5%であった（表 35）。
- 出血を除いた場合、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 35.0（発現率 69.7%）、チカグレロル 60 mg 群 33.4（発現率 70.4%）、プラセボ群 30.0（発現率 67.3%）であった。死亡例（出血による死亡例を除く）は、チカグレロル 90 mg 群 145 例（2.1%）、チカグレロル 60 mg 群 135 例（1.9%）、プラセボ群 190 例（2.7%）であった。重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 9.48（発現率 18.9%）、チカグレロル 60 mg 群 9.08（発現率 19.1%）、プラセボ群 8.88（発現率 20.2%）であった。有害事象（出血を除く）による投与中止率は、チカグレロル 90 mg 群 13.1%、チカグレロル 60 mg 群 11.7%、プラセボ群 7.4%であった。重篤な有害事象（出血を除く）による投与中止例は、チカグレロル 90 mg 群 140 例（2.0%）、チカグレロル 60 mg 群 169 例（2.4%）、プラセボ群 167 例（2.4%）であった。
- 日本人安全性解析対象集団において、有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 87.6%、チカグレロル 60 mg 群 91.6%、プラセボ群 86.2%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。死亡例（出血による死亡例を含む）の割合（チカグレロル 90 mg 群 1.3%、チカグレロル 60 mg 群 0.7%、プラセボ群 1.0%）、重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の発現率（チカグレロル 90 mg 群 17.1%、チカグレロル 60 mg 群 23.7%、プラセボ群 18.2%）、及び有害事象（出血を含む）による投与中止率（チカグレロル 90 mg 群 7.4%、チカグレロル 60 mg 群 8.7%、プラセボ群 7.1%）については、全安全性解析対象集団に比べて発現率は低く、3 投与群で大きな違いはなかった。

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において治療期間中に認められた出血を含む有害事象で、発現率が高かったものを器官別大分類別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 2%以上）及び基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 1%以上）に表 36に示した。また、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において治療期間中に認められた出血を含む有害事象で、発現率が高かったものを基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 1%以上）に発現率の高い順に表 37に示した。

表 36　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 2%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （6958 例）	プラセボ （6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （299 例）	プラセボ （297 例）
有害事象の発現例数（%）[a, b]	5327 (76.2%)	5268 (75.7%)	4837 (69.1%)	262 (87.6%)	274 (91.6%)	256 (86.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1967 (28.1%)	1738 (25.0%)	977 (14.0%)	67 (22.4%)	72 (24.1%)	47 (15.8%)
呼吸困難	1087 (15.6%)	865 (12.4%)	309 (4.4%)	8 (2.7%)	11 (3.7%)	2 (0.7%)
鼻出血	511 (7.3%)	422 (6.1%)	156 (2.2%)	37 (12.4%)	31 (10.4%)	11 (3.7%)
咳嗽	140 (2.0%)	194 (2.8%)	177 (2.5%)	6 (2.0%)	12 (4.0%)	8 (2.7%)
労作性呼吸困難	119 (1.7%)	131 (1.9%)	76 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
慢性閉塞性肺疾患	85 (1.2%)	82 (1.2%)	83 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)
感染症および寄生虫症	1569 (22.5%)	1558 (22.4%)	1607 (23.0%)	133 (44.5%)	150 (50.2%)	138 (46.5%)
鼻咽頭炎	340 (4.9%)	347 (5.0%	349 (5.0%)	86 (28.8%)	99 (33.1%)	88 (29.6%)
気管支炎	217 (3.1%)	187 (2.7%)	180 (2.6%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	6 (2.0%)
尿路感染	173 (2.5%)	146 (2.1%)	134 (1.9%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)
インフルエンザ	130 (1.9%)	137 (2.0%)	150 (2.1%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)
上気道感染	122 (1.7%)	116 (1.7%)	119 (1.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺炎	106 (1.5%)	97 (1.4%)	111 (1.6%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
胃腸障害	1478 (21.2%)	1498 (21.5%)	1312 (18.8%)	110 (36.8%)	102 (34.1%)	90 (30.3%)
下痢	210 (3.0%)	228 (3.3%)	173 (2.5%)	15 (5.0%)	20 (6.7%)	15 (5.1%)
悪心	139 (2.0%)	149 (2.1%)	131 (1.9%)	6 (2.0%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)
消化不良	119 (1.7%)	127 (1.8%)	123 (1.8%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)
便秘	109 (1.6%)	112 (1.6%)	110 (1.6%)	16 (5.4%)	11 (3.7%)	22 (7.4%)
上腹部痛	107 (1.5%)	117 (1.7%)	128 (1.8%)	6 (2.0%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)
胃炎	92 (1.3%)	87 (1.3%)	105 (1.5%)	9 (3.0%)	6 (2.0%)	8 (2.7%)
胃食道逆流性疾患	87 (1.2%)	75 (1.1%)	86 (1.2%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)
腹痛	70 (1.0%)	88 (1.3%)	81 (1.2%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1131 (16.2%)	1225 (17.6%)	1356 (19.4%)	70 (23.4%)	98 (32.8%)	84 (28.3%)

表 36　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 2%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （6958 例）	プラセボ （6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （299 例）	プラセボ （297 例）
背部痛	195 (2.8%)	226 (3.2%)	226 (3.2%)	22 (7.4%)	26 (8.7%)	23 (7.7%)
関節痛	169 (2.4%)	205 (2.9%)	204 (2.9%)	11 (3.7%)	19 (6.4%)	16 (5.4%)
四肢痛	144 (2.1%)	146 (2.1%)	176 (2.5%)	7 (2.3%)	6 (2.0%)	4 (1.3%)
筋肉痛	121 (1.7%)	135 (1.9%)	159 (2.3%)	8 (2.7%)	7 (2.3%)	7 (2.4%)
変形性関節症	112 (1.6%)	133 (1.9%)	149 (2.1%)	6 (2.0%)	10 (3.3%)	10 (3.4%)
筋骨格痛	90 (1.3%)	98 (1.4%)	123 (1.8%)	3 (1.0%)	12 (4.0%)	4 (1.3%)
筋痙縮	84 (1.2%)	83 (1.2%)	87 (1.2%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1081 (15.5%)	1049 (15.1%)	708 (10.1%)	86 (28.8%)	99 (33.1%)	54 (18.2%)
挫傷	376 (5.4%)	349 (5.0%)	108 (1.5%)	46 (15.4%)	43 (14.4%)	9 (3.0%)
外傷性血腫	193 (2.8%)	160 (2.3%)	45 (0.6%)	5 (1.7%)	7 (2.3%)	3 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	961 (13.8%)	863 (12.4%)	236 (3.4%)	56 (18.7%)	67 (22.4%)	10 (3.4%)
内出血発生の増加傾向	460 (6.6%)	419 (6.0%)	62 (0.9%)	39 (13.0%)	50 (16.7%)	5 (1.7%)
特発性血腫	269 (3.8%)	218 (3.1%)	41 (0.6%)	5 (1.7%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)
神経系障害	908 (13.0%)	898 (12.9%)	904 (12.9%)	34 (11.4%)	49 (16.4%)	40 (13.5%)
浮動性めまい	304 (4.4%)	290 (4.2%)	261 (3.7%)	9 (3.0%)	13 (4.3%)	9 (3.0%)
頭痛	192 (2.7%)	175 (2.5%)	182 (2.6%)	4 (1.3%)	9 (3.0%)	6 (2.0%)
失神	79 (1.1%)	83 (1.2%)	61 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	855 (12.2%)	918 (13.2%)	996 (14.2%)	21 (7.0%)	31 (10.4%)	29 (9.8%)
非心臓性胸痛	316 (4.5%)	341 (4.9%)	374 (5.3%)	7 (2.3%)	11 (3.7%)	12 (4.0%)
疲労	190 (2.7%)	205 (2.9%)	207 (3.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
末梢性浮腫	110 (1.6%)	124 (1.8%)	173 (2.5%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)
心臓障害	778 (11.1%)	809 (11.6%)	868 (12.4%)	22 (7.4%)	25 (8.4%)	20 (6.7%)
狭心症	187 (2.7%)	170 (2.4%)	215 (3.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心房細動	163 (2.3%)	198 (2.8%)	178 (2.5%)	5 (1.7%)	10 (3.3%)	8 (2.7%)

表 36　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 2%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （6958 例）	プラセボ （6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （299 例）	プラセボ （297 例）
皮膚および皮下組織障害	633 (9.1%)	574 (8.2%)	494 (7.1%)	60 (20.1%)	50 (16.7%)	54 (18.2%)
斑状出血	146 (2.1%)	106 (1.5%)	17 (0.2%)	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
そう痒症	83 (1.2%)	72 (1.0%)	62 (0.9%)	4 (1.3%)	8 (2.7%)	7 (2.4%)
発疹	81 (1.2%)	76 (1.1%)	78 (1.1%)	4 (1.3%)	5 (1.7%)	9 (3.0%)
血管障害	565 (8.1%)	619 (8.9%)	621 (8.9%)	20 (6.7%)	37 (12.4%)	18 (6.1%)
高血圧	240 (3.4%)	282 (4.1%)	290 (4.1%)	10 (3.3%)	19 (6.4%)	8 (2.7%)
低血圧	92 (1.3%)	97 (1.4%)	72 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	530 (7.6%)	587 (8.4%)	544 (7.8%)	48 (16.1%)	49 (16.4%)	36 (12.1%)
糖尿病	104 (1.5%)	138 (2.0%)	140 (2.0%)	18 (6.0%)	16 (5.4%)	17 (5.7%)
痛風	99 (1.4%)	97 (1.4%)	70 (1.0%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	444 (6.4%)	450 (6.5%)	372 (5.3%)	15 (5.0%)	23 (7.7%)	13 (4.4%)
血尿	125 (1.8%)	150 (2.2%)	78 (1.1%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)
臨床検査	408 (5.8%)	433 (6.2%)	426 (6.1%)	14 (4.7%)	20 (6.7%)	15 (5.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	349 (5.0%)	330 (4.7%)	371 (5.3%)	20 (6.7%)	23 (7.7%)	13 (4.4%)
精神障害	335 (4.8%)	325 (4.7%)	314 (4.5%)	12 (4.0%)	12 (4.0%)	13 (4.4%)
うつ病	88 (1.3%)	84 (1.2%)	93 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
不眠症	88 (1.3%)	85 (1.2%)	70 (1.0%)	8 (2.7%)	7 (2.3%)	11 (3.7%)
不安	80 (1.1%)	95 (1.4%)	83 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
眼障害	294 (4.2%)	307 (4.4%)	275 (3.9%)	33 (11.0%)	39 (13.0%)	22 (7.4%)
白内障	111 (1.6%)	115 (1.7%)	129 (1.8%)	14 (4.7%)	14 (4.7%)	13 (4.4%)
生殖系および乳房障害	247 (3.5%)	244 (3.5%)	254 (3.6%)	7 (2.3%)	8 (2.7%)	10 (3.4%)
良性前立腺肥大症	100 (1.4%)	98 (1.4%)	94 (1.3%)	3 (1.0%)	7 (2.3%)	6 (2.0%)
耳および迷路障害	158 (2.3%)	155 (2.2%)	154 (2.2%)	13 (4.3%)	13 (4.3%)	18 (6.1%)

表 36　治療期間中の出血を含む有害事象の器官別大分類別（チカグレロル 90 mg 群で 2%以上）及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （6958 例）	プラセボ （6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 （299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回 （299 例）	プラセボ （297 例）
回転性めまい	83 (1.2%)	78 (1.1%)	73 (1.0%)	5 (1.7%)	7 (2.3%)	8 (2.7%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.4.1.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.4.1.1 から引用
本表には器官別大分類で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 2%以上の事象を示した。基本語は全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 1%以上の事象を示した。
「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。
a　器官別大分類、及び器官別大分類内での基本語は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
b　同一患者が同一の器官別大分類に分類される複数の基本語で集計されている場合がある。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

表 37　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
有害事象の発現例数（%）[a, b]	5327 (76.2%)	5268 (75.7%)	4837 (69.1%)	262 (87.6%)	274 (91.6%)	256 (86.2%)
呼吸困難	1087 (15.6%)	865 (12.4%)	309 (4.4%)	8 (2.7%)	11 (3.7%)	2 (0.7%)
鼻出血	511 (7.3%)	422 (6.1%)	156 (2.2%)	37 (12.4%)	31 (10.4%)	11 (3.7%)
内出血発生の増加傾向	460 (6.6%)	419 (6.0%)	62 (0.9%)	39 (13.0%)	50 (16.7%)	5 (1.7%)
挫傷	376 (5.4%)	349 (5.0%)	108 (1.5%)	46 (15.4%)	43 (14.4%)	9 (3.0%)
鼻咽頭炎	340 (4.9%)	347 (5.0%)	349 (5.0%)	86 (28.8%)	99 (33.1%)	88 (29.6%)
非心臓性胸痛	316 (4.5%)	341 (4.9%)	374 (5.3%)	7 (2.3%)	11 (3.7%)	12 (4.0%)
浮動性めまい	304 (4.4%)	290 (4.2%)	261 (3.7%)	9 (3.0%)	13 (4.3%)	9 (3.0%)

表 37　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
特発性血腫	269 (3.8%)	218 (3.1%)	41 (0.6%)	5 (1.7%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)
高血圧	240 (3.4%)	282 (4.1%)	290 (4.1%)	10 (3.3%)	19 (6.4%)	8 (2.7%)
気管支炎	217 (3.1%)	187 (2.7%)	180 (2.6%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	6 (2.0%)
下痢	210 (3.0%)	228 (3.3%)	173 (2.5%)	15 (5.0%)	20 (6.7%)	15 (5.1%)
背部痛	195 (2.8%)	226 (3.2%)	226 (3.2%)	22 (7.4%)	26 (8.7%)	23 (7.7%)
外傷性血腫	193 (2.8%)	160 (2.3%)	45 (0.6%)	5 (1.7%)	7 (2.3%)	3 (1.0%)
頭痛	192 (2.7%)	175 (2.5%)	182 (2.6%)	4 (1.3%)	9 (3.0%)	6 (2.0%)
疲労	190 (2.7%)	205 (2.9%)	207 (3.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
狭心症	187 (2.7%)	170 (2.4%)	215 (3.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
尿路感染	173 (2.5%)	146 (2.1%)	134 (1.9%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)
関節痛	169 (2.4%)	205 (2.9%)	204 (2.9%)	11 (3.7%)	19 (6.4%)	16 (5.4%)
心房細動	163 (2.3%)	198 (2.8%)	178 (2.5%)	5 (1.7%)	10 (3.3%)	8 (2.7%)
斑状出血	146 (2.1%)	106 (1.5%)	17 (0.2%)	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
四肢痛	144 (2.1%)	146 (2.1%)	176 (2.5%)	7 (2.3%)	6 (2.0%)	4 (1.3%)
咳嗽	140 (2.0%)	194 (2.8%)	177 (2.5%)	6 (2.0%)	12 (4.0%)	8 (2.7%)
悪心	139 (2.0%)	149 (2.1%)	131 (1.9%)	6 (2.0%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)
インフルエンザ	130 (1.9%)	137 (2.0%)	150 (2.1%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)
血尿	125 (1.8%)	150 (2.2%)	78 (1.1%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)
上気道感染	122 (1.7%)	116 (1.7%)	119 (1.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋肉痛	121 (1.7%)	135 (1.9%)	159 (2.3%)	8 (2.7%)	7 (2.3%)	7 (2.4%)
消化不良	119 (1.7%)	127 (1.8%)	123 (1.8%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)
労作性呼吸困難	119 (1.7%)	131 (1.9%)	76 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
変形性関節症	112 (1.6%)	133 (1.9%)	149 (2.1%)	6 (2.0%)	10 (3.3%)	10 (3.4%)
白内障	111 (1.6%)	115 (1.7%)	129 (1.8%)	14 (4.7%)	14 (4.7%)	13 (4.4%)
末梢性浮腫	110 (1.6%)	124 (1.8%)	173 (2.5%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)

表 37　治療期間中の出血を含む有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
便秘	109 (1.6%)	112 (1.6%)	110 (1.6%)	16 (5.4%)	11 (3.7%)	22 (7.4%)
上腹部痛	107 (1.5%)	117 (1.7%)	128 (1.8%)	6 (2.0%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)
肺炎	106 (1.5%)	97 (1.4%)	111 (1.6%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
糖尿病	104 (1.5%)	138 (2.0%)	140 (2.0%)	18 (6.0%)	16 (5.4%)	17 (5.7%)
良性前立腺肥大症	100 (1.4%)	98 (1.4%)	94 (1.3%)	3 (1.0%)	7 (2.3%)	6 (2.0%)
痛風	99 (1.4%)	97 (1.4%)	70 (1.0%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
胃炎	92 (1.3%)	87 (1.3%)	105 (1.5%)	9 (3.0%)	6 (2.0%)	8 (2.7%)
低血圧	92 (1.3%)	97 (1.4%)	72 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	90 (1.3%)	98 (1.4%)	123 (1.8%)	3 (1.0%)	12 (4.0%)	4 (1.3%)
うつ病	88 (1.3%)	84 (1.2%)	93 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
不眠症	88 (1.3%)	85 (1.2%)	70 (1.0%)	8 (2.7%)	7 (2.3%)	11 (3.7%)
胃食道逆流性疾患	87 (1.2%)	75 (1.1%)	86 (1.2%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)
慢性閉塞性肺疾患	85 (1.2%)	82 (1.2%)	83 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)
筋痙縮	84 (1.2%)	83 (1.2%)	87 (1.2%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
そう痒症	83 (1.2%)	72 (1.0%)	62 (0.9%)	4 (1.3%)	8 (2.7%)	7 (2.4%)
回転性めまい	83 (1.2%)	78 (1.1%)	73 (1.0%)	5 (1.7%)	7 (2.3%)	8 (2.7%)
発疹	81 (1.2%)	76 (1.1%)	78 (1.1%)	4 (1.3%)	5 (1.7%)	9 (3.0%)
不安	80 (1.1%)	95 (1.4%)	83 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
失神	79 (1.1%)	83 (1.2%)	61 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
腹痛	70 (1.0%)	88 (1.3%)	81 (1.2%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.4.1.4 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.4.1.4 から引用
本表には基本語で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 1%以上の事象を示した。
「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。
a　有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の基本語の発現率の高い順に示した。

b　　患者が複数の有害事象を発現した場合、該当する基本語で 1 回ずつ集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

- 多く認められた有害事象（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、感染症および寄生虫症、及び胃腸障害であった。呼吸器、胸郭および縦隔障害の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 14.1（発現率 28.1%）、チカグレロル 60 mg 群 11.9（発現率 25.0%）であり、プラセボ群 6.1（発現率 14.0%）に比べて高かった。感染症および寄生虫症の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 11.3（発現率 22.5%）、チカグレロル 60 mg 群 10.6（発現率 22.4%）、プラセボ群 10.1（発現率 23.0%）であった。胃腸障害の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 10.6（発現率 21.2%）、チカグレロル 60 mg 群 10.2（発現率 21.5%）、プラセボ群 8.2（発現率 18.8%）であった。また、器官別大分類の傷害、中毒および処置合併症、並びに血液およびリンパ系障害の発現にチカグレロル群とプラセボ群で違いがみられた。
- 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 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（チカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群の順で、呼吸困難は 7.8〔発現率 15.6%〕、5.9〔発現率 12.4%〕及び 1.94〔発現率 4.4%〕、鼻出血は 3.7〔発現率 7.3%〕、2.9〔発現率 6.1%〕及び 1.0〔発現率 2.2%〕、内出血発生の増加傾向は 3.3〔発現率 6.6%〕、2.9〔発現率 6.0%〕及び 0.4〔発現率 0.9%〕）。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 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（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.4.2.3 参照）。
- 日本人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、器官別大分類で感染症および寄生虫症、胃腸障害、傷害、中毒および処置合併症、及び筋骨格系および結合組織障害であった。感染症および寄生虫症の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 44.5%、チカグレロル 60 mg 群 50.2%、プラセボ群 46.5%であった。胃腸障害の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 36.8%、チカグレロル 60 mg 群 34.1%、プラセボ群 30.3%であった。傷害、中毒及び処置合併症の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 28.8%、チカグレロル 60 mg 群 33.1%、プラセボ群 18.2%であった。筋骨格系および結合組織障害の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 23.4%、チカグレロル 60 mg 群 32.8%、プラセボ群 28.3%であった。また、器官別大分類の血液およびリンパ系障害の発現にチカグレロル群とプラセボ群で違いがみられた。
  基本語では鼻咽頭炎、挫傷、内出血発生の増加傾向、及び鼻出血が多く認められ、鼻咽頭炎以外では、発現率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（チカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群の順で、挫傷は 15.4、14.4 及び 3.0%、内出血発生の増加傾向は 13.0、16.7 及び 1.7%、鼻出血は 12.4、10.4 及び 3.7%）。鼻咽頭炎の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 28.8%、チカグレロル 60 mg 群 33.1%、プラセボ群 29.6%であった。

治療期間中と治療期間後を合わせた期間中に認められた有害事象（出血を含む）を検討したところ、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）」において、治療期間中の有害事象（出血を含む）と異なる傾向がみられた。治療期間中の有害事象（出血を含む）では投与群又は用量による違いはなかったが、治療期間中と治療期間後を合わせた場合の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 2.53（発現率 6.9%）、チカグレロル 60 mg 群 2.26（発現率 6.2%）、プラセボ群 2.23（発現率 6.0%）であった。なお、多く認められた有害事象（出血を含む）は、基本語で基底細胞癌、前立腺癌及び大腸腺腫であり、これらの発現率は 3 投与群で同程度であった。前立腺癌の発現率は、チカグレロル 90 mg 群とプラセ

ボ群で同程度であったが、チカグレロル 60 mg 群ではこれら両投与群に比べて低かった。大腸腺腫の発現率は、チカグレロル 90 mg 群で最も高く、チカグレロル 60 mg 群で最も低かった。新生物については、2.7.4.2.6.6項に詳述する。

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」で死亡例数に群間差がみられたため（2.7.4.2.3.2.1項）、本事象について事後解析を行ったところ、治療期間中、並びに治療期間中と治療期間後を合わせた期間中のいずれにおいても、3 投与群の 36 カ月時点の KM%は同様であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　図 2.7.4.S19 及び図 2.7.4.S20 参照）。

2.7.4.2.2.3　第Ⅱ相試験

2.7.4.2.2.3.1　アジア共同第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験に参加した日本人患者における有害事象（出血を含む）の概略を表 38 に示した。

表 38　投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00065：日本人安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリー	例数（%）		
	チカグレロル 45 mg 1日2回 42例	チカグレロル 90 mg 1日2回 36例	クロピドグレル 75 mg 1日1回 40例
全有害事象	22 (52.4)	27 (75.0)	19 (47.5)
転帰＝死亡の有害事象	0	0	0
重篤な有害事象（転帰＝死亡の有害事象を含む）	1 (2.4)	1 (2.8)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (2.4)	0	1 (2.5)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	11 (26.2)	12 (33.3)	7 (17.5)
その他の重要な有害事象	0	0	0
出血を除く有害事象	14 (33.3)	20 (55.6)	15 (37.5)
軽度	22 (52.4)	27 (75.0)	19 (47.5)
中等度	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (5.0)
重度	0	1 (2.8)	0

試験 D5130C00065 の治験総括報告書　表 22 から引用
治験薬の初回投与以降を「投与期間及び追跡期間」と定義した。

日本人患者における全有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群（52.4%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（47.5%）に比べてチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（75.0%）で高かった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現率は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（17.5%）よりもチカグレロル投与群（チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群 26.2%及びチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 33.3%）で高かった。いずれの投与群でも大半の有害事象の重症度は軽度であった。

日本人患者において、出血を除く有害事象の中で発現率が高かったものは、鼻咽頭炎及び腹部不快感であった。アジア共同第Ⅱ相試験における呼吸困難の発現例数は DISPERSE 試験に比べて

少なく、日本人患者ではチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の 1 例に呼吸困難が報告されたのみであった。

2.7.4.2.2.3.2 海外第Ⅱ相試験

海外第Ⅱ相試験の統合データセットにおける無作為割付け治療期間中の有害事象（出血を含む）を表 39に示した。DISPERSE 試験の 200 mg 1 日 2 回投与データは他の第Ⅱ相試験の 180 mg 1 日 2 回投与データと、また、DISPERSE 試験の 100 mg 1 日 2 回投与データは他の第Ⅱ相試験の 90 mg 1 日 2 回投与データと統合した。

表 39 無作為割付け治療期間中の全有害事象（出血を含む）の概要（海外第Ⅱ相試験統合）

有害事象のカテゴリー[a]	投与した治験薬					
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 (41 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 (513 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 (360 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 od (46 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 od (498 例)	プラセボ (12 例)
有害事象（%）	21 (51.2%)	344 (67.1%)	274 (76.1%)	35 (76.1%)	314 (63.1%)	5 (41.7%)
軽度	18 (43.9%)	309 (60.2%)	250 (69.4%)	30 (65.2%)	262 (52.6%)	5 (41.7%)
中等度	5 (12.2%)	122 (23.8%)	97 (26.9%)	11 (23.9%)	114 (22.9%)	2 (16.7%)
重度	0	25 (4.9%)	29 (8.1%)	0	25 (5.0%)	0
記録なし	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（%）	0	49 (9.6%)	58 (16.1%)	3 (6.5%)	54 (10.8%)	0
死亡	0	6 (1.2%)	3 (0.8%)	0	1 (0.2%)	0
死亡以外	0	45 (8.8%)	55 (15.3%)	3 (6.5%)	53 (10.6%)	0
投与中止に至った有害事象（%）	1 (2.4%)	28 (5.5%)	25 (6.9%)	4 (8.7%)	22 (4.4%)	0
重篤な有害事象	0	13 (2.5%)	12 (3.3%)	2 (4.3%)	13 (2.6%)	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象（%）	15 (36.6%)	154 (30.0%)	112 (31.1%)	27 (58.7%)	91 (18.3%)	0
重篤な有害事象	0	10 (1.9%)	12 (3.3%)	2 (4.3%)	9 (1.8%)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (2.4%)	17 (3.3%)	16 (4.4%)	4 (8.7%)	11 (2.2%)	0

第 5 部 5.3.5.3.1 項 海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性 表 18 から引用
チカグレロル 50 = 50 mg 1 日 2 回、チカグレロル 90 = 90 mg 1 日 2 回と 100mg 1 日 2 回の合計、チカグレロル 180 = 180 mg 1 日 2 回と 200 mg 1 日 2 回の合計、チカグレロル 400 od = 400 mg 1 日 1 回、クロピドグレル 75 od = 75 mg 1 日 1 回
a 患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。

海外第Ⅱ相試験で、無作為割付け治療期間中の有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与で 67.1%、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与で 63.1%であり、両投与間で顕著な差は認められなかった。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回とチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与の比較では、有害事象の大半のカテゴリーで、その発現率に明らかな用量との関連性がみられた。チカグレロル 50 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 1 回投与例は少数であるため、これら用量で認められた有害事象は慎重に解釈する必要がある。

PLATO 試験の場合と同様に、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与では呼吸器、胸郭及び縦隔障害の器官別大分類の有害事象発現率（20.1%）がクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与（8.4%）に比べて高く、これは主に基本語の呼吸困難によるものであった。

海外第Ⅱ相試験の統合データセットで発現率が高かった有害事象（基本語）は呼吸困難、鼻出血及び頭痛であり、その発現率は PLATO 試験におけるものと極めて類似しており、PLATO 試験での安全性プロファイルが非常によく反映されていると考えられた。呼吸困難と鼻出血については明らかな用量との関連がある可能性はあるが、頭痛についてはなかった。

2.7.4.2.2.4 第Ⅰ相試験

日本人が参加した第Ⅰ相試験を含め、第Ⅰ相試験プログラムにおける有害事象の自発報告から、チカグレロルの用量 900 mg までの単回経口投与及び 600 mg までの反復投与で安全性の懸念は示唆されなかった。

2.7.4.2.3 死亡

2.7.4.2.3.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

表 40に PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における死亡の要約を示した。両試験ともに、本項での死亡の概要には、安全性解析対象集団ではなく、試験におけるすべての死亡を評価できるよう、全解析対象集団を用いた。

表 40 死亡例の要約（PLATO 試験：全解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人全解析対象集団）

	PLATO 試験：全解析対象集団		アジア共同第Ⅲ相試験：日本人全解析対象集団	
特性	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 (9333 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 (9291 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 (363 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 (360 例)
報告されたすべての死亡例数	443	540	9	6
同意撤回後に判明、判定されず	25	20	0	0
中央判定による死亡	418	520	9	6
有効性評価期間中（無作為割付けから最終規定来院）の中央判定による死亡	399	506	9	3
有効性評価期間後 1～30 日間（PSOP）の中央判定による死亡	15	12	0	2
PSOP 後の中央判定による死亡	4	2	0	1
安全性解析に含まれた中央判定による死亡 [a]	408	505	8	6
治療期間中の安全性解析（無作為割付けから治験薬最終投与 7 日後まで）における死亡	283	339	8	4

表 40　死亡例の要約（PLATO 試験：全解析対象集団、アジア共同第Ⅲ相試験：日本人全解析対象集団）

特性	PLATO 試験：全解析対象集団		アジア共同第Ⅲ相試験：日本人全解析対象集団	
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 (9333 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 (9291 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 (363 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 (360 例)
有効性評価期間中	281	339	8	3
有効性評価期間後	2	0	0	1
治験薬投与中止後の安全性解析（治験薬最終投与 8 日後以降）における死亡	125	166	0	2
安全性解析に含まれなかった中央判定による死亡－治験薬を投与していない患者	10	15	1	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.4.1.28 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.4.1.3 から引用
a　致死的頭蓋内出血は、安全性解析では中央判定による死亡に計上している。
PSOP：治験後観察期間（有効性追跡調査期間の最終既定来院後 30 日間）

PLATO 試験では、チカグレロル群の死亡はクロピドグレル群に比べて少なく、これは「報告されたすべての死亡例数」（チカグレロル群 443 例、クロピドグレル群 540 例）、「中央判定による死亡」（チカグレロル群 418 例、クロピドグレル群 520 例）、「安全性解析に含まれた中央判定による死亡」（チカグレロル群 408 例、クロピドグレル群 505 例）のいずれにおいても示された。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人全解析対象集団では、PLATO 試験に比べて死亡例数が少なかったが、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。

PLATO 試験とアジア共同第Ⅲ相試験の患者集団の平均年齢（PLATO 試験 62 歳、アジア共同第Ⅲ相試験 67 歳）からは PLATO 試験の方が死亡例数が低くなることが考えられるが、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人全安全性解析対象集団の死亡例数（15 例、2.2%）は PLATO 試験における割合（983 例、5.3%）から予測されていたよりも少なかった。両試験におけるこの差が、日本人患者の方が基礎的な健康状態がより良好なこと、国内では急性冠症候群がより良好に管理されていること、又は他の要因を反映するものかどうかは不明である。

両試験において、治験薬投与中止後も有効性イベントの追跡調査を行った。有害事象は、治験薬初回投与から投与中止 7 日後までの間、安全性解析対象集団に含まれる患者についてのみ収集した。ただし、PLATO 試験では死亡は有効性評価項目として報告されたため、すべての死亡が有害事象として報告されたわけではなかった。

安全性解析対象集団における有害事象として報告された死亡の器官別大分類別及び基本語別の要約は、試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.4.1.2（PLATO 試験）及び試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.4.1.1.4（アジア共同第Ⅲ相試験）を参照のこと。

なお、死亡例の一覧及び個別症例の詳細（経過）は、PLATO 試験については該当例数が多いため本項には掲載していないため、試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.4.2.2 を参照の

こと。アジア共同第Ⅲ相試験の死亡例の一覧は 2.7.6 項　表 27、個別症例の詳細（経過）は 2.7.6.2.1.2.9.2.1 項に掲載した。

2.7.4.2.3.2　陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験において、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。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、2.7.3 臨床的有効性 2.7.3.3.2.3 項を参照のこと。

安全性解析対象集団の死亡例 961 例のうち、952 例が「転帰＝死亡の有害事象」であった。この差は、同意撤回後死亡した 8 例及び同意は撤回していないが生存状況確認の追跡調査にて死亡が確認され、死亡に至った有害事象の報告がなかった 1 例（[redacted]）によるものであった。

2.7.4.2.3.2.1　治療期間中の死亡

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、治療期間中の死亡に至った有害事象（出血を含む）の器官大分類別及び基本語別の要約を表 41に示した。致死的な出血については2.7.4.2.1.2項に記載した。

- 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）及びチカグレロル 60 mg 群（2.1%、149 例）においてプラセボ群（2.9%、203 例）に比べて低かった。
- 出血を除いた場合も、死亡に至った有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群（2.1%、145 例）及びチカグレロル 60 mg 群（1.9%、135 例）においてプラセボ群（2.7%、190 例）に比べて低かった。
- 多く認められた死亡に至った有害事象（出血を含む）は、器官別大分類で一般・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）であり、これらの発現率はいずれも 3 投与群で同程度であった。
- 器官別大分類の感染症および寄生虫症では、死亡に至った有害事象（出血を含む）の発現例に投与群による数値的な違いがみられた（チカグレロル 90 mg 群 17 例、チカグレロル 60 mg 群 13 例、プラセボ群 8 例）。
- 多く認められた死亡に至った有害事象（出血を含む）は、基本語で心突然死、死亡、及び急性心筋梗塞であり、これらの発現率はいずれもチカグレロル群の方がプラセボ群に比べて低かった。
- 治療期間中の死亡に至った有害事象（出血を含む）について、年齢別、性別、人種別及び地域別のサブグループで発現状況を検討した結果、いずれの患者サブグループでも同様であった。
- 日本人安全性解析対象集団において、死亡に至った有害事象（出血を含む）の発現例は稀であり、チカグレロル 90 mg 群 4 例（1.3%）、チカグレロル 60 mg 群 2 例（0.7%）、プラセボ群 3 例（1.0%）であった。多く認められた死亡に至った有害事象（出血を含む）は、器官別大分類で良性、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）であり、発現例はチカグレロル 90 mg 群 3 例、チカグレロル 60 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例であった。

表 41　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.05%超）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
転帰が死亡の有害事象発現例数 [a, b]	161 (2.3%)	149 (2.1%)	203 (2.9%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
心臓障害	41 (0.6%)	38 (0.5%)	58 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	10 (0.1%)	9 (0.1%)	18 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
心筋梗塞	8 (0.1%)	5 (0.1%)	10 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
うっ血性心不全	5 (0.1%)	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (0.6%)	44 (0.6%)	57 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	19 (0.3%)	17 (0.2%)	25 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心突然死	19 (0.3%)	19 (0.3%)	26 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	31 (0.4%)	28 (0.4%)	33 (0.5%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
遠隔転移を伴う肺癌	4 (0.1%)	3 (0.0%)	5 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	17 (0.2%)	13 (0.2%)	8 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺炎	4 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
敗血症性ショック	4 (0.1%)	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (0.1%)	3 (0.0%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	7 (0.1%)	11 (0.2%)	14 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
虚血性脳卒中	5 (0.1%)	5 (0.1%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (0.1%)	4 (0.1%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.1%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	5 (0.1%)	6 (0.1%)	7 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.5.3.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.5.3.1 から引用
「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。
本表には基本語で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.05%超の事象を示した。

a　　器官別大分類、及び器官別大分類内での基本語は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
b　　複数の有害事象により死亡した場合は、該当する器官別大分類又は基本語で 1 回ずつ集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

2.7.4.2.3.2.2 「治療期間中及び治療期間後」の死亡

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「治療期間中及び治療期間後」の死亡に至った有害事象（出血を含む）の主な所見を以下に示す（器官別大分類別及び基本語別の要約は試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.5.3.2 参照）。

- 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）、チカグレロル 60 mg 群（4.2%、290 例）、プラセボ群（4.7%、329 例）であった。
- 出血を除いた場合、死亡に至った有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群（4.4%、304 例）、チカグレロル 60 mg 群（3.9%、274 例）、プラセボ群（4.4%、309 例）であった。
- 多く認められた死亡に至った有害事象（出血を含む）は、器官別大分類で心臓障害、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）であった。器官別大分類の心臓障害では、有害事象（出血を含む）の発現例はチカグレロル 90 mg 群 73 例（1.0%）、チカグレロル 60 mg 群 75 例（1.1%）、プラセボ群 93 例（1.3%）であった。器官別大分類の一般・全身障害および投与部位の状態ではチカグレロル 90 mg 群 78 例（1.1%）、チカグレロル 60 mg 群 74 例（1.1%）、プラセボ群 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）ではチカグレロル 90 mg 群 69 例（1.0%）、チカグレロル 60 mg 群 61 例（0.9%）、プラセボ群 50 例（0.7%）であった。
- 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）で多く認められた死亡に至った有害事象（出血を含む）は、基本語別で遠隔転移を伴う肺癌（チカグレロル 90 mg 群 9 例、チカグレロル 60 mg 群 3 例、プラセボ群 8 例）、肺の悪性新生物（それぞれ 9、5 及び 4 例）、遠隔転移を伴う結腸癌（それぞれ 5、5 及び 3 例）であった。出血を除いた場合も同様であった。
- 器官別大分類の感染症および寄生虫症では、有害事象（出血を含む）の発現例に投与群による数値的な違いがみられた（チカグレロル 90 mg 群 37 例、チカグレロル 60 mg 群 28 例、プラセボ群 21 例）。
- 日本人安全性解析対象集団において、死亡に至った有害事象（出血を含む）の発現例は稀であり、チカグレロル 90 mg 群 6 例（2.0%）、チカグレロル 60 mg 群 6 例（2.0%）、プラセボ群 4 例（1.3%）であった。多く認められた死亡に至った有害事象（出血を含む）は、器官別大分類で良性、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）であり、発現例はチカグレロル 90 mg 群 4 例、チカグレロル 60 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例であった。

2.7.4.2.3.2.3 中央判定された死亡の分類

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、「治療期間中及び治療期間後」のすべての死亡について、中央判定に基づく分類の要約を表 42に示した。全安全性解析対象集団において、治療期間中の死亡で中央判定により非心血管性と判断されたものの KM%は、チカグレロル 90 mg 群 0.6%、チカグレロル 60 mg 群 0.5%、プラセボ群 0.7%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%であった。

表 42　　中央判定に基づく死亡の分類（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
特性	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）	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）
心血管性の死亡	190 (2.7%)	176 (2.5%)	219 (3.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
心突然死	85 (1.2%)	82 (1.2%)	106 (1.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
急性心筋梗塞による死亡	13 (0.2%)	22 (0.3%)	26 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心不全又は心原性ショックによる死亡	24 (0.3%)	18 (0.3%)	22 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
脳血管イベントによる死亡	21 (0.3%)	17 (0.2%)	21 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭蓋内出血による死亡	6 (0.1%)	7 (0.1%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
非出血性卒中による死亡	15 (0.2%)	10 (0.1%)	12 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他の心血管要因による死亡	14 (0.2%)	6 (0.1%)	11 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心血管性と推定される死亡 [a]	33 (0.5%)	31 (0.4%)	33 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
非心血管性の死亡	145 (2.1%)	116 (1.7%)	115 (1.6%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
肺不全	10 (0.1%)	9 (0.1%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎不全	2 (0.0%)	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化器要因	6 (0.1%)	3 (0.0%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染（敗血症を含む）	31 (0.4%)	25 (0.4%)	24 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
非感染性全身性炎症反応症候群 (SIRS)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪性腫瘍	77 (1.1%)	63 (0.9%)	53 (0.8%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
出血（非頭蓋内）	6 (0.1%)	5 (0.1%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
事故 / 外傷	6 (0.1%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
自殺	3 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝不全	0 (0.0%)	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
非心血管性の処置・手術の合併症	1 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	3 (0.0%)	3 (0.0%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.2.3.3.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.2.3.3.1 から引用
本表はすべての中央判定された事象を示しており、CSED 後及び同意撤回後に報告された事象も含まれる。
a　　上記の心血管性の死亡のいずれにもあてはまらず、非心血管性の死亡にもあてはまらない死亡

「治療期間中及び治療期間後」の死亡で中央判定により非心血管性と判断されたものの発現率はチカグレロル 90 mg 群で高かったが、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。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）」の有害事象による死亡例はチカグレロル 90 mg 群 77 例（1.1%）、チカグレロル 60 mg 群 63 例（0.9%）及びプラセボ群 53 例（0.8%）、また、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はチカグレロル 90 mg 群 31 例（0.4%）、チカグレロル 60 mg 群 25 例（0.4%）及びプラセボ群 24 例（0.3%）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は稀であり、また群間差はみられなかった（表 42）。

PEGASUS 試験の日本人安全性解析対象集団において、「治療期間中及び治療期間後」の死亡で中央判定により非心血管性と判断されたものの発現例はチカグレロル 90 mg 群で多かったが、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）」における発現によるものであった。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）」の有害事象による死亡例はチカグレロル 90 mg 群 4 例（1.3%）、チカグレロル 60 mg 群 2 例（0.7%）及びプラセボ群 2 例（0.7%）であった（表 42）。

悪性腫瘍及びその他の新生物については、2.7.4.2.6.6項で詳しく考察する。

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（表 43）。死亡に至った感染症で多かったものは敗血症及び肺炎であり、これらの死亡のほとんどが治療期間後に発現していた（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性 表 2.7.4.S22 及び表 2.7.4.S23 参照）。

全安全性解析対象集団において、中央判定により感染症に分類された非心血管性の死亡の KM%は、治療期間中でチカグレロル 90 mg 群 0.2%、チカグレロル 60 mg 群 0.1%及びプラセボ群 0.1%、治療期間中及び治療期間後を合わせた期間中では、チカグレロル 90 mg 群 0.5%、チカグレロル 60 mg 群 0.4%及びプラセボ群 0.4%であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性 図 2.7.4.S17 及び図 2.7.4.S18 参照）。

なお、PEGASUS 試験の日本人安全性解析対象集団では、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は、治療期間中ではなかったが、「治療期間中及び治療期間後」でチカグレロル 60 mg 群に 1 例報告された。

PLATO 試験では、死亡に至った又は死亡に寄与した感染症は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて少ない傾向がみられた（Varenhorst et al 2014）。また、腹部敗血症モデルを用いた非臨床データにおいて、チカグレロル投与により敗血症による死亡が減少することが示されている（Rahman et al 2014）。

PEGASUS 試験及び PLATO 試験の結果、並びに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。

表 43　中央判定された感染症による死亡、及び治験責任医師により報告された感染症および寄生虫症（器官別大分類）の有害事象による死亡（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団						日本人安全性解析対象集団					
	治療期間中[a]			治療期間中及び治療期間後			治療期間中[a]			治療期間中及び治療期間後		
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg	プラセボ	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg	プラセボ	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg	プラセボ	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg	プラセボ
中央判定された感染症による死亡	9	9	7	31	25	24	0	0	0	0	1	0
治験責任医師により報告された感染症および寄生虫症（器官別大分類）の有害事象による死亡	13	10	8	37	28	21	0	0	0	0	1	0
中央判定されかつ治験責任医師により報告された感染症による死亡	8	8	3	24	21	15	0	0	0	0	1	0
感染症による死亡と中央判定されたが治験責任医師により報告されなかったもの	1	1	4	7	4	9	0	0	0	0	0	0
治験責任医師により感染症による死亡と報告されたが中央判定されなかったもの	5	2	2	13	7	6	0	0	0	0	0	0

第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD　2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S22 及び表 2.7.4.S23 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 2.7.4.S22 及び表 2.7.4.S23 から引用
a　死亡時に治療期間中であった例数

なお、死亡例の一覧及び個別症例の詳細（経過）は、全安全性解析対象集団については該当例数が多く本項には掲載していないため、試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.5.7.1 を参照のこと。日本人安全性解析対象集団の死亡例の一覧は 2.7.6 項　表 146、個別症例の詳細（経過）は 2.7.6.2.3.2.4.4.3 項に掲載した。

2.7.4.2.3.3　　第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験において、死亡の報告はなかった。

海外第Ⅱ相試験における「治験期間中の死亡」の 9 例はすべて、急性冠症候群患者を対象とした DISPERSE2 試験で報告されたものであり、うち 7 例は心血管死で、いずれも治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。

2.7.4.2.3.4　　第Ⅰ相試験

日本人被験者を含む第Ⅰ相試験において、死亡は認められなかった。

2.7.4.2.4　　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.4.1　　急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

2.7.4.2.4.1.1　　PLATO 試験

PLATO 試験の安全性解析対象集団において、重篤な有害事象の発現状況はチカグレロル群とクロピドグレル群で同様であった。発現率が高かった重篤な有害事象は心臓障害であり、対象患者集団（急性冠症候群患者）では予測されるものであった。ただし、PLATO 試験では、事前に有効性の評価項目として規定した心筋虚血性の有害事象は有害事象及び重篤な有害事象として報告しないこととしたため（2.7.4.1.1.4.3項）、本項で記載されている事象は一部にすぎず、解釈はできない。心筋虚血性の有害事象の発現について、チカグレロルの効果の真の程度を示すデータは、試験 D5130C05262 の治験総括報告書 7.1 項を参照のこと。

PLATO 試験の安全性解析対象集団において治療期間中に認められた重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）で発現率が高かったものを器官別大分類別（いずれかの投与群で 2%以上）及び基本語別（同 0.5%以上）に表 44に、また、基本語別（いずれかの投与群で 0.5%以上）で発現率の高い順に表 45に示した。

表 44　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 2%以上）及び基本語別（同 0.5%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
	チカグレロル	クロピドグレル
MedDRA 器官別大分類	90 mg 1 日 2 回	75 mg 1 日 1 回
基本語	（9235 例）	（9186 例）
有害事象発現例数（%）	1864 (20.2%)	1866 (20.3%)

表 44　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 2%以上）及び基本語別（同 0.5%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
MedDRA 器官別大分類 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 （9235 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 （9186 例）
心臓障害	513 (5.6%)	548 (6.0%)
心不全	97 (1.1%)	96 (1.0%)
心原性ショック	53 (0.6%)	60 (0.7%)
心房細動	53 (0.6%)	55 (0.6%)
心室細動	47 (0.5%)	56 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	237 (2.6%)	226 (2.5%)
呼吸困難	65 (0.7%)	36 (0.4%)
肺水腫	29 (0.3%)	47 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	222 (2.4%)	244 (2.7%)
非心臓性胸痛	84 (0.9%)	85 (0.9%)
胸痛	45 (0.5%)	54 (0.6%)
感染症および寄生虫症	220 (2.4%)	227 (2.5%)
肺炎	44 (0.5%)	81 (0.9%)
胃腸障害	219 (2.4%)	172 (1.9%)
神経系障害	211 (2.3%)	176 (1.9%)
脳血管発作	62 (0.7%)	42 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	210 (2.3%)	221 (2.4%)
処置後出血	51 (0.6%)	37 (0.4%)
医療機器関連の血栓症	31 (0.3%)	53 (0.6%)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.5.1.25 から引用
「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。
MedDRA ver.11.1 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

表 45　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.5%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
MedDRA 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 （9235 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 （9186 例）
有害事象発現例数（%）	1864 (20.2%)	1866 (20.3%)
心不全	97 (1.1%)	96 (1.0%)
非心臓性胸痛	84 (0.9%)	85 (0.9%)
呼吸困難	65 (0.7%)	36 (0.4%)
脳血管発作	62 (0.7%)	42 (0.5%)
心房細動	53 (0.6%)	55 (0.6%)

表 45　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.5%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
MedDRA 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（9186 例）
心原性ショック	53 (0.6%)	60 (0.7%)
処置後出血	51 (0.6%)	37 (0.4%)
心室細動	47 (0.5%)	56 (0.6%)
胸痛	45 (0.5%)	54 (0.6%)
肺炎	44 (0.5%)	81 (0.9%)
医療機器関連の血栓症	31 (0.3%)	53 (0.6%)
肺水腫	29 (0.3%)	47 (0.5%)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.5.1.26 から引用
「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。
MedDRA ver.11.1 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の発現率は、PLATO 試験の安全性解析対象集団ではチカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。

PLATO 試験の安全性解析対象集団において、重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の器官別大分類で両投与群ともに発現率が高かったものは心臓障害であった。胃腸障害の発現率はチカグレロル群（2.4%）の方がクロピドグレル群（1.9%）に比べて高かったが、他の器官別大分類で発現率に 0.5%以上の群間差がみられた重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）はなかった。クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で発現率が高かった（絶対差が 0.2%以上、又は相対差が 50%）重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）は、呼吸困難、脳血管発作、処置後出血、肺塞栓症、腹痛、貧血及び鼻出血であった。呼吸困難の有害事象はチカグレロル群で 12.0%、クロピドグレル群で 6.5%に認められた（表 31）が、呼吸困難の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.7%及び 0.4%であったことから、呼吸困難の大半は重篤ではなかったことが示された。重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の器官別大分類で、腎および尿路障害の発現率は両投与群ともに 1.0%であり、基本語別でみても、腎不全及び急性腎不全の重篤な有害事象の発現率に群間差は認められなかった（いずれの基本語も両投与群ともに 0.2%）。器官別大分類別で腎および尿路障害の発現率はチカグレロル群で 6.4%、クロピドグレル群で 5.7%であったが、これらの大半は重篤でなかったことが示された。

PLATO 試験で認められた重篤な有害事象の種類は、対象患者集団で予測されないものではなかった。

重篤な有害事象の一覧及び個別症例の詳細（経過）は、PLATO 試験については該当例数が多いため本項には掲載せず、試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.5.2.1 を参照のこと。

2.7.4.2.4.1.2　アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団

アジア共同第Ⅲ相試験では、有効性の評価項目として規定した心筋虚血性の有害事象についても、治験実施計画書に規定した有害事象及び重篤な有害事象の定義に従って報告及び集計された。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、重篤な有害事象の発現は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群の方が若干少なかった。心臓障害の発現率が高かった。アジア共同第Ⅲ相試験では、心筋梗塞の再発等の主要有効性評価項目も重篤な有害事象として報告されており、心臓系の重篤な有害事象の発現率がアジア共同第Ⅲ相試験で高いことは予測されるものであった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において治療期間中に認められた重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）で発現率が高かったものを器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）に表 46に、また、基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）で発現率の高い順に表 47に示した。

表 46　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）及び基本語別（同 2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）
有害事象発現例数（%）	95 (27.2%)	113 (33.2%)
心臓障害	37 (10.6%)	47 (13.8%)
冠動脈狭窄	11 (3.2%)	14 (4.1%)
狭心症	5 (1.4%)	9 (2.6%)
傷害、中毒および処置合併症	25 (7.2%)	26 (7.6%)
ステント内冠動脈再狭窄	11 (3.2%)	10 (2.9%)
冠動脈再狭窄	6 (1.7%)	8 (2.4%)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.5.1.11 から引用
「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。
MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

表 47　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	
MedDRA 基本語	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）
有害事象発現例数（%）	95 (27.2)	113 (33.2)
冠動脈狭窄	11 (3.2)	14 (4.1)
ステント内冠動脈再狭窄	11 (3.2)	10 (2.9)
冠動脈再狭窄	6 (1.7)	8 (2.4)
狭心症	5 (1.4)	9 (2.6)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.5.1.13 から引用
「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。
MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の発現率は、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に比べてクロピドグレ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、器官別大分類別又は基本語別の重篤な有害事象の発現例数は少なく、被験者数が少なかったことを反映していた。器官別大分類別又は基本語別の重篤な有害事象の発現状況に投与群による顕著な差はなかった。

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、重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の器官別大分類で両投与群ともに発現率が高かったものは心臓障害（チカグレロル群：10.6%、クロピドグレル群：13.8%）及び傷害、中毒および処置合併症（チカグレロル群：7.2%、クロピドグレル群：7.6%）であった。チカグレロル群で基本語別で発現率が高かった重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）は冠動脈狭窄及びステント内冠動脈再狭窄であったが、これらの発現率はクロピドグレル群でも同程度であった。

アジア共同第Ⅲ相試験で認められた重篤な有害事象の種類は、対象患者集団で予測されないものではなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験の重篤な有害事象の一覧は 2.7.6 項 表 29、また個別症例の詳細（経過）は 2.7.6.2.1.2.9.2.2 項に掲載した。

2.7.4.2.4.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（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重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）で発現率が高かったものを器官別大分類別及び基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.2%以上）に表 48に、また、基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.2%以上）でチカグレロル 90 mg 群における発現率の高い順に表 49に示した。

- 重篤な有害事象（出血を含む）の発現率は、3 投与群で同程度であった。
- 多く認められた重篤な有害事象（出血を含む）は、基本語で非心臓性胸痛、心房細動、及び肺炎であった。重篤な非心臓性胸痛の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.63（発現率 1.3%）、チカグレロル 60 mg 群 0.62（発現率 1.3%）、プラセボ群 0.57（発現率 1.3%）であった。重篤な心房細動の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.41（発現率 0.8%）、チカグレロル 60 mg 群 0.50（発現率 1.1%）、プラセボ群 0.33（発現率 0.7%）であった。重篤な肺炎の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.33（発現率 0.7%）、チカグレロル 60 mg 群 0.28（発現率 0.6%）、プラセボ群 0.35（発現率 0.8%）であった。
- 日本人安全性解析対象集団において、重篤な有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 60 mg 群 23.7%（71 例）であり、他の投与群（チカグレロル 90 mg 群 17.1%〔51 例〕、プラセボ群 18.2%〔54 例〕）に比べて高かった。多く認められた重篤な有害事象（出血を含む）は、基本語で白内障（チカグレロル 90 mg 群 4 例、チカグレロル 60 mg 群 3 例、プラセボ群 2 例）、胃癌（チカグレロル 90 mg 群 3 例、チカグレロル 60 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）、大腸ポリープ（チカグレロル 90 mg 群 3 例、チカグレロル 60 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）であった。

表 48　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
重篤な有害事象の発現例数（%）[a, b]	1514 (21.7%)	1499 (21.5%)	1511 (21.6%)	51 (17.1%)	71 (23.7%)	54 (18.2%)
心臓障害	279 (4.0%)	302 (4.3%)	298 (4.3%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	4 (1.3%)
心房細動	57 (0.8%)	74 (1.1%)	52 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
うっ血性心不全	36 (0.5%)	37 (0.5%)	31 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
狭心症	35 (0.5%)	36 (0.5%)	46 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心不全	30 (0.4%)	39 (0.6%)	38 (0.5%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃腸障害	250 (3.6%)	207 (3.0%)	154 (2.2%)	13 (4.3%)	13 (4.3%)	6 (2.0%)
鼠径ヘルニア	21 (0.3%)	22 (0.3%)	18 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
胃腸出血	19 (0.3%)	13 (0.2%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
出血性胃潰瘍	16 (0.2%)	13 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃炎	14 (0.2%)	4 (0.1%)	10 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	238 (3.4%)	228 (3.3%)	246 (3.5%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	11 (3.7%)
肺炎	46 (0.7%)	41 (0.6%)	55 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
気管支炎	18 (0.3%)	9 (0.1%)	18 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	18 (0.3%)	19 (0.3%)	8 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	208 (3.0%)	190 (2.7%)	212 (3.0%)	15 (5.0%)	13 (4.3%)	10 (3.4%)
前立腺癌	25 (0.4%)	25 (0.4%)	32 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	144 (2.1%)	156 (2.2%)	165 (2.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
非心臓性胸痛	88 (1.3%)	91 (1.3%)	91 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
死亡	19 (0.3%)	17 (0.2%)	25 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 48　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
心突然死	19 (0.3%)	19 (0.3%)	26 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	142 (2.0%)	163 (2.3%)	123 (1.8%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)
外傷性頭蓋内出血	16 (0.2%)	14 (0.2%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	136 (1.9%)	121 (1.7%)	106 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	5 (1.7%)
慢性閉塞性肺疾患	40 (0.6%)	28 (0.4%)	34 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
呼吸困難	21 (0.3%)	19 (0.3%)	8 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
鼻出血	19 (0.3%)	15 (0.2%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	112 (1.6%)	119 (1.7%)	143 (2.0%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)
変形性関節症	30 (0.4%)	40 (0.6%)	55 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
神経系障害	96 (1.4%)	94 (1.4%)	96 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)
失神	28 (0.4%)	21 (0.3%)	17 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血管障害	88 (1.3%)	85 (1.2%)	119 (1.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
大動脈瘤	14 (0.2%)	11 (0.2%)	11 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
腎および尿路障害	74 (1.1%)	80 (1.1%)	64 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
腎結石症	19 (0.3%)	10 (0.1%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性腎不全	17 (0.2%)	20 (0.3%)	16 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	53 (0.8%)	38 (0.5%)	18 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血	20 (0.3%)	11 (0.2%)	3 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	48 (0.7%)	47 (0.7%)	49 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)
生殖系および乳房障害	30 (0.4%)	37 (0.5%)	45 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
良性前立腺肥大症	14 (0.2%)	20 (0.3%)	26 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	28 (0.4%)	53 (0.8%)	51 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
眼障害	22 (0.3%)	29 (0.4%)	26 (0.4%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
精神障害	19 (0.3%)	16 (0.2%)	20 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.6.1.2 から引用

日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.6.1.2 から引用
「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。
本表には基本語で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.2%以上の事象を示した。
a　器官別大分類、及び器官別大分類内での基本語は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
b　患者が複数の重篤な有害事象を発現した場合、該当する器官別大分類又は基本語で 1 回ずつ集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

表 49　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
重篤な有害事象の発現例数（%）[ab]	1514 (21.7%)	1499 (21.5%)	1511 (21.6%)	51 (17.1%)	71 (23.7%)	54 (18.2%)
非心臓性胸痛	88 (1.3%)	91 (1.3%)	91 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
心房細動	57 (0.8%)	74 (1.1%)	52 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
肺炎	46 (0.7%)	41 (0.6%)	55 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
慢性閉塞性肺疾患	40 (0.6%)	28 (0.4%)	34 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
うっ血性心不全	36 (0.5%)	37 (0.5%)	31 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
狭心症	35 (0.5%)	36 (0.5%)	46 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心不全	30 (0.4%)	39 (0.6%)	38 (0.5%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
変形性関節症	30 (0.4%)	40 (0.6%)	55 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
失神	28 (0.4%)	21 (0.3%)	17 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
前立腺癌	25 (0.4%)	25 (0.4%)	32 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
呼吸困難	21 (0.3%)	19 (0.3%)	8 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	21 (0.3%)	22 (0.3%)	18 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血	20 (0.3%)	11 (0.2%)	3 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	19 (0.3%)	17 (0.2%)	25 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻出血	19 (0.3%)	15 (0.2%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸出血	19 (0.3%)	13 (0.2%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

表 49　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を含む）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
腎結石症	19 (0.3%)	10 (0.1%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心突然死	19 (0.3%)	19 (0.3%)	26 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	18 (0.3%)	9 (0.1%)	18 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	18 (0.3%)	19 (0.3%)	8 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性腎不全	17 (0.2%)	20 (0.3%)	16 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血性胃潰瘍	16 (0.2%)	13 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外傷性頭蓋内出血	16 (0.2%)	14 (0.2%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
大動脈瘤	14 (0.2%)	11 (0.2%)	11 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
良性前立腺肥大症	14 (0.2%)	20 (0.3%)	26 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
胃炎	14 (0.2%)	4 (0.1%)	10 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.6.1.5 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.6.1.5 から引用
「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。
本表には基本語で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.2%以上の事象を示した。
a　基本語は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
b　患者が複数の重篤な有害事象を発現した場合、該当する基本語で 1 回ずつ集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

なお、重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の一覧及び個別症例の詳細（経過）は、全安全性解析対象集団については該当例数が多く本項には掲載していないため、試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.6.6.1 を参照のこと。日本人安全性解析対象集団の重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を含む）の一覧は 2.7.6 項　表 149、個別症例の詳細（経過）は 2.7.6.2.3.2.4.5 項に掲載した。

2.7.4.2.4.3　　第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験プログラム全体で重篤な有害事象の発現は 2 件のみであり（試験 D5130C00024 及び試験 D5130C00049 で各 1 件）、うち 1 件が治験薬と関連ありと判断された。試験 D5130C00024 では、重篤な有害事象として慢性縦隔炎が発現したが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。試験 D5130C00049 では、チカグレロル 1260 mg の単回投与後に、高度房室ブロックをともなう洞停止及び失神をともなう心室性補充調律が重篤な有害事象として発現した。柔らかいベッド上で胸壁の刺激（1 秒未満）を約 5～6 回行う心肺機能蘇生術後 1 分以内に、続発症なしで回復し、心伝導遅延又は障害なく正常洞調律に戻った。本事象は、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。

アジア共同第Ⅱ相試験の日本人患者では、死亡以外の重篤な有害事象（出血を除く）がチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の 1 例に 1 件報告された。当該事象は追跡調査期間中に報告され、治験担当医師により治験薬と関連性なしと判断された。チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群で発現した 1 件（胃腸出血）の重篤な有害事象については、2.7.4.2.1.3.1項を参照のこと。

海外第Ⅱ相試験の統合データでは、PLATO 試験の場合と同様に、重篤な有害事象の種類及び発現率は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与とクロピドグレル 75 mg 投与で同様であった。

海外第Ⅱ相試験プログラムで MedDRA 基本語で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（出血を含む）の基本語別要約を表 50に示した。

表 50　　無作為割付け治療期間中に 2 例以上に認められた重篤な有害事象（出血を含む）の基本語別要約（海外第Ⅱ相試験統合）

MedDRA 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 （41 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 （513 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 （360 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 od （46 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 od （498 例）	プラセボ （12 例）
有害事象発現例数[a]（%）	0	49 (9.6%)	58 (16.1%)	3 (6.5%)	54 (10.8%)	0
心筋梗塞	0	5 (1.0%)	3 (0.8%)	0	7 (1.4%)	0
胸痛	0	5 (1.0%)	3 (0.8%)	0	5 (1.0%)	0
不安定狭心症	0	3 (0.6%)	6 (1.7%)	0	3 (0.6%)	0
心筋虚血	0	4 (0.8%)	4 (1.1%)	0	3 (0.6%)	0
狭心症	0	3 (0.6%)	5 (1.4%)	0	2 (0.4%)	0
胃腸出血	0	1 (0.2%)	3 (0.8%)	1 (2.2%)	1 (0.2%)	0
処置後合併症	0	2(0.4%)	2 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
心房細動	0	2 (0.4%)	2 (0.6%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)	0
肺炎	0	2 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
処置後出血	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)	0
心室細動	0	2 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0

表 50　無作為割付け治療期間中に 2 例以上に認められた重篤な有害事象（出血を含む）の基本語別要約（海外第Ⅱ相試験統合）

MedDRA 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 （41 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 （513 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 （360 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 od （46 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 od （498 例）	プラセボ （12 例）
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.4%)	0
深部静脈血栓症	0	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)	0
高血糖	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.4%)	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
後腹膜出血	0	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)	0
失神	0	0	3 (0.8%)	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
貧血	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
心停止	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
急性心不全	0	2 (0.4%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
鼻出血	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
メレナ	0	0	1 (0.3%)	1 (2.2%)	0	0
錯感覚	0	2 (0.4%)	0	0	0	0
処置後血腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
前立腺炎	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	0
肺水腫	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
洞不全症候群	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
心室性頻脈	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	0

第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD　2.7.4 臨床的安全性　表 24 から引用
チカグレロル 50 = 50 mg 1 日 2 回、チカグレロル 90 = 90 mg 1 日 2 回と 100mg 1 日 2 回の合計、チカグレロル 180 = 180 mg 1 日 2 回と 200 mg 1 日 2 回の合計、チカグレロル 400 od = 400 mg 1 日 1 回、クロピドグレル 75 od = 75 mg 1 日 1 回
a　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。
MedDRA ver.11.1 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

海外第Ⅱ相試験プログラムにおける重篤な有害事象（出血を含む）の発現率は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与（10.8%）に比べてチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与（9.6%）でわずかに低かった。

海外第Ⅱ相試験プログラムの重篤な有害事象の大半は、DISPERSE2 試験の急性冠症候群患者で認められたものであった。多くが心虚血の有害事象であり、発現率は概して投与群間で同程度であった。

出血に関連する重篤な有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与（1.8%）とクロピドグレル 75 mg1 日 1 回投与（2.4%）で同程度であった。

2.7.4.2.5 中止に至った有害事象

2.7.4.2.5.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

2.7.4.2.5.1.1 PLATO 試験

治療期間中の有害事象（出血を含む）による中止率は、PLATO 試験の安全性解析対象集団ではチカグレロル群（7.4%）の方がクロピドグレル群（5.4%）に比べて高かった。

PLATO 試験の安全性解析対象集団において、中止に至った有害事象（出血を含む）の群間差の大半は、基本語別の有害事象の呼吸困難（チカグレロル群 0.8%、クロピドグレル群 0.1%）及び鼻出血（チカグレロル群 0.4%、クロピドグレル群 0.1%）によるものであった。その他の有害事象（出血を含む）による中止率は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。治療期間中、重篤な有害事象（出血を含む）による中止率はチカグレロル群（2.8%）の方がクロピドグレル群（2.4%）に比べて高かった（表 29）。

2.7.4.2.5.1.2 アジア共同第Ⅲ相試験の日本人集団

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、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、発現率が 2%以上の中止に至った有害事象（出血を含む、基本語別）はなかった。

治療期間中の有害事象（出血を含む）による中止率は、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（9.7%）に比べてクロピドグレル群（11.5%）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において、中止に至った有害事象（出血を含む）の群間差の大半は、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%）、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%）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）（チカグレロル群 0% 、クロピドグレル群 1.2%）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、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。治療期間中、重篤な有害事象（出血を含む）による中止率はチカグレロル群（4.9%）に比べてクロピドグレル群（7.9%）の方が高かった（表 32）。

2.7.4.2.5.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（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いて中止に至った有害事象（出血を含む）で発現率が高かったものを器官別大分類別及び基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）に表 51に、また、基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）でチカグレロル 90 mg 群における発現率の高い順に表 52に示した。また、中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）を器官別大分類別及び基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で 0.05%超）に表 53に示した。

- 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%）及びチカグレロル 60 mg 群（16.1%）においてプラセボ群（8.5%）と比べて高かった。
- 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。

- 多く認められた中止に至った有害事象（出血を含む）は、基本語で呼吸困難、内出血発生の増加傾向、及び鼻出血であり、これらの発現率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（チカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群の順で、呼吸困難は 6.0、4.0 及び 0.7%、内出血発生の増加傾向は 1.3、0.9 及び 0.1%、鼻出血は 1.0、0.7 及び 0.2%）。
- 投与中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 90 mg 群（3.7%）及びチカグレロル 60 mg 群（3.7%）においてプラセボ群（3.0%）と比べて高かった（表 53）。
- 多く認められた投与中止に至った重篤な有害事象（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）、及び心臓障害であった。重篤な胃腸障害による中止率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（チカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群の順で 0.9、0.8 及び 0.3%）が、重篤な良性、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）（同、0.8、0.6 及び 0.9%）、及び重篤な心臓障害（同、0.4、0.8 及び 0.6%）による中止率は 3 投与群で同程度であった（表 53）。
- 多く認められた投与中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）は、基本語で心房細動、外傷性頭蓋内出血、及び出血性胃潰瘍であった。
- 日本人安全性解析対象集団において、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%、チカグレロル 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、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。多く認められた中止に至った有害事象（出血を含む）は、基本語で内出血発生の増加傾向（チカグレロル 90 mg 群 2 例、チカグレロル 60 mg 群 4 例、プラセボ群なし）及び心房細動（チカグレロル 90 mg 群 3 例、チカグレロル 60 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。
  投与中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 2.3%、チカグレロル 60 mg 群 4.7%、プラセボ群 3.0%であった。多く認められた投与中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）は、器官別大分類で良性、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）、及び胃腸障害であった。重篤な胃腸障害による中止例はチカグレロル群においてプラセボ群に比べて多かった（チカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群の順で 3、4 及び 1 例）が、重篤な良性、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）（同、3、4 及び 3 例）による中止例は 3 投与群で同程度であった。

表 51　治療期間中の中止に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
投与中止に至った有害事象[a]の発現例数（%）[b, c]	1306 (18.7%)	1117 (16.1%)	596 (8.5%)	22 (7.4%)	26 (8.7%)	21 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	518 (7.4%)	370 (5.3%)	78 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)
呼吸困難	420 (6.0%)	281 (4.0%)	49 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻出血	69 (1.0%)	49 (0.7%)	13 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
労作性呼吸困難	7 (0.1%)	12 (0.2%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	191 (2.7%)	199 (2.9%)	100 (1.4%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)
下痢	24 (0.3%)	27 (0.4%)	14 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
悪心	23 (0.3%)	19 (0.3%)	15 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腹部痛	13 (0.2%)	24 (0.3%)	17 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化不良	11 (0.2%)	15 (0.2%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血性胃潰瘍	9 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉出血	8 (0.1%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
直腸出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸出血	7 (0.1%)	16 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痔出血	7 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	177 (2.5%)	124 (1.8%)	13 (0.2%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
内出血発生の増加傾向	90 (1.3%)	61 (0.9%)	5 (0.1%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
特発性血腫	58 (0.8%)	42 (0.6%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鉄欠乏性貧血	10 (0.1%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	93 (1.3%)	120 (1.7%)	118 (1.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
心房細動	59 (0.8%)	84 (1.2%)	78 (1.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心房粗動	8 (0.1%)	8 (0.1%)	11 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
動悸	7 (0.1%)	9 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

表 51　治療期間中の中止に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
神経系障害	81 (1.2%)	77 (1.1%)	68 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
浮動性めまい	32 (0.5%)	29 (0.4%)	19 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	20 (0.3%)	19 (0.3%)	12 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	76 (1.1%)	64 (0.9%)	34 (0.5%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
斑状出血	17 (0.2%)	17 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	10 (0.1%)	4 (0.1%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	8 (0.1%)	7 (0.1%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	74 (1.1%)	60 (0.9%)	19 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
挫傷	19 (0.3%)	18 (0.3%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外傷性血腫	15 (0.2%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外傷性頭蓋内出血	12 (0.2%)	13 (0.2%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
外傷性出血	7 (0.1%)	5 (0.1%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (0.8%)	47 (0.7%)	34 (0.5%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
疲労	17 (0.2%)	20 (0.3%)	8 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無力症	13 (0.2%)	12 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	7 (0.1%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	55 (0.8%)	40 (0.6%)	62 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
腎および尿路障害	38 (0.5%)	36 (0.5%)	19 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血尿	16 (0.2%)	18 (0.3%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血管障害	25 (0.4%)	23 (0.3%)	18 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	21 (0.3%)	28 (0.4%)	17 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
四肢痛	7 (0.1%)	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 51　治療期間中の中止に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
精神障害	20 (0.3%)	30 (0.4%)	19 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
不眠症	7 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	15 (0.2%)	13 (0.2%)	10 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	11 (0.2%)	11 (0.2%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	8 (0.1%)	10 (0.1%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
回転性めまい	8 (0.1%)	8 (0.1%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	18 (0.3%)	17 (0.2%)	12 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.7.1.1 から引用
「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。
本表には基本語で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.1%以上の事象を示した。
a　処置あり（治験薬を中止）の事象
b　器官別大分類、器官別大分類内での基本語は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
c　患者が複数の有害事象で中止に至った場合、該当する器官別大分類又は基本語で 1 回ずつ集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

表 52　治療期間中の中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
	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 （6996 例）	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 （297 例）
MedDRA 基本語	（6988 例）	（6958 例）		（299 例）	（299 例）	
投与中止に至った有害事象 [a] の発現例数 [b, c]	1306 (18.7%)	1117 (16.1%)	596 (8.5%)	22 (7.4%)	26 (8.7%)	21 (7.1%)

表 52　治療期間中の中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
呼吸困難	420 (6.0%)	281 (4.0%)	49 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
内出血発生の増加傾向	90 (1.3%)	61 (0.9%)	5 (0.1%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
鼻出血	69 (1.0%)	49 (0.7%)	13 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
心房細動	59 (0.8%)	84 (1.2%)	78 (1.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
特発性血腫	58 (0.8%)	42 (0.6%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	32 (0.5%)	29 (0.4%)	19 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	24 (0.3%)	27 (0.4%)	14 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
悪心	23 (0.3%)	19 (0.3%)	15 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	20 (0.3%)	19 (0.3%)	12 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	19 (0.3%)	18 (0.3%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑状出血	17 (0.2%)	17 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疲労	17 (0.2%)	20 (0.3%)	8 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血尿	16 (0.2%)	18 (0.3%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
外傷性血腫	15 (0.2%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腹部痛	13 (0.2%)	24 (0.3%)	17 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無力症	13 (0.2%)	12 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外傷性頭蓋内出血	12 (0.2%)	13 (0.2%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
消化不良	11 (0.2%)	15 (0.2%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鉄欠乏性貧血	10 (0.1%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	10 (0.1%)	4 (0.1%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血性胃潰瘍	9 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心房粗動	8 (0.1%)	8 (0.1%)	11 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
歯肉出血	8 (0.1%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	8 (0.1%)	7 (0.1%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
直腸出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 52　治療期間中の中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
回転性めまい	8 (0.1%)	8 (0.1%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
労作性呼吸困難	7 (0.1%)	12 (0.2%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸出血	7 (0.1%)	16 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痔出血	7 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不眠症	7 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	7 (0.1%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢痛	7 (0.1%)	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動悸	7 (0.1%)	9 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
外傷性出血	7 (0.1%)	5 (0.1%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.3 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.7.1.3 から引用
「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。
本表には基本語で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.1%以上の事象を示した。
a　処置あり（治験薬を中止）の事象
b　器官別大分類内での基本語は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
c　患者が複数の有害事象で中止に至った場合、該当する基本語で 1 回ずつ集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

表 53　治療期間中の中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）の器官別大分類別及び基本語別（チカグレロル 90 mg 群で 0.05%超）の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）	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）
投与中止に至った重篤な有害事象[a]の発現例数[b,c]	256 (3.7%)	255 (3.7%)	211 (3.0%)	7 (2.3%)	14 (4.7%)	9 (3.0%)
胃腸障害	61 (0.9%)	53 (0.8%)	21 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)
出血性胃潰瘍	9 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸出血	7 (0.1%)	8 (0.1%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
出血性十二指腸潰瘍	6 (0.1%)	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	54 (0.8%)	40 (0.6%)	60 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
肺の悪性新生物	4 (0.1%)	1 (0.0%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	29 (0.4%)	54 (0.8%)	42 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
心房細動	20 (0.3%)	38 (0.5%)	23 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	25 (0.4%)	24 (0.3%)	11 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
外傷性頭蓋内出血	12 (0.2%)	13 (0.2%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (0.3%)	24 (0.3%)	13 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
呼吸困難	8 (0.1%)	10 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻出血	5 (0.1%)	3 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	14 (0.2%)	15 (0.2%)	22 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
虚血性脳卒中	4 (0.1%)	3 (0.0%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	13 (0.2%)	9 (0.1%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	11 (0.2%)	7 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鉄欠乏性貧血	5 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	11 (0.2%)	8 (0.1%)	13 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	10 (0.1%)	11 (0.2%)	6 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.7.3.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.7.3.1 から引用

「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。
本表には基本語で全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率が 0.05%超の事象を示した。
a　　処置あり（治験薬を中止）の事象
b　　器官別大分類、器官別大分類内での基本語は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
c　　患者が複数の重篤な有害事象で中止に至った場合、該当する器官別大分類又は基本語で 1 回ずつ集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

2.7.4.2.5.3 第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験において、有害事象（出血を除く）により治験薬の投与を中止したのは日本人患者 1 例であった。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の 1 例が蕁麻疹により治験薬投与中止に至った。チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の 1 例でみられた胃腸出血による中止については2.7.4.2.1.3.1項を参照のこと。

海外第Ⅱ相試験プログラムにおいて、中止に至った有害事象（出血を含む）を基本語でみると、呼吸困難が他の基本語に比べて多かった。中止に至った有害事象に用量との関連性は認められなかった。

海外第Ⅱ相試験プログラムでは、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 1 日 2 回投与（5.5%）の方がクロピドグレル 75 mg1 日 1 回投与（4.4%）に比べて高かった（表 54）。

表 54　無作為割付け治療期間中に 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別の要約（海外第Ⅱ相試験統合）

MedDRA 基本語	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 (41 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 (513 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 (360 例)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 od (46 例)	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 od (498 例)	プラセボ (12 例)
有害事象発現例数[a]（%）	1 (2.4%)	28 (5.5%)	25 (6.9%)	4 (8.7%)	22 (4.4%)	0
呼吸困難	0	3 (0.6%)	2 (0.6%)	0	3 (0.6%)	0
鼻出血	0	1 (0.2%)	2 (0.6%)	1 (2.2%)	1 (0.2%)	0
血腫	0	2 (0.4%)	0	1 (2.2%)	1 (0.2%)	0
心房細動	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
下痢	0	1 (0.2%)	2 (0.6%)	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
胃腸出血	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (2.2%)	0	0
心筋梗塞	0	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	0
悪心	0	1 (0.2%)	2 (0.6%)	0	0	0
嘔吐	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
不安定狭心症	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
疲労	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
胃潰瘍	0	2 (0.4%)	0	0	0	0
メレナ	0	0	1 (0.3%)	1 (2.2%)	0	0
処置後出血	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0

第 5 部 5.3.5.3.2 項　海外 CTD　2.7.4.7 添付資料　表 2.2.5.1.9 から引用

チカグレロル 50 = 50 mg 1 日 2 回、チカグレロル 90 = 90 mg 1 日 2 回と 100mg 1 日 2 回の合計、チカグレロル 180 = 180 mg 1 日 2 回と 200 mg 1 日 2 回の合計、チカグレロル 400 od = 400 mg 1 日 1 回、クロピドグレル 75 od = 75 mg 1 日 1 回

a　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。

MedDRA ver.11.1 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

海外第Ⅱ相試験プログラムにおいて、中止に至った有害事象で出血に関連するものはチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与で 1.0%、クロピドグレル 75 mg1 日 1 回投与で 1.9%に認められた。

2.7.4.2.5.4 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験プログラム（1000 例超を対象）において有害事象による中止が 3 件あり、うち 2 件が治験薬と関連ありと判断された。

日本人被験者を含む第Ⅰ相試験のうち、単回投与試験 D5130C05266 では有害事象による中止例はなく、反復投与試験 D5130C05267 の日本人被験者では 1 例がチカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与で扁桃炎（治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断）のために中止に至った。

2.7.4.2.6 注目すべき有害事象

2.7.4.2.6.1 呼吸困難

背景

呼吸困難は、「息切れ（shortness of breath 又は breathlessness）」の症状を表す医学用語であり、患者が呼吸しにくいと自覚することを示す。呼吸器系疾患（慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺炎等）、心虚血及び心不全を含む多くの病態における症状として一般的であるため、急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者では、基礎疾患又は併存疾患により呼吸困難を発現する可能性がある。

チカグレロル投与に伴う呼吸困難は、海外第Ⅱ相試験（DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験）で最初に認められ、PLATO 試験で詳細に検討された。PLATO 試験では、チカグレロル投与における呼吸困難について詳細な検討を行うため、大規模な追加調査と解析を実施した。PLATO 試験では、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全及び喘息を有する患者を除外しなかったため、全安全性解析対象集団並びにベースラインで呼吸器疾患を有していたサブグループで呼吸困難の発現状況を評価した。アジア共同第Ⅲ相試験では、呼吸困難の有害事象が発現した場合、適切な診断と検査を実施して関連する情報を収集・評価した。PEGASUS 試験においても、喘息及び慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有するサブグループで呼吸困難の発現状況を評価した。

第Ⅲ相試験（PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験、PEGASUS 試験）では、呼吸困難に関連する 5 つの基本語（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、及び夜間呼吸困難、PLATO 試験は MedDRA ver.11.1、アジア共同第Ⅲ相試験は MedDRA ver.15.0、PEGASUS 試験は MedDRA ver.17.0）を用いて評価し、以降、特に明記しない限り、これらの基本語グループを「呼吸困難に関連する有害事象」とする。

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（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認められた呼吸困難に関連する有害事象の基本語別の発現例数を表 55に示した。

表 55　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象（基本語別）（PLATO 試験：全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：全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	
特性	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象発現例数（%）	1270 (13.8)	721 (7.8)	18 (5.2)	5 (1.5)
呼吸困難	1104 (12.0)	598 (6.5)	15 (4.3)	4 (1.2)
労作性呼吸困難	176 (1.9)	127 (1.4)	3 (0.9)	1 (0.3)
安静時呼吸困難	9 (0.1)	3 (0.0)	0	0
夜間呼吸困難	8 (0.1)	4 (0.0)	0	0
発作性夜間呼吸困難	6 (0.1)	5 (0.1)	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.1.35 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.1.1 から引用
「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。
PLATO 試験は MedDRA ver.11.1、アジア共同第Ⅲ相試験は MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、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。但し、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、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、うっ血性不全等）については、両試験で違いはなかった。

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。

PLATO 試験の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の発現率は、チカグレロル群 13.8%、クロピドグレル群 7.8%であり、また、呼吸困難（基本語）の発現率は、チカグレロル群 12.0%、クロピドグレル群 6.5%であった。呼吸困難に関連する有害事象の大半は、軽度から中等度であり、重度と判定されたものは、チカグレロル群で 35 例（0.4%）、クロピドグレル群で 18 例（0.2%）に認められた。呼吸困難に関連する重篤な有害事象は、チカグレロル群で 69 例（0.7%）及びクロピドグレル群で 39 例（0.4%）に認められた。呼吸困難に関連する有害事象による投与中止例は、チカグレロル群では 79 例（0.9%）であり、クロピドグレル群の 13 例（0.1%）に比べて多かった。両投与群ともに、治療期間中に呼吸困難に関連する有害事象が認められた患者では、有害事象による投与中止に至る傾向が高かった。呼吸困難発現例での有害事象による中止率は、チカグレロル群 9.4%、クロピドグレル群 5.7%であった。呼吸困難非発現例

での有害事象による中止率は、チカグレロル群 4.6%、クロピドグレル群 4.4%であり、呼吸困難発現例での中止率より低かった。有害事象による全体の中止率の差が、呼吸困難に関連する有害事象による中止率によるものではないことから、呼吸困難発現例での基礎疾患が中止の要因となっている可能性がある。

以下に、PLATO 試験における呼吸困難に関連する有害事象について、詳細な評価結果を示す。

呼吸困難に関連する有害事象の発現時期（PLATO 試験）

呼吸困難は通常、投与開始初期に発現した。発現例において、治験薬による治療期間における呼吸困難に関連する有害事象の初回発現までの期間（中央値）は、チカグレロル群では 20 日であり、クロピドグレル群の 33 日に比べて短かった。

呼吸困難の再発（PLATO 試験）

チカグレロル群で治療期間中に呼吸困難に関連する有害事象が発現した 1270 例中、大半（1111 例、87.5%）は 1 件のみの発現であり、クロピドグレル群でも同様であった（発現例 721 例中 660 例〔91.5%〕が 1 件のみの発現）。したがって、呼吸困難に関連する有害事象の大半は、回復後再発することはないことが示された。

呼吸困難に関連する有害事象の持続時間（PLATO 試験）

呼吸困難に関連する有害事象の約 2/3 は治験終了前に回復したが、残りの 1/3 は治験終了時に持続していた。治験終了時に持続していた呼吸困難に関連する有害事象があったため、すべての呼吸困難に関連する有害事象（回復した有害事象及び未回復の有害事象〔治験終了時に持続しており打切りとしたもの〕）の発現期間の Kaplan-Meier 推定値を求めた結果、すべての呼吸困難に関連する有害事象の持続時間は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であったことが示された。すべての呼吸困難に関連する有害事象（回復した有害事象及び未回復の有害事象〔治験終了時に打切りとしたもの〕）の持続期間の中央値は、チカグレロル群 56 日、クロピドグレル群 62 日であった。すべての呼吸困難に関連する有害事象について、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに約 30%が 7 日以内に回復した。

その他の疾患との関連性（PLATO 試験）

チカグレロル群ではクロピドグレル群に比べて呼吸困難の発現率が高かったが、呼吸困難に関連する有害事象の発現率の差は、心不全又は呼吸器疾患との関連を示唆するものではない。チカグレロル投与に伴って基礎疾患である心不全や呼吸器疾患が増悪したために呼吸困難が発現したのであれば、PLATO 試験の安全性解析対象集団における心不全又は呼吸器疾患と関連する有害事象は、チカグレロル群でより高頻度に発現することが予測される。高位グループ用語の心不全の有害事象の発現率はチカグレロル群 4.4%及びクロピドグレル群 4.6%であり、喘息の発現例はチカグレロル群 17 例（0.2%）及びクロピドグレル群 27 例（0.3%）、慢性閉塞性肺疾患の発現例はチカグレロル群 57 例（0.6%）及びクロピドグレル群 41 例（0.4%）であった。治験期間中の呼吸困難の発現の有無にかかわらず、心不全や呼吸器疾患に関連する有害事象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であった。したがって、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で呼吸困難に関連する有害事象の発現率が高かったことは、心不全又は呼吸器疾患と関連する有害事象によるものではないと考えられる。

呼吸困難に関連する有害事象の発現例をベースライン時の人口統計学的特性別にみると、年齢が高く（平均年齢はチカグレロル群 64 歳、クロピドグレル群 65 歳）、投与群にかかわらず、ベースライン時に呼吸困難（呼吸困難に関連する有害事象発現例の 1/3 が呼吸困難の既往を有していた）、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全又は喘息を有していることが多かった。

ベースライン時に慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全又は喘息を有していた患者の大半（チカグレロル群 82.2%、クロピドグレル群 88.6%）は、治療期間中に呼吸困難に関連する有害事象を発現することはなかった。すなわち、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全又は喘息を有し呼吸困難を発現する可能性が高かった患者においても、大半は、チカグレロルの長期投与で呼吸困難を発現することはなかった。

主要有効性評価項目に対する呼吸困難の影響（PLATO 試験）

PLATO 試験では、呼吸困難に関連する有害事象の発現例のサブグループを対象に探索的な Kaplan-Meier 解析を実施し、呼吸困難が主要有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイント）に及ぼす影響を検討した。呼吸困難に関連する有害事象の発現例では、主要有効性評価項目のハザード比（チカグレロル群のクロピドグレル群に対する比）は 0.75（95% CI 0.59～0.96、p=0.02）であった。PLATO 試験の全解析対象集団では、ハザード比は 0.84（95% CI 0.77～0.92、p=0.0003）であった。この探索的解析から、呼吸困難発現例も、PLATO 試験の対象患者集団全体と同程度に、クロピドグレル投与に比べて優れたチカグレロル投与のベネフィットを受けていることが裏付けられた。

呼吸機能サブスタディ（PLATO 試験）

海外第Ⅱ相試験で呼吸困難が認められたため、クロピドグレル投与に比べてチカグレロル投与で呼吸困難の発現が多いことに関連している可能性があるチカグレロルの作用を確認する目的で、PLATO 試験の 199 例を対象に呼吸機能サブスタディを実施した。投与開始 1 カ月後及び 6 カ月超後に呼吸機能検査を行い、呼吸機能サブスタディ解析対象集団を設定した。

FEV_1 及び正常予測値に対する FEV_1 の割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重大な差は認められなかった。治験薬投与開始 1 カ月後及び 6 カ月超後におけるその他の呼吸機能測定値及びその変化には、投与群間で明らかな差は認められなかった。患者の病状によりベースライン値が測定できなかった場合もあったが、投与開始 1 カ月後から 6 カ月後までの呼吸機能測定値に変化はなく、また、いずれかの測定時点から治験薬投与終了後 1 カ月後までの呼吸機能測定値にも変化はなかったことから、チカグレロルは呼吸機能に対して悪影響を及ぼさないことが示唆された。

呼吸機能サブスタディの詳細については、試験 D5130C05262 治験総括報告書　添付資料 12.1.14 を参照のこと。

PLATO 試験の薬物動態評価サブグループにおける曝露量と呼吸困難発現の関係（探索的解析）

呼吸困難について時間依存的な曝露量―作用関係が認められ、チカグレロルの曝露量の増加に伴って呼吸困難の発現リスクが増大した。この傾向は、投与期間の開始時点（最初の 90 日間）で最も顕著であり、時間の経過とともに縮小した。本解析でのチカグレロルの曝露量においては、呼吸困難の発現リスクが増大するとは考えられない（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.2 項参照）。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（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で認められた呼吸困難に関連する有害事象の基本語別の発現例数を表 56に示した。また、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で認められた呼吸困難に関連する有害事象の概要を表 57に示した。

表 56　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象（基本語別）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
呼吸困難に関連する有害事象[a]の発現例数（%）[b]	1204 (17.2%)	986 (14.2%)	382 (5.5%)	8 (2.7%)	13 (4.3%)	3 (1.0%)
呼吸困難	1087 (15.6%)	865 (12.4%)	309 (4.4%)	8 (2.7%)	11 (3.7%)	2 (0.7%)
労作性呼吸困難	119 (1.7%)	131 (1.9%)	76 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
安静時呼吸困難	14 (0.2%)	9 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
夜間呼吸困難	4 (0.1%)	3 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発作性夜間呼吸困難	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.1 から引用
「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] 呼吸困難に関連する 5 つの基本語（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、及び夜間呼吸困難）のいずれかに該当する有害事象を含む。
[b] 患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

表 57　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
特性	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）	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）
呼吸困難に関連する有害事象[a]の発現例数[b]	1204 (17.2%)	986 (14.2%)	382 (5.5%)	8 (2.7%)	13 (4.3%)	3 (1.0%)

表 57　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
特性	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）	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）
重症度						
軽度	705 (10.1%)	621 (8.9%)	274 (3.9%)	8 (2.7%)	13 (4.3%)	3 (1.0%)
中等度	496 (7.1%)	374 (5.4%)	106 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重度	77 (1.1%)	41 (0.6%)	13 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	22 (0.3%)	22 (0.3%)	8 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
転帰＝死亡の有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡以外の重篤な有害事象	22 (0.3%)	22 (0.3%)	7 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
治験薬投与中止に至った有害事象	430 (6.2%)	296 (4.3%)	51 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与中止に至った重篤な有害事象	8 (0.1%)	10 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.8.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.8.1 から引用
「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] 呼吸困難に関連する 5 つの基本語（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、及び夜間呼吸困難）のいずれかに該当する有害事象を含む。
[b] 患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

- 呼吸困難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 8.64（発現率 17.2%）、チカグレロル 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）、チカグレロル 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、チカグレロル 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〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 6.04〔95% CI 4.48～8.12〕）。
- 呼吸困難に関連する重篤な有害事象による投与中止例は稀であった（チカグレロル 90 mg 群 8 例、チカグレロル 60 mg 群 10 例、プラセボ群 2 例）。
- 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安全性解析対象集団に比べて低かった。呼吸困難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 1.36（発現率 2.7%）、チカグレロル 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。

呼吸困難に関連する有害事象の発現時期（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呼吸困難に関連する有害事象の発現時期を表 58に示した。

表 58　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の発現時期（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
呼吸困難に関連する有害事象が発現するまでの期間	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）	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）
例数	1204	986	382	8	13	3
平均	116.2	168.4	326.7	56.8	61.8	194.7
標準偏差	218.0	260.2	308.7	79.7	73.9	192.5
中央値	11.0	29.0	240.0	20.0	51.0	191.0
最小値	1	1	1	2	1	4
最大値	1231	1258	1384	222	223	389
例数（%）[a]						
1～3 日	421 (35.0%)	276 (28.0%)	31 (8.1%)	1 (12.5%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)
4～7 日	122 (10.1%)	73 (7.4%)	18 (4.7%)	1 (12.5%)	1 (7.7%)	1 (33.3%)
8～30 日	194 (16.1%)	149 (15.1%)	27 (7.1%)	3 (37.5%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)
31～90 日	119 (9.9%)	97 (9.8%)	44 (11.5%)	1 (12.5%)	5 (38.5%)	0 (0.0%)
91～180 日	110 (9.1%)	106 (10.8%)	38 (9.9%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
180 日以降	238 (19.8%)	285 (28.9%)	224 (58.6%)	1 (12.5%)	2 (15.4%)	2 (66.7%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.9.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.9.1 から引用
5 つの基本語（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、及び夜間呼吸困難）のいずれかに該当する有害事象を呼吸困難に関連する有害事象とする。
「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　呼吸困難に関連する有害事象の発現例数（%）

- 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、チカグレロル 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〕）。
- 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、チカグレロル 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の発現は稀であった（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）。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。

呼吸困難に関連する有害事象の持続時間（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呼吸困難に関連する有害事象の持続時間を表 59に示した。

表 59　治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の持続時間（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

		全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
		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）	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）
呼吸困難に関連する有害事象[a]の発現件数		1458	1165	424	10	14	3
治験薬の全曝露期間（日）		5016911	5278677	5738027	212197	227419	226022
呼吸困難に関連する有害事象発現例数	例数（%）	1204 (17.2%)	986 (14.2%)	382 (5.5%)	8 (2.7%)	13 (4.3%)	3 (1.0%)
未回復事象の発現例数	例数（%）	208 (3.0%)	204 (2.9%)	128 (1.8%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
患者一人当たりの発現件数	0	5784 (82.8%)	5972 (85.8%)	6614 (94.5%)	291 (97.3%)	286 (95.7%)	294 (99.0%)
	1	999 (14.3%)	841 (12.1%)	344 (4.9%)	6 (2.0%)	12 (4.0%)	3 (1.0%)
	2	166 (2.4%)	115 (1.7%)	34 (0.5%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	3	33 (0.5%)	26 (0.4%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	>3	6 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
回復事象の持続時間（日）	例数	1249	961	295	10	11	3
	中央値	22.0	31.0	49.0	8.5	35.0	82.0
未回復事象の発現から試験終了[b]又は死亡までの日数	例数	209	204	129	0	3	0
	中央値	771.0	676.5	485.0		947.0	
すべての事象の持続時間（日）	例数	1458	1165	423	10	14	3
	第 1 四分位数	7.0	10.0	20.0	1.0	9.0	2.0
	中央値	34.0	54.0	110.0	8.5	69.0	82.0
	第 3 四分位数	217.0	244.0	316.0	82.0	347.0	478.0

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.12 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.12 から引用
「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] 5 つの基本語（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難及び夜間呼吸困難）のいずれかに該当する有害事象を呼吸困難に関連する有害事象とする。

[b] 最終来院日、又は有効性について設定した CSED（common study end day）以降に来院記録がない患者では CSED

- 呼吸困難に関連する有害事象発現例のほとんどにおいて、投与群にかかわらず、発現件数は 1 件であった。
- 呼吸困難に関連する有害事象のうち、回復したものの持続期間の中央値はチカグレロル 90 mg 群 22.0 日、チカグレロル 60 mg 群 31.0 日、プラセボ群 49.0 日であった。
- 呼吸困難に関連する有害事象による投与中止例のうち、投与開始後 7 日以内に投与中止した患者の割合は、チカグレロル 90 mg 群 49.5%、チカグレロル 60 mg 群 43.9%、プラセボ群 23.5%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発現例の大半で、発現件数は 1 件であった。呼吸困難に関連する有害事象のうち、回復したものの持続期間の中央値はチカグレロル 90 mg 群 8.5 日、チカグレロル 60 mg 群 35.0 日、プラセボ群 82.0 日であった。

喘息及び慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有するサブグループにおける呼吸困難（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験では、喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別に呼吸困難に関連する有害事象の発現状況をみることにより、これらの既往と呼吸困難の発現との関連性を検討した。全安全性解析対象集団の 3.7%が喘息、7.0%が慢性閉塞性肺疾患の既往を有しており、これには重大な病態の患者（例えば、入院歴がある患者、喘息又は慢性閉塞性肺疾患に対する集中治療を受けたことがある患者）も含まれていた。

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において認められた、呼吸困難に関連する有害事象の概要を喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別に、それぞれ表 60及び表 61に示した。

表 60　喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別にみた治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

	喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴なし			喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴あり		
有害事象のカテゴリー	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（6307 例）	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（6261 例）	プラセボ（6290 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（681 例）	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（697 例）	プラセボ（706 例）
呼吸困難に関連する有害事象[a]の発現例数（%）[b]	1054 (16.7%)	854 (13.6%)	323 (5.1%)	150 (22.0%)	132 (18.9%)	59 (8.4%)
重症度						
軽度	626 (9.9%)	546 (8.7%)	234 (3.7%)	79 (11.6%)	75 (10.8%)	40 (5.7%)
中等度	425 (6.7%)	316 (5.0%)	88 (1.4%)	71 (10.4%)	58 (8.3%)	18 (2.5%)
重度	67 (1.1%)	36 (0.6%)	12 (0.2%)	10 (1.5%)	5 (0.7%)	1 (0.1%)
重篤な有害事象（%）	20 (0.3%)	18 (0.3%)	7 (0.1%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	1 (0.1%)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡以外	20 (0.3%)	18 (0.3%)	6 (0.1%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	1 (0.1%)
投与中止に至った有害事象	370 (5.9%)	250 (4.0%)	44 (0.7%)	60 (8.8%)	46 (6.6%)	7 (1.0%)
重篤な有害事象	7 (0.1%)	7 (0.1%)	2 (0.0%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.17.1 から引用
「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] 5 つの基本語（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難及び夜間呼吸困難）のいずれかに該当する有害事象が含まれる。
[b] 患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

表 61　喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別にみた治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

	喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴なし			喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴あり		
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（278 例）	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（278 例）	プラセボ（275 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（21 例）	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（21 例）	プラセボ（22 例）
呼吸困難に関連する有害事象[a]の発現例数[b]	7 (2.5%)	12 (4.3%)	2 (0.7%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.5%)
有害事象						
軽度	7 (2.5%)	12 (4.3%)	2 (0.7%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.5%)
中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象（%）	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡以外	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与中止に至った有害事象	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.17.1 から引用
「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] 5 つの基本語（呼吸困難、安静時呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難及び夜間呼吸困難）のいずれかに該当する有害事象が含まれる。
[b] 患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

- 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。
- 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。
- 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で認められた呼吸困難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。
- 呼吸困難に関連する重篤な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と既往歴のないサブグループで同程度であった。
- 呼吸困難に関連する有害事象を発現した患者は、年齢が高く、ベースライン時に呼吸困難、慢性閉塞性肺疾患又は喘息を有していた割合が高い傾向がみられた。呼吸困難に関連する有害事象の発現例における他の基準値の特性は、投与群間で概ね類似していた。（呼吸困難に関連する有害事象の発現例及び非発現例における人口統計学的及び他の基準値の特性については、試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.8.3、表 11.3.8.1.16 及び表 11.3.8.1.9.2 参照）
- 日本人安全性解析対象集団において、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。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。呼吸困難に関連する重篤な有害事象発現例、及び呼吸困難に関連する有害事象による投与中止例（各 1 例）は、いずれも喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴のないサブグループであった。

第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験における呼吸困難の発現例数は DISPERSE 試験よりも少なく、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の日本人患者 1 例に呼吸困難が、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の日本人以外のアジア人患者 2 例に労作性呼吸困難が報告された。このうち、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の日本人以外のアジア人患者 1 例では、労作性呼吸困難と洞性徐脈が発現し、いずれも治験薬との関連性ありと治験担当医師によって判断された。

海外第Ⅱ相試験統合データ

海外第Ⅱ相 4 試験（DISPERSE 試験、DISPERSE2 試験、OFFSET 試験、及び RESPOND 試験）の統合データセットにおいて、呼吸困難に関連する有害事象（MedDRA ver.11.1 の「呼吸困難」を含む基本語 5 つを合わせたもの）は、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与で 4 例（9.8%）、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与で 75 例（14.6%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回 投与で 56 例（15.6%）、チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与で 8 例（17.4%）、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与で 29 例（5.8%）に発現した。呼吸困難に関連する重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現は、すべての投与群でまれで、同程度であった。各投与での患者数が異なり、また、呼吸困難に関連する有害事象の発現例は少なかったが、呼吸困難に関連する有害事象の発現にはチカグレロルの用量との関連性が示唆された。呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、PLATO 試験で認められたものと一致していた。

第Ⅰ相試験

日本人が参加した第Ⅰ相試験において、日本人被験者では呼吸困難に関連する有害事象は認められなかった。

海外では、呼吸機能に対するチカグレロルの影響を検討するため、高齢健康被験者 12 例を対象とした試験 D5130C00028、また、喘息患者 11 例及び慢性閉塞性肺疾患患者 7 例を対象とした試験 D5130C00034 を実施した。試験 D5130C00028 では、チカグレロルを 90 mg 1 日 2 回投与を超える用量で投与したにもかかわらず、安静時及び労作時ともに、分時換気量、呼吸数、息切れの自覚、呼吸感覚の悪化、スパイロメトリー値及びパルスオキシメトリー値のいずれにおいても、チカグレロル投与とプラセボ投与で差は認めらなかった。試験 D5130C00034 でもチカグレロルによる呼吸機能に対する影響は認められなかった。これら所見は PLATO 試験及び OFFSET 試験でみられた呼吸機能所見と一致している。

用量漸増単回投与試験 D5130C00049 では、チカグレロル 900 mg 又は 1260 mg（PLATO 試験のチカグレロルの用量の 10 倍又は 14 倍）を投与し、呼吸機能検査を実施した。4 時間及び 8 時間のいずれの時点においても、スパイロメトリー値（FEV_1、FVC、FEV_1/FVC）にベースラインからの変化はみられず、酸素飽和度にも明らかな変化はなく、さらに、平均呼吸数及び分時換気量にもベースラインからの変化はみられなかった。チカグレロル 900 mg 投与後に 1 回換気量の平均値が増加したが、プラセボ群の平均値も同様に増加しており、チカグレロル 1260 mg 投与後の変化はそれより小さかった。また、個々の増加の変化量は、チカグレロル投与例とプラセボ投与例で同程度であった。その他の呼吸機能検査値にチカグレロル投与とプラセボ投与で差は認められなかった。呼吸機能パラメータのいずれも、血漿中チカグレロル濃度との関連性は認められなかった。しかし、チカグレロル 1260 mg を投与した健康被験者 1 例で他の健康被験者に比べて、チカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX ともに曝露量が高く、曝露期間が長かったと考えられ、治験薬投与後約 3 時間以内に軽度の息切れ（呼吸困難）が発現した。

試験 D5130C00067 は、健康男性被験者 40 例を対象にチカグレロル 180 mg を投与したときのアデノシン誘発冠血流速度に対する影響と呼吸困難について検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。チカグレロル投与により、プラセボに比べて、アデノシン誘発冠血流速度の有意な増加が認められたが、この作用はアデノシン受容体アンタゴニストであるテオフィリンの静脈内投与により減弱した。また、チカグレロル投与により、アデノシン静脈内投与中の呼吸困難感の増強がみられたが、この影響はテオフィリン静脈内投与により軽減した。これらの所見から、チカグレロルで誘発された呼吸困難にアデノシンが関与している可能性が考えられ、数例のチカグレロル投与例で報告された呼吸困難の発現が説明できる。チカグレロルにより、細胞外のアデノシンを細胞内に逆輸送する平衡ヌクレオシドトランスポーター1（ENT1）が阻害されることが知られており、その結果、組織内のアデノシンレベルが上昇することが発現メカニズムに関与している可能性がある。

非臨床試験

チカグレロルにより ENT1 が阻害されることが知られており、その結果、ヒト全血に添加したアデノシンの半減期が延長すること（*in vitro*）、アデノシンによる抗血小板作用の増強（*in vitro*）、及びイヌにおける冠血流量が増加すること（*in vivo*）が示されている。詳細は非臨床試験の概括評価 2.4 項を参照のこと。

要約

- 呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、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。但し、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、慢性閉塞性肺疾患を有していた患者の割合が PLATO 試験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。後述する PEGASUS 試験でも、呼吸困難に関連する有害事象の発現率は全安全性解析対象集団に比べて日本人安全性解析対象集団で低かった。慢性閉塞性肺疾患を有していた患者の割合が全安全性解析対象集団に比べて日本人安全性解析対象集団で低かったことが一因として考えられるが、詳細な理由については明確になっていない。

- PLATO 試験における呼吸困難に関連する有害事象について、要約を以下に示す。PLATO 試験では、呼吸困難の発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かった。
  - 呼吸困難に関連する有害事象による投与中止率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かったが、呼吸困難に関連する有害事象は大半が軽度から中等度であり、重度なもの及び重篤なものは比較的少なかった。
  - 呼吸困難に関連する有害事象の大部分は投与開始後初期（30 日以内）に発現し、チカグレロル群ではクロピドグレル群より発現時期は早かった。呼吸困難に関連する有害事象の持続時間は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同様であった。呼吸困難に関連する有害事象の 2/3 が治験終了前に回復した。チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、患者の大部分で呼吸困難の発現は 1 回のみであった。
  - チカグレロルで多く認められた呼吸困難について、心疾患又は呼吸器疾患との関連性はないと考えられる。
  - 人口統計学的及び他の基準値の特性から、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、試験期間中に呼吸困難に関連する有害事象が発現した患者は、年齢が高く、ベースライン時に呼吸困難（呼吸困難に関連する有害事象発現例の 1/3 が呼吸困難の既往を有していた）、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全又は喘息を有していた割合が高い傾向がみられた。ベースライン時に呼吸器疾患を有していたチカグレロル群の患者では、呼吸困難に関連する有害事象の発現リスクが高いことはなかった。
  - 呼吸困難発現例における主要有効性評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイント）の探索的解析から、呼吸困難発現例も、PLATO 試験の対象患者集団全体と同程度に、クロピドグレル投与に比べて優れたチカグレロル投与のベネフィットを受けていることが裏付けられた。
- PLATO 試験の呼吸機能サブスタディに参加したサブグループにおいて、チカグレロル群とクロピドグレル群で 6 カ月以上の長期投与後の呼吸機能に差はなく、チカグレロル投与による呼吸機能の変化は認められなかった。したがって、チカグレロルは呼吸機能に対して悪影響は及ぼさないことが示唆された。
- PEGASUS 試験における呼吸困難に関連する有害事象について、要約を以下に示す。
  - 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、チカグレロル 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〕）。
  - 呼吸困難に関連する有害事象のほとんどは、治験責任医師により軽度から中等度と判断された。

- 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）、チカグレロル 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、チカグレロル 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〕、チカグレロル 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、チカグレロル 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。
- 呼吸困難に関連する有害事象発現例のほとんどにおいて、発現件数は 1 件であった。
- 呼吸困難に関連する有害事象による投与中止例のうち、投与開始後 7 日以内に投与中止した患者の割合は、チカグレロル 90 mg 群 49.5%、チカグレロル 60 mg 群 43.9%、プラセボ群 23.5%であった
- 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。
- 呼吸困難に関連する有害事象を発現した患者は、年齢が高く、ベースライン時に呼吸困難、慢性閉塞性肺疾患又は喘息を有していた割合が高い傾向がみられた。呼吸困難に関連する有害事象の発現例における他の基準値の特性は、投与群間で概ね類似していた。
- 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安全性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）。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。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。呼吸困難に関連する有害事象発現例の大半で、発現件数は 1 件であった。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。

- 高齢健康被験者、並びに慢性閉塞性肺疾患患者及び喘息患者を対象に、呼吸機能に対する影響をチカグレロルとプラセボで比較する第 I 相試験において、呼吸機能に対するチカグレロルの影響はみられなかった。
- 健康男性被験者において、チカグレロル投与によりアデノシン誘発性の呼吸困難の程度が増強したが、この影響はアデノシン受容体アンタゴニストであるテオフィリンの投与により減

弱した。この知見は、チカグレロル投与で認められた呼吸困難にアデノシンが関連していることを支持するものである。

結論及び考察

呼吸困難は多くの病態でみられる症状であり、急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者では、慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺炎、心虚血及び心不全等の基礎疾患や併存疾患により発現することが多い。呼吸器系疾患の有無にかかわらず、呼吸困難の発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かった。チカグレロル投与でみられた呼吸困難は、アデノシンの細胞への取込みが阻害されることと関連している可能性がある。アデノシンは静脈内投与により呼吸困難を引き起こすが、これは気管支樹の受容体に直接作用することで生じると考えられている。チカグレロルはアデノシンアナログとしては作用しないが、内因性アデノシンの細胞への取込みを阻害する。また、チカグレロル投与によりアデノシン誘発性の呼吸困難の程度が増強することが確認されている。喘息患者にアデノシンを静脈内投与した初期の研究で、アデノシン誘発性の気管支痙攣の可能性が増加したことが報告された（Drake et al 1994、DeGroff and Silka 1994）。しかし、最近の試験では、アデノシン誘発性の呼吸困難は気流閉塞によるものではないとされている（Balan and Critchley 2001）。チカグレロルの臨床開発プログラムで実施された呼吸機能の評価から、チカグレロルが呼吸機能パラメータに悪影響を及ぼす所見は得られていない。

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、呼吸困難の発現率は低く、治験薬の投与中止に至ったものは少なく、臨床的懸念はほとんど生じなかった。

PEGASUS 試験における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安全性解析対象集団に比べて低く、治験薬の投与中止に至ったものは少なく、臨床的懸念はほとんど生じなかった。

PLATO 試験及び PEGASUS 試験の評価から、チカグレロル群で呼吸困難に関連する有害事象が多くみられたことは、心不全又は呼吸器疾患に関連する有害事象に起因するものではないことが示された。呼吸困難に関連する有害事象の大半は重度ではなく、大半は治験薬投与中に回復し、回復後の再発はほとんどなかった。したがって、チカグレロル投与中に新たな呼吸困難又は呼吸困難の悪化がみられた場合、適切な検査を行って、治療が必要になるかもしれない基礎疾患の有無を確認する必要がある。基礎疾患がないことが確認され、呼吸困難が改善し、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、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。

2.7.4.2.6.2 不整脈

背景

律動異常は、急性心筋梗塞でよくみられ、良性の心室期外収縮からより悪性の不整脈（持続性心室頻脈、心室細動、及び完全房室ブロック等）まで多岐にわたる。急性冠症候群患者では、不整脈が生じやすい要因が多くあるが、特に持続性虚血は、正常な心筋の脱分極や再分極を阻害したり、あるいは伝導組織の活性を抑制するため、注意が必要である。さらに、心筋組織の壊死によりフリーラジカルが発生してアシドーシスになり、イオンの恒常性が維持されなくなるため、電気生理学的に不安定な状態となる（Higham et al 1993）。

急性心筋梗塞後の徐脈には、洞性徐脈や房室伝導障害等の一般的なパターンがいくつかあり、梗塞の部位及び状態によって原因や予後が異なり、治療方針が異なってくる（Ryan et al 1996）。洞性徐脈は急性心筋梗塞患者の 1/3 に認められる。右冠動脈の ST 上昇型心筋梗塞患者では、徐脈が発現することが多く、特に再灌流後に多く、これは洞結節組織及び房室伝導組織の持続的な

虚血又は壊死に加えて、迷走神経緊張亢進（Bezold-Jarisch reflex）によるものと考えられる。したがって、急性冠症候群発生後は、洞結節及び房室結節の機能異常が認められるかを診断し、一過性の異常かを注意深く観察していく必要がある。陳旧性心筋梗塞患者で、洞性徐脈や房室ブロックが認められる際は、ペースメーカーの留置が必要か重症度の評価が必要である。また、ペースメーカーの backup のない状態で、洞性徐脈や房室ブロックを促進する可能性のあるβ遮断薬等の薬剤の使用は控えるべきである。

海外で実施した第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で、R-R 間隔延長及び徐脈に関連する有害事象がチカグレロル投与で認められた。DISPERSE2 試験では、再発性虚血を検出するためホルター心電図検査を実施したが、その事後解析から、ほとんど無症候性であるが 2.5 秒超の R-R 間隔延長の発現の増加が認められ、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の R-R 間隔延長の発現率（5.6%）は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（4.4%）に比べて高かった。DISPERSE2 試験後に実施した第Ⅰ相試験 2 試験で、健康被験者 2 例（用量漸増単回投与試験 D5130C00049 の 1 例及び QT 評価試験 D5130C00037 の 1 例）に R-R 間隔延長及び徐脈が発現し、うち試験 D5130C00049 でチカグレロル 1260 mg を投与した 1 例のみが症候性であった（詳細は、後述の第Ⅰ相試験の項を参照）。このような所見が得られ、徐脈又は R-R 間隔延長に対するチカグレロル投与の臨床的な影響が不明であることから、PLATO 試験ではホルター心電図測定サブスタディを実施し、多数例で大規模なホルター心電図検査を含む追加調査を行い、不整脈について事前に規定した解析を行った。アジア共同第Ⅲ相試験では、日本人の急性冠症候群患者にチカグレロルを投与したときの不整脈の発現リスクとその臨床的意義を評価するために、既定した施設でホルター心電図を測定した。また、アジア共同第Ⅱ相試験では、全例においてホルター心電図を測定した。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。

以下に PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験のデータを中心に、チカグレロルの臨床開発プログラムで得られた不整脈の発現に関する現時点での知見及び考察を示した。

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

チカグレロルの開発初期で不整脈、特に R-R 間隔延長が認められたため、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、連続心電図記録を含め、不整脈に関する追加の調査を実施した。その目的は、ホルター心電図測定サブスタディに参加した患者でチカグレロル投与に伴って認められた R-R 間隔延長が、臨床的に重要な症状又は徐脈に関連する有害事象の増加と関連しているのか、また、試験全体の対象患者集団における徐脈に関連する有害事象がチカグレロル投与における安全性の懸念となるかどうかを検討することであった。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、徐脈性有害事象の発現リスクが高い患者（ペースメーカー未装着で洞不全症候群、第二度又は第三度房室ブロックの既往がある者、徐脈によると考えられる失神の既往がある者等）は除外しており、このような病状の患者に対するチカグレロルの影響については情報は限られている。

不整脈に関連する有害事象

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のいずれにおいても、不整脈に関連する有害事象、不整脈に関連する重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。

PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、心房細動はチカグレロル群 4.2% とクロピドグレル群 4.6%、徐脈は両投与群とも 2.9%、心室性頻脈はチカグレロル群 2.0%とクロピドグレル群 2.1%、

心室細動はチカグレロル群 0.8% とクロピドグレル群 1.0%であった。心臓突然死（MedDRA/J ver.11.1 では心突然死）はチカグレロル群 10 例（0.1%）に対してクロピドグレル群 21 例（0.2%）、また、心室細動による死亡はチカグレロル群 4 例（<0.1%）に対してクロピドグレル群 8 例（0.1%）であり、これらを含め致死的有害事象の発現例数は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に少なかった。

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、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現率は PLATO 試験の場合に比べて低く、両投与群で差はなかった。最も多く認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象は、浮動性めまい、徐脈及び低血圧であった。

治験担当医師の報告による徐脈性有害事象

治験担当医師の報告による徐脈性有害事象の発現例数は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に多かった。しかし、治験担当医師の評価に基づく症候性の事象発現例数は投与群間で同程度であった。治験担当医師の報告による徐脈性有害事象の主な原因は、徐脈性不整脈及び「その他の既知の要因」であり、概して両投与群について同様であった。

徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象

本項では徐脈又は徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象について要約した。このカテゴリーには、臨床的に重要な徐脈に関連する可能性がある有害事象として特定の基本語グループを用いた（基本語リストについては、試験 D5130C05262 の治験総括報告書　添付資料 12.1.13 8.3.2 項を参照）。これらの有害事象のうち、徐脈性有害事象用 eCRF に記録されたもの（上記の治験担当医師の報告による徐脈性有害事象を参照）は約 1/3 であり、その大半は徐脈であった。

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において治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象を表 62に示した。

表 62　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（PLATO 試験：全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：全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	
MedDRA 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
発現例数（%）	1238 (13.4)	1200 (13.1)	37 (10.6)	34 (10.0)
浮動性めまい	428 (4.6)	368 (4.0)	13 (3.7)	10 (2.9)
徐脈	409 (4.4)	372 (4.0)	11 (3.2)	10 (2.9)
低血圧	328 (3.6)	345 (3.8)	10 (2.9)	9 (2.6)
失神寸前の状態	20 (0.2)	13 (0.1)	5 (1.4)	2 (0.6)
失神	100 (1.1)	76 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)
意識消失	7 (0.1)	13 (0.1)	1 (0.3)	0
心ブロック	67 (0.7)	66 (0.7)	0	1 (0.3)
ペースメーカー植込み [a]	82 (0.9)	79 (0.9)	0	0
一時的ペースメーカー	61 (0.7)	52 (0.6)	0	0
心停止	59 (0.6)	88 (1.0)	0	0

表 62　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（PLATO 試験：全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：全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	
MedDRA 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
永久的ペースメーカー	35 (0.4)	37 (0.4)	0	0
血管迷走神経性失神	28 (0.3)	35 (0.4)	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.2.1.8 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.2.1.1 から引用
これらの有害事象カテゴリーには複数の基本語が含まれるため（詳細は試験 D5130C05262 の治験総括報告書　添付資料 12.1.13　8.3.2 項を参照）、試験 D5130C05262 の治験総括報告書の 8.3.2 項に記載されている基本語別の有害事象報告とは一部（徐脈等）一致しない。
「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　同一の患者が一次的及び永久的ペースメーカー植込みの両カテゴリーで集計された場合があるが、「ペースメーカー植込み」としては 1 回のみ集計した。ペースメーカー植込みには、有害事象用及び徐脈性有害事象用の eCRF のデータが含まれている。
PLATO 試験は MedDRA ver.11.1、アジア共同第Ⅲ相試験は MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現率は、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、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の方が少なかったが、両投与群での発現傾向は両試験で同様であった。

PLATO 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可能性がある有害事象の発現例数はチカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。徐脈、浮動性めまい及び失神の発現例数はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に多かったが、心停止及び低血圧の発現例数はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に少なかった。心ブロック及びペースメーカー装着等のその他の有害事象の発現例数は、両投与群で同程度であった。これらの事象は、PLATO 試験の対象患者集団で発現した症状の種類を反映している可能性がある。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現例数は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であり、ペースメーカー装着例数は報告されなかった。

全体として、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現例数は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であり、ペースメーカー装着例数も同様であったことから、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象は、チカグレロル投与において重要な安全性の懸念にはならないが、急性冠症候群患者では予測される事象である。

ホルター心電図で検出した徐脈性不整脈

PLATO 試験ではホルター心電図測定サブスタディを実施し、当該サブグループを対象に、来院 1（無作為割付け直後）及び来院 2（無作為割付け 30 日後）に最長 7 日間のホルター心電図（3 誘導デジタル連続心電図記録）測定を行って不整脈の発現を評価した。ホルター心電図測定を受けたが治験薬が投与されなかった症例及び評価可能なホルター心電図データが得られなかっ

た症例はホルター心電図解析対象集団から除外し、2908 例を本解析対象集団に含めた。主要評価項目は、3 秒以上の R-R 間隔延長の発現であった。PLATO 試験のホルター心電図測定サブスタディにおける主要な所見を以下に示した（詳細は試験 D5130C05262 治験総括報告書　添付資料 12.1.13 を参照）。

PLATO 試験の治験実施計画書では、同一被験者で 2 時点での R-R 間隔の検討を行うために、2 回のホルター心電図記録（同一被験者で来院 1 と来院 2 の 2 回）を規定した。ホルター心電図解析対象集団 2908 例のうち、来院 1 と来院 2 にそれぞれ最長 7 日間の記録が得られたのは 1949 例であった。42 例は来院 2 のみの記載であり、来院 2 の記録がなかったのは 917 例であった。内訳は、死亡 35 例（チカグレロル群 17 例、クロピドグレル群 18 例）、同意撤回 34 例（チカグレロル群 20 例、クロピドグレル群 14 例）、治験薬投与中止 302 例（チカグレロル群 164 例、クロピドグレル群 138 例）、理由不明 533 例（チカグレロル群 278 例、クロピドグレル群 255 例）であった。チカグレロル群の 7 例及びクロピドグレル群の 6 例については、来院 2 のホルター心電図記録が技術的な問題で判読不能であったため、これら患者のホルター心電図記録も 1 回とみなした。

同一被験者で 2 回記録したホルター心電図データを評価することは、不整脈が誘発されやすい状態（急性冠症候群発生直後）及びより安定した状態において、R-R 間隔延長と治験薬投与との関連性の有無を判断するうえで有用である。

PLATO 試験のホルター心電図解析対象集団で、心電図を 2 回記録した患者における徐脈性不整脈の要約を表 63に示した。

表 63　来院 1 及び来院 2 の両方でホルター心電図測定を実施した患者における徐脈性不整脈の要約（PLATO 試験：ホルター心電図解析対象集団）

		PLATO 試験			
		来院 1		来院 2	
特性	統計量又はカテゴリー	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回
対象集団	例数	964	985	964	985
ホルター心電図記録期間（日）					
	平均（SD）	6.1 (1.27)	6.0 (1.50)	6.0 (1.59)	5.9 (1.66)
	中央値（最小、最大）	6.5 (0, 9)	6.6 (0, 13)	6.8 (0, 10)	6.8 (0, 8)
徐脈性不整脈発現例数[a]（%）		571 (59.2)	531 (53.9)	556 (57.7)	498 (50.6)
3 秒以上の R-R 間隔の延長		58 (6.0)	34 (3.5)	21 (2.2)	16 (1.6)
3 秒以上の房室ブロック		15 (1.6)	11 (1.1)	6 (0.6)	7 (0.7)
3 秒以上の洞停止		43 (4.5)	22 (2.2)	17 (1.8)	11 (1.1)
3 秒以上のその他の伝導遅延		4 (0.4)	4 (0.4)	0	0
5 秒以上の R-R 間隔の延長		20 (2.1)	10 (1.0)	8 (0.8)	5 (0.5)
5 秒以上の房室ブロック		6 (0.6)	5 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
5 秒以上の洞停止		15 (1.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	4 (0.4)
5 秒以上のその他の伝導遅延		0	2 (0.2)	0	0
QRS 波の欠落		321 (33.3)	298 (30.3)	288 (29.9)	262 (26.6)
徐脈		400 (41.5)	385 (39.1)	401 (41.6)	372 (37.8)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　添付資料 12.1.13 の表 11.3.2.1.2 から引用
a　すべての用語は、連続ホルター心電図の所見に関するものである。
SD：標準偏差

PLATO 試験のホルター心電図解析対象集団において、3 秒以上の R-R 間隔延長及び 5 秒以上の R-R 間隔延長は、両投与群ともに、来院 1（急性冠症候群発生直後）で来院 2（急性冠症候群発生 30 日後）に比べて多く発現し、急性冠症候群の自然経過として不整脈が発現しやすいことと一致している。2 回のホルター心電図記録が得られた患者において、3 秒以上の R-R 間隔延長及び 5 秒以上の R-R 間隔延長の発現例は、来院 1 及び来院 2 ともに、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に多かった。また、来院 1 に 3 秒以上の R-R 間隔延長が発現するリスクは、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて統計学的に有意に高かった（相対リスク 1.74、95% CI 1.15～2.64）。来院 2 における R-R 間隔延長発現例は、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べて数値的に多かった（相対リスク 1.34、95% CI 0.70～2.55）。

PLATO 試験の薬物動態評価サブグループにおける母集団薬物動態解析の結果、R-R 間隔延長に関して、曝露量―作用関係は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.2 項参照）。

R-R 間隔延長のうち、洞停止が、来院 1 及び来院 2 ともに、両投与群で最も発現率が高く、チカグレロル群とクロピドグレル群の R-R 間隔延長発現例数の差の主な原因であった。洞停止は、一般的に患者の予後が不良である房室ブロックに比べて良性と考えられることから（Hilgard et al 1985）、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べて洞停止の発現が数値的に多かったことについて、臨床的な懸念はそれほどないと考えられる。

3 秒以上の R-R 間隔延長発現例において、中程度の CYP3A 阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、不整脈を誘発しやすいことが知られている複数の薬剤等の特定の薬剤を併用していた割合は、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べて数値的に高かった。これら薬剤を併用していた患者数の絶対差は比較的小さく、不整脈発現の差の原因とはならないと考えられた。この傾向は、5 秒以上の R-R 間隔延長の発現でも同様であった。

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、同一患者で 2 回（来院 1 と来院 2）の 24 時間ホルター心電図測定を行って、同一患者における 2 時点の R-R 間隔を検討した。ホルター心電図解析対象集団における徐脈性不整脈の要約を表 64に示した。

表 64　来院 1 及び来院 2 の両方でホルター心電図測定を実施した患者における徐脈性不整脈の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：ホルター心電図解析対象集団）

		アジア共同第Ⅲ相試験			
		来院 1		来院 2	
特性	統計量又はカテゴリー	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回
対象集団	例数	48	53	44	43
徐脈性不整脈発現例数[a]（%）		7 (14.6)	7 (13.2)	6 (13.6)	14 (32.6)
3 秒以上の R-R 間隔の延長		0	1 (1.9)	0	0
3 秒以上の房室ブロック		0	0	0	0
心室応答数の減少を伴う 3 秒以上の心房細動		0	0	0	0

表 64　来院 1 及び来院 2 の両方でホルター心電図測定を実施した患者における徐脈性不整脈の要約（アジア共同第Ⅲ相試験：ホルター心電図解析対象集団）

特性	統計量又はカテゴリー	アジア共同第Ⅲ相試験 来院 1 チカｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回	来院 1 ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回	来院 2 チカｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回	来院 2 ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回
3 秒以上の洞停止		0	1 (1.9)	0	0
QRS 波の欠落		1 (2.1)	3 (5.7)	0	0
徐脈		6 (12.5)	5 (9.4)	6 (13.6)	14 (32.6)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.2.2 から引用
a　すべての用語は、連続ホルター心電図の所見に関するものである。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団では、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、クロピドグレル群に Visit 1 で 3 秒以上の R-R 間隔延長の発現が 1 件認められた。チカグレロル群では 3 秒以上の R-R 間隔の延長は認められなかった。

ホルター心電図記録期間中に発現した徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象

本項ではホルター心電図記録期間中に発現した徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象について要約した。このカテゴリーには、臨床的に重要な徐脈に関連する可能性がある有害事象として特定の基本語グループを用いた（基本語リストについては、試験 D5130C05262 の治験総括報告書　添付資料 12.1.13　8.3.2 項参照）。

表 65に、PLATO 試験のホルター心電図解析対象集団において、3 秒以上の R-R 間隔延長の発現と同日に認められた、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象を示した。eCRF 上に記録した有害事象の発現時期は日付のみで、R-R 間隔延長に関連して有害事象の詳細な発現時期が得られなかったため、有害事象発現日を用いて R-R 間隔延長発現と同日に有害事象が発現したかどうかを判断した。表 65に示したデータ要約の限界は、因果関係に関する情報がないことである（当該事象と R-R 間隔は直接的に関連性がない可能性があり、同日の同時刻又はそれに近い時刻に必ずしも起こったわけではない）。なお、表 64に示したとおり、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、クロピドグレル群に「来院 1」で 3 秒以上の R-R 間隔延長の発現が 1 件認められた。

表 65　3 秒以上の R-R 間隔延長の発現と同日に発現した徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：ホルター心電図解析対象集団）

MedDRA 基本語	PLATO 試験 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（89 例）	PLATO 試験 ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（62 例）
留意すべき徐脈性不整脈の発現例数 [a]（%）	17 (19.1)	14 (22.6)

表 65　3 秒以上の R-R 間隔延長の発現と同日に発現した徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：ホルター心電図解析対象集団）

	PLATO 試験	
MedDRA 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（89 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（62 例）
無症候性[b]有害事象発現例数	9 (10.1)	3 (4.8)
徐脈/徐脈性不整脈	7 (7.9)	2 (3.2)
完全房室ブロック	1 (1.1)	1 (1.6)
洞停止	1 (1.1)	0
症候性[b]有害事象発現例数	9 (10.1)	12 (19.4)
徐脈/徐脈性不整脈	4 (4.5)	4 (6.5)
心停止	2 (2.2)	2 (3.2)
完全房室ブロック	1 (1.1)	3 (4.8)
第二度房室ブロック	1 (1.1)	1 (1.6)
低血圧	1 (1.1)	3 (4.8)
失神	1 (1.1)	1 (1.6)
浮動性めまい	0	2 (3.2)
起立性低血圧	0	1 (1.6)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　添付資料 12.1.13　表 11.3.3.7 から引用
a　患者は複数のカテゴリーで集計している場合があるが、各カテゴリー内では 1 回のみ集計した。
b　徐脈、徐脈性不整脈、完全房室ブロック、第二度房室ブロック及び洞停止の有害事象は、治験担当医師が徐脈性有害事象用 eCRF に「症候性」と明記しない限り無症候性と判断した。チカグレロル群の患者 D5130C05262/[redacted] の徐脈については、治験担当医師が「症候性」と記載していないため無症候性として集計した。他の基本語の有害事象は「症候性」と推測した。クロピドグレル群の患者 D5130C05262/[redacted] の心停止については、治験担当医師が「無症候性」と記載していたが症候性として集計した。
MedDRA/J ver.11.1 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

PLATO 試験において、3 秒以上の R-R 間隔延長発現例のうち、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象が R-R 間隔延長と同日に発現した患者数は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。ホルター心電図解析対象集団において、無症候性有害事象の発現率はチカグレロル群で 0.6%（1472 例中 9 例）、クロピドグレル群で 0.2%（1436 例中 3 例）であり、チカグレロル群の方が高かった。全体として、ホルター心電図解析対象集団の 2908 例中、R-R 間隔延長と同日に症候性有害事象が発現した患者はまれ（21 例、0.7%）で、チカグレロル群で 9 例（0.6%）、クロピドグレル群で 12 例（0.8%）であった。

R-R 間隔延長発現と同日に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の評価から、症候性有害事象の全般的な発現は少なく、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて発現件数は少なかった。したがって、R-R 間隔延長の発現がチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて多かったことについて、急性冠症候群患者にチカグレロルを投与する場合の安全性の懸念を示すものではない。

頻脈性不整脈

海外第Ⅱ相試験において、頻脈性不整脈の有害事象が、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群でチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群に比べて数値的に多く認められたことから、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では頻脈性不整脈について詳細に検討した。

頻脈性不整脈に関連した有害事象

PLATO 試験では、頻脈性不整脈の有害事象の発現率は両投与群ともに 10%未満であり、発現例数はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に少なかった。PLATO 試験の安全性解析対象集団において、心房細動、心室性頻脈、及び心室細動の発現例数は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に少なかった。頻脈性不整脈の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、投与群間で概して同様であった。死亡に至った頻脈性不整脈の有害事象発現例は、チカグレロル群 6 例（0.1%）、クロピドグレル群 15 例（0.2%）と、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に少なかった。死亡に至った心室細動は、チカグレロル群 4 例（<0.1%）、クロピドグレル群 8 例（0.1%）に発現した。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団では、頻脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現例数は少なかったが、両投与群で同様であり、発現傾向は PLATO 試験の場合と類似していた。

以上、頻脈性不整脈の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象の評価から、急性冠症候群に関連してこれらの重要な臨床的事象が発現するリスクがあるこの対象患者集団において、チカグレロル投与におけるクロピドグレル投与を上回る安全性の懸念は示されなかった。

ホルター心電図で検出した頻脈性不整脈

PLATO 試験では、ホルター心電図で検出した頻脈性不整脈の発現例は、両投与群とも来院 2 に比べて来院 1 で多く、両投与群で同程度であった。ホルター心電図解析対象集団において、頻脈性不整脈の有害事象（心房細動、心室性頻脈及び心室細動等）の発現例数は、チカグレロル群で 98 例（6.7%）、クロピドグレル群で 97 例（6.8%）であり、両投与群で同程度であった。ホルター心電図解析対象集団で得られたこの結果は、PLATO 試験の全安全性解析対象集団における所見と一致しており、対象患者集団における頻脈性不整脈についてチカグレロル投与による安全性の懸念はないことが確認された。

アジア共同第Ⅲ相試験のホルター心電図解析対象集団では、ホルター心電図記録期間中に発現した頻脈性不整脈の発現件数は少なかったが、両投与群で同様であり、発現傾向は PLATO 試験の場合と類似していた。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

徐脈性不整脈に関連する有害事象（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いて、治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象（既定の基本語グループによる）を表 66に示した。また、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で認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象の概要を表 67に示した。

表 66　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象の基本語別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
徐脈性不整脈に関連する有害事象[a]の発現例数（%）[b, c]	105 (1.5%)	121 (1.7%)	105 (1.5%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
徐脈	33 (0.5%)	41 (0.6%)	40 (0.6%)	0 (0.0)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
洞性徐脈	21 (0.3%)	25 (0.4%)	15 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	10 (0.1%)	8 (0.1%)	7 (0.1%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	8 (0.1%)	8 (0.1%)	8 (0.1%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左脚ブロック	8 (0.1%)	9 (0.1%)	8 (0.1%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞不全症候群	7 (0.1%)	6 (0.1%)	7 (0.1%)	0 (0.0)	1 (0.3%)	0 (0.0)
右脚ブロック	6 (0.1%)	7 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈性不整脈	3 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞房ブロック	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	3 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
房室ブロック	1 (0.0%)	4 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	1 (0.0%)	7 (0.1%)	10 (0.1%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3%)
二束ブロック	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＰＲ延長	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞停止	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三束ブロック	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0)	0 (0.0)
アダムス・ストークス症候群	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝導障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＰＲ短縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＲＳ群延長	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0%)	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
結節性不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 66　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象の基本語別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
結節性調律	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.3.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.3.1 から引用
「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　試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.13.に定義する基本語のいずれかに該当する有害事象を含む。
b　発現例数（%）は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の基本語の発現率の高い順に示した。
c　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

表 67　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
有害事象のカテゴリー	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）	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）
徐脈性不整脈に関連する有害事象[a]の発現例数（%）[b]	105 (1.5%)	121 (1.7%)	105 (1.5%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
重症度						
軽度	57 (0.8%)	71 (1.0%)	69 (1.0%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)
中等度	35 (0.5%)	37 (0.5%)	32 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
重度	16 (0.2%)	15 (0.2%)	8 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	31 (0.4%)	33 (0.5%)	29 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
転帰＝死亡の有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 67　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
有害事象のカテゴリー	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）	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）
死亡以外の重篤な有害事象	31 (0.4%)	33 (0.5%)	29 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
治験薬投与中止に至った有害事象	3 (0.0%)	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
治験薬投与中止に至った重篤な有害事象	2 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.3.8.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.3.8.1 から引用
「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　試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.13 に定義する基本語のいずれかに該当する有害事象を含む。
b　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。 同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

- 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 0.75（発現例 105 例）、チカグレロル 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。
- 多く認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象は、徐脈、洞性徐脈及び第一度房室ブロックであり、これらの発現率は 3 投与群で同程度であった。
- 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、チカグレロル 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〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.25〔95% CI 0.96～1.63〕）。
- 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）、チカグレロル 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中止例は少なく、チカグレロル 90 mg 群 3 例（完全房室ブロック、第二度房室ブロック、洞性徐脈で各 1 例）、チカグレロル 60 mg 群 4 例（徐脈 2 例、第二度房室ブロック 1 例、洞不全症候群 1 例）、プラセボ群 2 例（完全房室ブロック、心拍数減少で各 1 例）であった。
- 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。
- 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安全性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プラセボ群の 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（中等度）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可能性がある有害事象（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験では、心電図データの解析は計画しなかった。心電図は、必要と考えられる場合に参照データとして使用するため、ベースライン時及び投与終了時にのみ記録した。徐脈性不整脈イベントについて心電図データの記録なしに評価するため、転帰が徐脈性不整脈となる可能性がある有害事象を集計した。徐脈性不整脈に関連する有害事象の要約とは異なる、特定の基本語グループによるカテゴリーを用いて、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で治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象を表68に示した。ただし、これらの事象は根拠となる心電図データがなく、徐脈性不整脈と診断されたものではなく、併存する他の病態に関連している可能性がある。

表 68　治療期間中に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象のカテゴリー別の要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
有害事象のカテゴリー	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 (N=6988)	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 (N=6958)	プラセボ (N=6996)	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 (N=299)	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回 (N=299)	プラセボ (N=297)
徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象 [a] の発現例数（%）[b, c]	573 (8.2%)	586 (8.4%)	520 (7.4%)	20 (6.7%)	27 (9.0%)	14 (4.7%)
浮動性めまい	324 (4.6%)	299 (4.3%)	281 (4.0%)	12 (4.0%)	15 (5.0%)	10 (3.4%)
低血圧	112 (1.6%)	115 (1.7%)	89 (1.3%)	7 (2.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
失神	79 (1.1%)	83 (1.2%)	61 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
転倒	62 (0.9%)	76 (1.1%)	70 (1.0%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)
心停止	26 (0.4%)	28 (0.4%)	32 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	17 (0.2%)	25 (0.4%)	25 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
意識消失	9 (0.1%)	10 (0.1%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.5.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.5.1 から引用
「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　試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.13 に定義する基本語のいずれかに該当する有害事象を含む。
b　発現例数（%）は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の基本語の発現率の高い順に示した。
c　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

- 徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（既定の基本語グループによる）の発現は、チカグレロル群の方がプラセボ群に比べて多かった。徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（既定の基本語グループによる）の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 573 例、チカグレロル 60 mg 群 586 例、プラセボ群 520 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 10.8%、10.8%及び 8.9%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.24〔95% CI 1.10～1.40〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.22〔95% CI 1.08～1.37〕）。
- めまい（MedDRA 基本語で浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい）、低血圧（MedDRA 基本語で低血圧、起立性低血圧、処置による低血圧）及び失神の発現率及び 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。
- 徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象による死亡率は、チカグレロル 90 mg 群 0.4%（25 例）、チカグレロル 60 mg 群 0.4%（27 例）、プラセボ群 0.4%（31 例）であった。
- 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可能性がある有害事象（既定の基本語グループによる）の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 20 例、チカグレロル 60 mg 群 27 例、プラセボ群 14 例であり、チカグレロル群の方がプラセボ群に比べて多かった。発現傾向は全安全性解析対象集団の場合と比べて大きな違いはなかった。

<u>浮動性めまい</u>

浮動性めまいは、チカグレロル投与に関連して発現する有害事象として認識されている。PEGASUS 試験では、治療期間中に認められた浮動性めまいに関連する有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群でプラセボ群に比べて高かった。浮動性めまいに関連する有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 324 例（100 患者年当たりの event rate 2.32）、チカグレロル 60 mg 群 299 例（同 2.04）及びプラセボ群 281 例（同 1.76）であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.5.1 参照）。浮動性めまいに関連する重篤な有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 9 例、チカグレロル 60 mg 群 3 例及びプラセボ群 1 例であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.5.5 参照）。

浮動性めまい発現例のほとんどで、治験薬に関連する処置は行われなかった。浮動性めまいによる投与中止例は、チカグレロル 90 mg 群 33 例、チカグレロル 60 mg 群 29 例、プラセボ群 19 例であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.5.4 参照）。浮動性めまいに関連する重篤な有害事象の個別症例の詳細によると、浮動性めまい発現後の入院期間中に徐脈性不整脈の所見がみられた患者はいなかった。

日本人安全性解析対象集団において、浮動性めまいに関連する有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 12 例（100 患者年当たりの event rate 2.04）、チカグレロル 60 mg 群 15 例（同 2.37）及びプラセボ群 10 例（同 1.59）であり、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群でプラセボ群に比べて高かった（試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.5.1 参照）。発現傾向は全安全性解析対象集団の場合と比べて大きな違いはなかった。

<u>低血圧</u>

低血圧に関連する有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群でプラセボ群に比べて高かった。低血圧に関連する有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 112 例、チカグレロル 60 mg 群 115 例、プラセボ群 89 例であり、36 カ月時点の KM%はチカグレロル 90 mg 群 2.2%、チカグレロル 60 mg 群 2.1%及びプラセボ群 1.5%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.43〔95% CI 1.08, 1.88〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.40〔95% CI 1.06, 1.84〕）（図 2.7.4.S3 参照）。低血圧に関連する重篤な有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 10 例、

チカグレロル 60 mg 群 10 例及びプラセボ群 8 例であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.5.5 参照）。

治療期間中に低血圧に関連する有害事象を発現した患者のベースライン時の特性は投与群間で類似していた。ベースライン時のうっ血性心不全の既往歴は、治療期間中に低血圧を発現した患者で全集団に比べて多くみられた（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.1.3.3.2 及び第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S19 参照）。

低血圧発現例のほとんどで、治験薬に関連する処置は行われなかった。低血圧による投与中止例は、チカグレロル 90 mg 群 2 例、チカグレロル 60 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.5.4 参照）。

低血圧に関連する重篤な有害事象の個別症例の詳細によると、低血圧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いなかった。重篤な有害事象の個別症例の詳細に血圧値が記載されていたケースは稀で、低血圧の原因は様々である。

日本人安全性解析対象集団において、低血圧に関連する有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 7 例（100 患者年当たりの event rate 1.19）、チカグレロル 60 mg 群 3 例（同 0.47）及びプラセボ群 1 例（同 0.16）であり、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群でプラセボ群に比べて高かった（試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.5.1 参照）。発現傾向は全安全性解析対象集団の場合（チカグレロル 90 mg 群［100 患者年当たりの event rate 0.80］、チカグレロル 60 mg 群［同 0.78］及びプラセボ群［同 0.56］）と比べて大きな違いはなかった。

<u>失神</u>

失神に関連する有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群でプラセボ群に比べて高かった。失神に関連する有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 79 例、チカグレロル 60 mg 群 83 例、プラセボ群 61 例であり、36 カ月時点の KM%はチカグレロル 90 mg 群 1.6%、チカグレロル 60 mg 群 1.6%及びプラセボ群 1.1%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.47〔95% CI 1.05, 2.06〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.48〔95% CI 1.06, 2.06〕）（図 2.7.4.S4 参照）。失神に関連する重篤な有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 28 例、チカグレロル 60 mg 群 21 例及びプラセボ群 17 例であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.5.5 参照）。

治療期間中に失神に関連する有害事象を発現した患者のベースライン時の既往歴及び併用薬に関する特性は投与群間で類似しており、β受容体遮断薬及び ACE 阻害剤を併用していた患者の割合が高かったことを含め、全集団とも類似していた。（試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.1.3.13.2 及び第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S18 及び表 2.7.4.S20 参照）。

失神発現例のほとんどで、治験薬に関連する処置は行われなかった。失神による投与中止例は、チカグレロル 90 mg 群 2 例、チカグレロル 60 mg 群 1 例、プラセボ群 0 例であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.5.4 参照）。

失神に関連する有害事象の記録によると、失神に関連する有害事象で最も多かった事象は、失神、原因不明の失神、血管迷走神経性失神及び起立性失神であった。心臓性失神を示唆する記録はほとんどなかった。失神に関連する重篤な有害事象の個別症例の詳細によると、失神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ほとんどいなかった。このことから、失神に関連する有害事象の原因は様々である。

日本人安全性解析対象集団において、失神に関連する有害事象の発現は稀であった（チカグレロル 90 mg 群 0 例、チカグレロル 60 mg 群 2 例［100 患者年当たりの event rate 0.32］及びプラセボ群 1 例［同 0.16］）（試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.5.1 参照）。発現傾向は全安全性解析対象集団の場合（チカグレロル 90 mg 群［同 0.57］、チカグレロル 60 mg 群［同 0.57］及びプラセボ群［同 0.38］）と比べて大きな違いはなかった。

第Ⅰ相試験

QTc 評価試験 D5130C00037 において、18～45 歳の健康被験者を対象に、モキシフロキサシンを陽性対照として、チカグレロル 900 mg 単回経口投与の QTc 間隔に対する影響をプラセボと比較した結果、チカグレロル投与により心室再分極に対する影響はないこと、また、QTc 間隔にチカグレロルの血漿中濃度に関連する延長は認められないことが確認された。

しかし、試験 D5130C00037 の健康被験者 1 例に、チカグレロル 900 mg 投与後 1～1.5 時間及び約 70 時間の時点で、テレメトリー心電図上で房室ブロックが認められた。心電図変化として、第一度房室ブロック及び第二度房室ブロック（ウェンケバッハ）並びにより顕著な洞性徐脈及び洞性不整脈に重なる 2～3 の非伝導性 P 波が認められた。当該被験者では 5 秒未満の間隔延長が認められたが、5 秒を超える R-R 間隔延長は認められず、QRS 波は狭いままであった。この波形の出現中に症状は認められなかった。この房室伝導は健康被験者の生理学的変動内ではないと考えられたが、明確に病的であると考えられなかった。このような所見は、健康人で安静状態又は睡眠中に認められるものであり、迷走神経作用又はプリン受容体様作用を介すると考えられる房室結節への作用を示唆するものである。当該被験者におけるチカグレロルの血漿中濃度は、投与 1 日目では他の被験者と著明な差はみられず、投与 3 日目では 24.6 ng/mL であった。上記所見は、血漿中チカグレロル濃度が低い時点で再出現したことから、治験薬と関連するものではないと考えられる。他の被験者では、心電図間隔延長、顕著な徐脈及び房室ブロックは認められなかった。

用量漸増単回投与試験 D5130C00049 において、健康被験者 1 例（黒人男性、4[redacted]歳）に、洞停止、高度の房室ブロック及び心室補充調律が、チカグレロル 1260 mg（維持用量 90 mg の 14 倍）の投与後 30 分～1 時間以内に発現した。R-R 間隔延長が 2 回認められ、長い方は 11.34 秒持続した。R-R 間隔延長の出現前に、浮動性めまい、発汗及び嘔吐が発現した。2 回目の R-R 間隔延長は失神を伴い、被験者は心臓マッサージを約 5～6 回受けた。1 分以内に続発症なしに回復し、伝導延長又はブロックなく正常洞調律に戻った。

日本人被験者が参加した第 I 相試験では、不整脈に関連する有害事象の発現はなく、12 誘導心電図所見（QT 間隔を含む）に臨床上問題となる変化は認められなかった。

非臨床試験

心血管系に対するチカグレロルの影響を非臨床試験で検討した。詳細は、薬理試験の概要文 2.6.2.4.2 項を参照のこと。

チカグレロル投与時の不整脈の要約及び結論

- PLATO 試験の安全性解析対象集団では、不整脈の有害事象発現例数は投与群間で同程度であり、不整脈の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象も、投与群間で概して同様であった。症候性の徐脈及び徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現例数は、投与群間で同程度であり、ペースメーカー装着例数も同様であった。頻脈性不整脈の有害事象、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象の発現例数は、投与群間で同程度か、チカグレロル群で数値的に少なく、死亡に至った頻脈性不整脈の有害事象も同様であることから、頻脈性不整脈はチカグレロル投与における安全性の懸念とはならないことが示された。心臓突然

死（MedDRA/J ver.11.1 では心突然死）及び心室細動による死亡は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて数値的に少なかった。

- 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、PLATO 試験の全安全性解析対象集団に比べて、不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現例数は少なかったが、投与群間で大きな差はなく、発現傾向は PLATO 試験の場合と類似していた。
- PLATO 試験のホルター心電図データから、来院 1 に 3 秒以上の R-R 間隔延長が発現するリスクは、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べて統計学的に有意に高く、来院 2 では、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べて数値的に高かった。この傾向は、ホルター心電図解析対象集団の全例を対象にした場合、2 回の記録がある被験者のみを対象にした場合のいずれにおいても明らかであった。
  - 両投与群ともに、ホルター心電図で検出された R-R 間隔延長は、ほとんどが無症候性で、その発現と同日に臨床的に重要な有害事象（失神、房室ブロック、ペースメーカー装着等）が発現することはまれであった。
  - ホルター心電図解析対象集団において、頻脈性不整脈の発現にチカグレロル群とクロピドグレル群で臨床的に重要な差は認められなかった。
  - R-R 間隔延長について用量反応関係は確認できなかった。
- アジア共同第Ⅲ相試験のホルター心電図解析対象集団において、チカグレロル群では 3 秒以上の R-R 間隔延長の発現はなかった。
- PEGASUS 試験における徐脈性不整脈に関連する有害事象、並びに徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象について、要約を以下に示す。
  - 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、チカグレロル 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〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.25〔95% CI 0.96～1.63〕）。
  - 多く認められた徐脈性不整脈に関連する有害事象は、徐脈、洞性徐脈及び第一度房室ブロックであった。
  - 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）、チカグレロル 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可能性がある有害事象（既定の基本語グループによる）の発現は、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群においてプラセボ群に比べて多かった。事象としては、浮動性めまい、低血圧及び失神であった。チカグレロル群で発現がわずかに多かった原因は不明である。
  - 日本人安全性解析対象集団では、全安全性解析対象集団に比べて、徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現例数は少なかったが、投与群間で大きな差はなく、発現傾向は全安全性解析対象集団の場合と類似していた。徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（既定の基本語グループによる）の発現率は、全安全性解析対象集団の場合と同様にチカグレロル群の方がプラセボ群に比べて高かった。発現傾向は全安全性解析対象集団の場合と比べて大きな違いはなかった。
- 第 I 相試験の用量漸増単回投与試験及び QTc 評価試験で、R-R 間隔延長及び徐脈に関連する有害事象がチカグレロル投与で認められた。QTc 評価試験の結果、チカグレロル投与により心室再分極に対する影響はないこと、また、QTc 間隔にチカグレロルの血漿中濃度に関連する延長は認められないことが確認された。

結論及び考察

急性冠症候群発生後に不整脈が発現する頻度は高い。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、不整脈（徐脈性不整脈及び頻脈性不整脈）の有害事象の全般的な発現率は、概して両投与群で同程度であり、不整脈がチカグレロル投与における安全性の懸念にならないことが示された。PLATO 試験のホルター心電図データでは、R-R 間隔延長の発現がチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて多かったが、大半は無症候性であった。両投与群ともに、R-R 間隔延長の発現と同日に臨床的に重要な有害事象（失神、房室ブロック、ペースメーカー装着等）が発現することはまれであり、また、症候性のものはチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて少なかった。したがって、ホルター心電図で検出された R-R 間隔延長がチカグレロル群で多かったことについて、臨床的に問題がある可能性は低い。アジア共同第Ⅲ相試験のホルター心電図データでは、チカグレロル群で 3 秒以上の R-R 間隔延長の発現はなかった。

急性冠症候群患者では虚血によりアデノシン遊離が増えており、この状態では、チカグレロル投与により R-R 間隔延長の発現が増加する病態生理学的機序として、チカグレロルがアデノシン取込みを抑制することが関連している可能性がある（Van Giezen et al 2012、Gan et al 2012）。アデノシンは洞房結節活性、房室結節伝導、心室自動能を抑制し、カテコールアミンの心刺激作用及び神経末端からのノルエピネフリン遊離を低下させる（Belardinelli and Lerman 1991）。アデノシンの半減期は 10 秒未満と短く、これは R-R 間隔延長に関連する有害事象の発現がなかったことと一致している。

PEGASUS 試験では、全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、徐脈性不整脈に関連する有害事象の全般的な発現率は、チカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群ともにプラセボ群と同程度であり、徐脈性不整脈がチカグレロル投与における安全性の懸念にならないことが示された。

2.7.4.2.6.3 腎機能

背景

腎障害は、心血管疾患患者において心血管死の独立予測因子となる併存疾患であり、急性冠症候群患者ではよくみられる（Parikh et al 2008、Walsh et al 2002、Bellomo et al 2004、Zoffoli et al 2005）。不安定な血行動態、静脈造影剤及び様々な併用薬はすべて、急性冠症候群発生時とその後の臨床経過中において腎障害の発現に関連する可能性がある。

非臨床開発段階及び第Ⅰ相試験では腎毒性のシグナルは認められなかったが、急性冠症候群患者においてチカグレロル投与が腎障害の発現に関与する可能性が除外されなかったため、PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び第Ⅱ相試験では、有害事象及び臨床検査データを含め、すべての腎機能関連データを慎重に評価した。PEGASUS 試験では、PLATO 試験で腎臓関連の有害事象（クレアチニン増加、腎機能、血尿に関連する用語による事象）の発現率の増加が認められたことから、中毒性ネフロパシー、腎不全、急性腎不全、慢性腎不全、腎障害又は血中クレアチニン増加のいずれかにコードされる有害事象が認められた場合、腎臓用の eCRF に関連情報を記載することが義務付けられ、当該情報により腎臓関連の有害事象を包括的に評価した。

腎障害の臨床的な定義として一般的に合意されたものがないため、チカグレロル投与での臨床検査値の変化（絶対値及び相対値）をもとに、薬物による有害作用の可能性を評価した。

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

第一に、腎機能に関連する臨床検査値を評価した。血清クレアチニンは直接測定し、eGFR は Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いて算出した（Levey et al 1999）。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では尿検査は実施しなかった。PLATO 試験では、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日以降に無作為割付けされた患者では臨床検査を実施しなかったため、臨床検査値の安全性解析対象集団は、全安全性解析対象集団より小さい。しかし、臨床検査値の安全性解析対象集団は 1 群 4000 例以上で、頑健性のある経時的な腎機能評価が可能であった。

ベースライン時の腎機能

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、透析が必要な患者を除いて、すべての重症度の腎障害患者を組入れ可とした。ベースライン時に、組入れ以前の腎及び尿路障害の有無を記録した。組入れ時に腎及び尿路障害の既往を有する患者数は両投与群で同程度であった。

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のいずれも、ベースライン時の腎機能の重症度分布はチカグレロル群とクロピドグレル群で同様であった（表 69）。

表 69　ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能（PLATO 試験：全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：全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（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
eGFR-MDRD による判定 [a]	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
ベースライン時に測定を行った患者数	7615 (82.5)	7638 (83.2)	345 (98.9%)	337 (99.1%)
腎機能正常（≥90 mL/分/1.73 m^2）	2807 (36.9)	2775 (36.3)	84 (24.1%)	91 (26.8%)
軽度の腎障害（≥60～<90 mL/分/1.73 m^2）	3542 (46.5)	3546 (46.4)	190 (54.4%)	185 (54.4%)
中等度の腎障害（≥30～<60 mL/分/1.73 m^2）	1178 (15.5)	1224 (16.0)	67 (19.2%)	58 (17.1%)
重度の腎障害（<30 mL/分/1.73 m^2）	88 (1.2)	93 (1.2)	4 (1.1%)	3 (0.9%)
欠損 [b]	1620 (17.5)	1548 (16.9)	4 (1.1%)	3 (0.9%)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.1.3 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.4 から引用
注：腎機能及び欠損データの割合は、ベースライン測定値が得られている患者を分母として算出した。
a　eGFR-MDRD：MDRD 式による糸球体濾過率の推定値
算出式は 186.3 x (S-Cr) － 1.154 x (Age) -0.203 x （0.762 日本人女性の場合、 0.881 日本人男性の場合）
ベースラインは、初回投与日時前のサンプル採取日時と定義した。
b　欠損には、初回投与後にサンプルを採取した患者、あるいは登録日又はサンプル採取日が記載されていない患者が含まれる。

PLATO 試験の全安全性解析対象集団及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団のいずれにおいても、ベースライン時に腎機能検査を実施した患者の半数以上が、ベースライン時に少なくとも軽度の腎障害を有していた（表 69）。

腎機能検査値：血清クレアチニン

表 70（PLATO 試験の臨床検査値の安全性解析対象集団）及び表 71（アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団）に、平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量を来院及び投与群別に示した。

表 70　　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）

		チカグレロル 90 mg 1 日 2 回				クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回			
来院スケジュール[a]		例数	平均血清クレアチニン値　μmol/L 平均（標準偏差）	例数	平均変化量[b]（標準偏差）	例数	平均血清クレアチニン値　μmol/L 平均（標準偏差）	例数	平均変化量[b]（標準偏差）
来院 1	ベースライン	4641	86.52 (27.485)	4641	0.0	4624	86.90 (28.381)	4624	0.0
来院 2[c]	1 カ月後	4901	93.32 (30.657)	4069	7.22 (20.235)	4870	91.62 (28.148)	4050	5.53 (19.351)
来院 3	3 カ月後	4494	92.68 (29.165)	3740	6.93 (20.543)	4496	91.44 (29.286)	3751	5.40 (20.707)
来院 4	6 カ月後	4022	93.00 (29.387)	3349	7.58 (19.462)	3998	91.79 (28.138)	3346	6.54 (21.145)
来院 5[d]	9 カ月後	229	95.71 (29.346)	188	7.22 (20.185)	222	91.18 (22.337)	185	7.15 (16.841)
来院 6	12 カ月後	3652	94.21 (35.953)	3053	8.43 (24.752)	3643	91.57 (27.302)	3041	6.19 (20.377)
	30 日間追跡調査期間	3595	93.50 (32.320)	2999	7.14 (22.422)	3545	93.00 (29.704)	2972	6.63 (21.384)
最小	治療期間中	4957	85.72 (29.428)	4031	0.39 (18.801)	4939	84.58 (25.841)	4036	-0.96 (17.977)
最大	治療期間中	4957	102.19 (39.785)	4031	16.02 (26.189)	4939	99.40 (33.137)	4036	13.24 (22.719)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.1.6 から引用

a　ベースラインは、初回投与日時前又は同時の初回サンプル採取日時と定義した。可能な限り、すべての来院を予定日±10 日で実施することとした。来院 5（9 カ月後）は血清クレアチニン測定を予定していなかった。臨床検査値の安全性解析対象集団の定義については、試験 D5130C05262 の治験総括報告書の 6.3 項を参照。

b　可能な限り、個々の値とベースライン値を組み合わせて平均変化量を算出した。

c　すべての来院時にサンプル採取ができていない患者もいたため、臨床検査結果の解析に含まれた患者数は、臨床検査値の安全性解析対象集団の患者数よりも少なかった。

d　予定外の来院

表 71　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（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				クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回			
来院スケジュール [a]		例数	平均血清クレアチニン値　μmol/L 平均（標準偏差）	例数	平均変化量 [b]（標準偏差）	例数	平均血清クレアチニン値　μmol/L 平均（標準偏差）	例数	平均変化量 [b]（標準偏差）
来院 1	ベースライン	345	83.60 (25.344)			337	82.21 (23.279)		
来院 2[c]	1 カ月後	253	88.41 (21.881)	251	6.55 (15.350)	264	87.84 (25.451)	262	5.89 (16.943)
来院 4	3 カ月後	238	87.84 (22.008)	236	5.81 (14.802)	244	86.59 (23.196)	242	5.19 (17.107)
来院 7	6 カ月後	222	87.98 (23.321)	220	5.50 (15.951)	233	85.28 (21.166)	232	3.82 (16.082)
来院 9	12 カ月後	35	91.09 (21.560)	35	10.29 (17.199)	37	82.57 (15.758)	36	4.58 (11.064)
	投与終了時	296	89.10 (26.024)	292	5.86 (17.498)	292	91.00 (43.069)	290	7.82 (34.082)
	追跡調査期間	301	89.72 (25.324)	297	7.28 (18.785)	295	90.60 (39.939)	293	8.34 (31.725)
最小	治療期間中	336	83.37 (23.359)	332	0.35 (15.157)	330	83.89 (34.513)	327	1.25 (27.459)
最大	治療期間中	336	93.71 (26.457)	332	10.73 (17.800)	330	94.53 (41.198)	327	11.93 (32.432)

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.5.2 から引用

a　ベースラインは、初回投与日時前又は同時の初回サンプル採取日時と定義した。可能な限り、すべての来院を予定日±10 日で実施することとした。

b　可能な限り、個々の値とベースライン値を組み合わせて平均変化量を算出した。

c　すべての来院時にサンプル採取ができていない患者もいたため、臨床検査結果の解析に含まれた患者数は、臨床検査値の安全性解析対象集団の患者数よりも少なかった。

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、試験期間中に、平均クレアチニン値のベースラインから 10%未満の増加がいずれの投与群でも認められた。PLATO 試験の臨床検査値の安全性解析対象集団では、すべての来院時で、チカグレロル群の増加量はクロピドグレル群に比べて数値的に大きかったが、投与終了後 30 日間の追跡調査期間中は平均クレアチニン値の増加は持続せず、投与群間の差は小さくなった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析集団では、投与開始 12 ヵ月後までのすべての来院時で、チカグレロル群の増加量はクロピドグレル群に比べて数値的に大きかったが、投与終了時及び追跡調査期間中はクロピドグレル群の増加量の方が数値的に大きかった。

血清クレアチニンのカテゴリー別データ

各被験者における血清クレアチニン値の変化の意義を検討するために、治療期間中のクレアチニン値の最大増加量を用いて、血清クレアチニン値の変化量の程度別の要約を表 72に示した。

表 72　治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの最大変化量（PLATO 試験：臨床検査値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		アジア共同第Ⅲ相試験	
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（4031 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（4035 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
基準 [a]	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
血清クレアチニン値の最大変化量（ベースラインから最高値まで）				
低下	372 (9.2)	426 (10.6)	65 (18.6)	66 (19.4)
クレアチニン増加 0～≤30%	2632 (65.3)	2750 (68.2)	204 (58.5)	206 (60.6)
クレアチニン増加 >30%～≤50%	692 (17.2)	588 (14.6)	47 (13.5)	40 (11.8)
クレアチニン増加 >50%～ ≤100%	300 (7.4)	237 (5.9)	13 (3.7)	12 (3.5)
クレアチニン増加 >100%～≤200%	28 (0.7)	29 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.6)
クレアチニン増加 >200%	7 (0.2)	5 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
データ欠損 [b]	1579	1547	4 (1.1)	3 (0.9)

第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD　2.7.4 臨床的安全性　表 33 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.6 から引用
「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　ベースラインは、初回投与日時前のサンプル採取日時と定義した。クレアチニンについては治療期間中の最高値を使用した。
b　PLATO 試験では 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日以降に無作為割付けした患者については、来院 1（ベースライン）以降の安全性臨床検査値を収集しなかった。欠損には、初回投与後にサンプルを採取した患者、あるいは登録日又はサンプル採取日が記載されていないものが含まれる。

PLATO 試験では、両投与群ともに約 3/4 の患者で、血清クレアチニン値にベースラインから最大で 30%以下の増加が認められた。治療期間中に血清クレアチニン値のベースラインからの最大増加量が 100%を超えた患者の割合は、チカグレロル群で 0.9%、クロピドグレル群で 0.8%であった。治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインからの最大増加量が 30%超 100%以下の患者の割合は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、両投与群ともに約 2/3 の患者で、血清クレアチニン値にベースラインから最大で 30%以下の増加が認められた。治療期間中に

血清クレアチニン値のベースラインからの最大増加量が 100%を超えた患者の割合は、両投与群ともに 0.9%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の血清クレアチニン値の変化は PLATO 試験の場合と同様であった。

腎臓関連の有害事象

本項における腎機能に関連した有害事象の検討では、当該患者集団における臨床的に重要な転帰に焦点を当てた。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ試験の日本人患者で報告された腎臓関連のすべての有害事象の概要を示したうえで、重篤な有害事象について検討した。

腎臓関連の有害事象の概要

腎障害に関連する可能性があるすべての用語を含む単一の包括的な SMQ がないため、本項では、「腎臓関連の有害事象」を第 5 部 5.3.5.3.2 項に一覧で示した用語（第 5 部 5.3.5.3.2 項　海外 CTD 2.7.4.7 添付資料　表 1.2.2.36 を参照）で定義する。この一覧は、PLATO 試験の開鍵前に作成した。

腎臓関連の基本語に含まれていない、腎および尿路障害の器官別大分類の用語は第 5 部 5.3.5.3.2 項　海外 CTD 2.7.4.7 添付資料　表 1.2.2.37 に示した。

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において治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象の概要を投与群別に表 73に示した。

表 73　治療期間中の腎臓関連の有害事象の概要（PLATO 試験：全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：全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（9235 例）	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回（9186 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）
カテゴリー[a]	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
腎臓関連の有害事象	449 (4.9)	345 (3.8)	46 (13.2)	31 (9.1)
腎臓関連の重篤な有害事象	73 (0.8)	60 (0.7)	2 (0.6)	3 (0.9)
死亡以外	71 (0.8)	57 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)
死亡	2 (0.0)	4 (0.0)[b]	0	0
投与中止に至った腎臓関連の有害事象	15 (0.2)	14 (0.2)	0	3 (0.9)
投与中止に至った重篤な有害事象	4 (0.0)	8 (0.1)	0	3 (0.9)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.1.10 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.1.1 から引用
「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　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに集計されている場合がある。
b　腎臓関連の死亡に計上されているクロピドグレル群の 1 例は、代謝性アシドーシスによる死亡であった。

腎臓関連の有害事象の発現率は、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、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の方が高かったが、両投与群での発現傾向は両試験で同様であった。

PLATO 試験における腎臓関連の有害事象の発現率は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で高かった。腎臓関連の有害事象発現例において、腎臓関連の重篤な有害事象の発現率はチカグレロル群で 16%（449 例中 73 例）、 クロピドグレル群で 17%（345 例中 60 例）であり、両投与群ともに低く同程度であった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、腎臓関連の有害事象の発現率は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で高かったが、腎臓関連の有害事象発現例における腎臓関連の重篤な有害事象の発現率は両投与群ともに低く同程度であった。

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において治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象を基本語別に表 74に示した。

表 74　治療期間中の腎臓関連の有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：全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）

MedDRA 基本語 [a]	PLATO 試験：全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（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象発現例数（%）	449 (4.9)	345 (3.8)	46 (13.2)	31 (9.1)
血尿	174 (1.9)	147 (1.6)	27 (7.7)	19 (5.6)
乏尿	11 (0.1)	10 (0.1)	4 (1.1)	0
高カリウム血症	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)
腎機能障害	33 (0.4)	19 (0.2)	2 (0.6)	5 (1.5)
腎盂腎炎	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
急性腎不全	46 (0.5)	42 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加 [b]	49 (0.5)	26 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
血中カリウム減少	0	0	1 (0.3)	0
尿中血	0	0	1 (0.3)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.3)	0
水腎症	0	0	1 (0.3)	0
代謝性アシドーシス	4 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.3)	0
腎結石症	0	0	1 (0.3)	0
中毒性ネフロパシー	10 (0.1)	8 (0.1)	1 (0.3)	0
腎障害	4 (0.0)	4 (0.0)	1 (0.3)	0
糖尿病性腎症	2 (0.0)	4 (0.0)	1 (0.3)	0
慢性腎不全	28 (0.3)	21 (0.2)	0	2 (0.6)
腎萎縮	1 (0.0)	0	0	1 (0.3)
腎不全	93 (1.0)	64 (0.7)	0	0
蛋白尿	13 (0.1)	14 (0.2)	0	0
血中尿素増加	4 (0.0)	2 (0.0)	0	0
腎症	4 (0.0)	1 (0.0)	0	0
無尿	3 (0.0)	3 (0.0)	0	0
高窒素血症	2 (0.0)	3 (0.0)	0	0
糖尿	2 (0.0)	0	0	0

表 74　治療期間中の腎臓関連の有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：全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）

MedDRA 基本語 [a]	PLATO 試験：全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（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
尿蛋白	2 (0.0)	0	0	0
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	1 (0.0)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.0)	0	0	0
糸球体腎炎	1 (0.0)	0	0	0
高尿酸尿症	1 (0.0)	0	0	0
腎炎	1 (0.0)	0	0	0
腎硬化症	1 (0.0)	0	0	0
ネフローゼ症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
代謝性アルカローシス	0	2 (0.0)	0	0
尿中アルブミン陽性	0	1 (0.0)	0	0
血中クレアチニン異常	0	1 (0.0)	0	0
膜性糸球体腎炎	0	1 (0.0)	0	0
微少病変糸球体腎炎	0	1 (0.0)	0	0
ミクロアルブミン尿	0	1 (0.0)	0	0
腎機能検査異常	0	1 (0.0)	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.1.15 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.2.1 から引用
「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　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに集計されている場合がある。
b　血中クレアチニン増加は血清クレアチニン増加を示す基本語である。
PLATO 試験は MedDRA ver.11.1、アジア共同第Ⅲ相試験は MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

PLATO 試験では、腎臓関連の有害事象の発現例がチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて数値的に多かったが、これは血尿の発現例の差によるものと考えられ、チカグレロルが強力で一貫した血小板凝集阻害作用を有することを反映している可能性がある。しかし、腎不全、血中クレアチニン増加及び腎機能障害等、いくつかの基本語で群間差が認められた。表 74に示されていない腎臓関連の有害事象を検討した結果、安全性の懸念は認められなかった。

腎臓関連の有害事象報告例を個別に検討した結果、腎不全を示す MedDRA 用語にコードされた事象において、治験担当医師報告用語で腎機能不全（renal insufficiency）であったもの、また、腎不全を裏付ける臨床検査値が確認されなかったものがあった。治験実施計画書では臨床検査所見は有害事象として報告しないよう規定していたが、治験担当医師によっては、血清クレアチニン値の顕著な増加を収集するために、腎機能障害又は腎不全の有害事象として報告していた可能性がある。チカグレロル投与例で血清クレアチニン値の増加の発現率が高かったことを考慮すると、腎不全又は腎機能障害の有害事象の発現率の差はこれらの臨床検査所見による可能性がある。

これは、次項の腎臓関連の重篤な有害事象の検討で、その発現に群間差がなく、報告された事象が臨床検査値で確認されていることから、裏付けられている。したがって、チカグレロル投与における腎機能への影響の検討では、臨床検査値に重点をおいた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、腎臓関連の有害事象の発現例はチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて数値的に多く、主に血尿の発現例の差によるものと考えられた。また、乏尿及び腎機能障害等、いくつかの基本語で群間差が認められた。

腎臓関連の重篤な有害事象

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治療期間中に認められた腎臓関連の重篤な有害事象を基本語別に表 75に示した。

表 75　治療期間中の腎臓関連の重篤な有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：全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：全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	
MedDRA 基本語 [a]	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象発現例数（%）	73 (0.8)	60 (0.7)	2 (0.6)	3 (0.9)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎結石症	0	0	1 (0.3)	0
慢性腎不全	7 (0.1)	5 (0.1)	0	2 (0.6)
急性腎不全	22 (0.2)	21 (0.2)	0	1 (0.3)
腎不全	20 (0.2)	17 (0.2)	0	0
血尿	12 (0.1)	6 (0.1)	0	0
腎機能障害	5 (0.1)	4 (0.0)	0	0
中毒性ネフロパシー	3 (0.0)	2 (0.0)	0	0
無尿	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.0)	0	0	0
糸球体腎炎	1 (0.0)	0	0	0
乏尿	1 (0.0)	0	0	0
腎障害	1 (0.0)	0	0	0
高窒素血症	0	1 (0.0)	0	0
膜性糸球体腎炎	0	1 (0.0)	0	0
微少病変糸球体腎炎	0	1 (0.0)	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (0.0)	0	0
ネフローゼ症候群	0	1 (0.0)	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.1.31 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.4.3.1 から引用
「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　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに集計されている場合がある。
PLATO 試験は MedDRA ver.11.1、アジア共同第Ⅲ相試験は MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

PLATO 試験において、重篤な有害事象としての血尿の発現例はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて多かったが、それ以外の腎臓関連の重篤な有害事象については投与群間で数値的な差又は臨床的に重要な差は認められなかった。これは、これらの事象の転帰を検討した結果からも裏付けられる。血尿の発現における差は、抗血小板薬としてチカグレロルの有効性が高いことを反映している可能性がある。

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、腎臓関連の重篤な有害事象の発現例は少なく、両投与群で同程度であった。チカグレロル群では、急性腎不全及び腎機能障害ともに認められなかった。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

ベースライン時の腎機能（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験においては、透析が必要な患者を除いて、すべての重症度の腎障害患者を組入れ可とした。

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におけるベースライン時の腎機能別の要約を表 76に示した。

表 76　　ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
eGFR-MDRD によるベースライン時の結果	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回（6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回（6958 例）	プラセボ（6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回（299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回（299 例）	プラセボ（297 例）
正常 (≥90 mL/分/1.73m^2)	1084 (15.5%)	1096 (15.8%)	1059 (15.1%)	79 (26.4%)	56 (18.7%)	55 (18.5%)
軽度 (≥60～<90 mL/分/1.73m^2)	4190 (60.0%)	4269 (61.4%)	4253 (60.8%)	168 (56.2%)	188 (62.9%)	196 (66.0%)
中等度 (≥30～<60 mL/分/1.73m^2)	1564 (22.4%)	1446 (20.8%)	1542 (22.0%)	51 (17.1%)	52 (17.4%)	44 (14.8%)
重度 (<30 mL/分/1.73m^2)	69 (1.0%)	75 (1.1%)	75 (1.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
欠損 [a]	81 (1.2%)	72 (1.0%)	67 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.2 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.2 から引用
ベースラインは治験薬投与開始前の最終値と定義する。
eGFR MDRD = 30849 x 血清クレアチニン(μmol/L)$^{-1.154}$ x 年齢$^{-0.203}$ x [1.212（黒人の場合）] x [0.742（女性の場合）].
a　　欠損には、初回投与後に検体採取を行った患者又は検体採取日時が不明な患者が含まれる。
eGFR: 糸球体ろ過率

- 腎機能の重症度別の分布は 3 投与群で同様であった。
- 腎疾患を示す既往歴があった患者の割合は、チカグレロル 90 mg 群 20.2%、チカグレロル 60 mg 群 19.5%及びプラセボ群 20.2%であった。
- 末期以外の慢性腎機能障害を有する患者の割合は、チカグレロル 90 mg 群 19.5%、チカグレロル 60 mg 群 18.7%及びプラセボ群 19.5%であった。
- 日本人安全性解析対象集団において、軽度以上の腎機能障害を有する患者の割合は、チカグレロル 90 mg 群 74.6%、チカグレロル 60 mg 群 81.3%及びプラセボ群 81.5%であった。

腎機能検査値：血清クレアチニン（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、平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量を来院及び投与群別に、それぞれ表 77及び表 78に示した。

表 77　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

		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）		
カテゴリー	測定時期	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差
絶対値 (μmol/L)	ベースライン	6907	91.1	24.64	6886	90.7	25.11	6929	91.3	26.37
	4 カ月後	5721	90.8	24.69	5963	90.5	25.00	6342	90.6	25.28
	8 カ月後	5301	90.6	24.66	5521	89.8	24.53	6021	90.2	24.37
	12 カ月後	5067	90.3	25.13	5307	89.7	26.14	5830	89.9	26.09
	18 カ月後	4652	90.8	24.78	4905	89.9	25.27	5408	89.9	25.59
	24 カ月後	4037	91.3	25.17	4231	90.4	25.21	4683	90.3	24.95
	30 カ月後	2838	92.6	26.47	3027	91.3	27.23	3287	90.8	24.18
	36 カ月後	1170	93.4	26.23	1315	91.6	25.49	1379	90.7	23.35
	42 カ月後	73	99.2	42.31	80	90.6	23.76	92	90.1	21.70
	治療期間中の最終測定時	6053	92.4	28.08	6240	91.9	28.88	6543	91.6	28.12
	投与終了時	4605	91.5	26.75	4801	91.0	26.25	5190	90.7	26.13
	追跡調査期間	4829	91.0	24.34	4943	91.2	27.25	5139	91.2	27.93
	治療期間中の最低値	6053	82.8	22.49	6240	82.4	22.44	6543	82.2	22.58
	治療期間中の最高値	6053	102.0	32.08	6240	101.4	32.04	6543	101.6	32.32
ベースラインからの絶対変化量	4 カ月後	5649	0.4	12.96	5900	0.2	13.09	6281	-0.2	12.60
	8 カ月後	5240	0.3	13.68	5466	-0.1	13.21	5970	-0.4	12.89
	12 カ月後	5010	0.1	14.66	5254	0.1	14.51	5780	-0.5	16.32

表 77　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

		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）		
カテゴリー	測定時期	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差
(μmol/L)	18 カ月後	4598	0.8	14.70	4855	0.5	14.65	5365	-0.1	16.13
	24 カ月後	3992	1.2	14.65	4187	1.1	15.71	4640	0.2	14.34
	30 カ月後	2805	2.1	17.21	2997	1.7	17.74	3261	0.4	14.83
	36 カ月後	1154	3.6	17.41	1302	2.3	15.94	1362	0.8	14.37
	42 カ月後	71	5.9	37.47	78	6.1	15.16	90	-0.9	15.38
	治療期間中の最終測定時	5977	2.0	17.26	6174	1.5	17.55	6480	0.7	16.59
	投与終了時	4559	1.9	16.60	4756	1.7	16.50	5149	0.6	15.89
	追跡調査期間	4774	0.9	15.35	4894	1.5	18.42	5099	0.8	17.19
	治療期間中の最低値	5977	-7.6	12.42	6174	-8.0	12.38	6480	-8.7	11.94
	治療期間中の最高値	5977	11.6	20.25	6174	11.1	19.67	6480	10.7	21.04

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.16.1 から引用
「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。
ベースラインは治験薬投与開始前の最終値と定義する。
ベースライン後のデータは、追跡調査期間のデータを除いて、すべて治療期間中のデータを示す。追跡調査期間のデータには、治療期間中のデータは含まれない。
投与終了時及び追跡調査期間を除くベースライン以降の評価については、予定していた来院日に最も近い時点（初回投与日から算出）のデータを要約した。

表 78　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 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（299 例）			チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）			プラセボ（297 例）		
カテゴリー	測定時期	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差
絶対値	ベースライン	299	87.3	19.49	299	88.8	26.58	296	87.1	19.37
(μmol/L)	4 カ月後	265	85.8	19.06	276	86.6	24.27	285	85.5	20.74
	8 カ月後	252	86.0	19.46	267	86.6	23.77	274	84.9	19.21
	12 カ月後	245	84.9	19.07	257	85.8	23.64	269	84.8	19.52
	18 カ月後	209	85.7	20.66	236	85.6	25.90	228	84.8	21.81

表 78　経時的な平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

カテゴリー	測定時期	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回（299 例）			ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回（299 例）			プラセボ（297 例）		
		例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差
	24 カ月後	165	84.6	20.76	180	85.8	19.22	165	85.2	22.71
	30 カ月後	108	87.6	19.67	122	89.0	29.37	114	85.8	21.71
	36 カ月後	22	86.3	19.15	20	80.6	18.72	24	89.5	23.20
	投与期間中の最終測定時	274	87.6	20.44	287	89.0	30.45	292	87.4	20.33
	投与終了時	239	87.7	20.65	248	88.9	30.83	254	87.4	20.65
	追跡調査期間	282	86.2	19.55	293	88.3	29.89	288	85.5	21.17
	治療期間中の最低値	274	79.5	18.60	287	80.1	24.88	292	78.6	17.94
	治療期間中の最高値	274	94.4	21.71	287	96.2	32.66	292	93.7	22.29
ベースラインからの絶対変化量 (μmol/L)	4 カ月後	265	-1.0	7.95	276	-1.1	9.63	284	-1.1	9.62
	8 カ月後	252	-0.7	9.31	267	-1.3	9.74	273	-1.9	8.31
	12 カ月後	245	-1.8	9.25	257	-2.1	10.40	268	-1.8	9.20
	18 カ月後	209	-1.8	10.39	236	-2.6	10.32	227	-2.0	11.09
	24 カ月後	165	-2.8	8.64	180	-3.0	9.82	164	-2.5	10.71
	30 カ月後	108	-0.3	10.78	122	-0.1	22.17	114	-2.5	8.93
	36 カ月後	22	-3.8	9.51	20	-4.0	8.34	24	-1.6	10.19
	投与期間中の最終測定時	274	0.5	10.61	287	0.3	12.41	291	0.4	10.41
	投与終了時	239	0.8	10.57	248	0.1	11.69	253	0.6	10.57
	追跡調査期間	282	-1.1	9.95	293	-0.7	12.81	287	-1.5	10.96
	治療期間中の最低値	274	-7.6	8.70	287	-8.6	9.83	291	-8.5	7.83
	治療期間中の最高値	274	7.3	9.81	287	7.5	15.99	291	6.6	10.78

試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.16.1 から引用
「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。
ベースラインは治験薬投与開始前の最終値と定義する。
ベースライン後のデータは、追跡調査期間のデータを除いて、すべて治療期間中のデータを示す。追跡調査期間のデータには、治療期間中のデータは含まれない
投与終了時及び追跡調査期間を除くベースライン以降の評価については、予定していた来院日に最も近い時点（初回投与日から算出）のデータを要約した。

- チカグレロル群では、治療期間を通して、血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められた。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。
- 追跡調査期間における平均血清クレアチニン値及びベースラインからの平均変化量は 3 投与群で同様であった。
- 血清クレアチニン値でみられた所見に対応して、チカグレロル群では、治療期間を通して、eGFR の平均値にわずかな低下が認められた（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.16.2 及び表 11.3.8.6.19.1 参照）。
- 日本人安全性解析対象集団において、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はチカグレロル 90 mg 群 0.8 μmol/L、チカグレロル 60 mg 群 0.1 μmol/L 及びプラセボ群 0.6 μmol/L であり、いずれの投与群でもわずかに増加がみられ、その増加量は 3 投与群で同程度であった。

血清クレアチニンのカテゴリー別データ（PEGASUS 試験）

治療期間中のクレアチニン値の最高値を用いて血清クレアチニン値のベースラインからの最大変化量、また、治療期間中の eGFR 値の最低値を用いて eGFR 値のベースラインからの最大変化量（推定値）の程度別の要約を表 79に示した。

表 79　治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの最大変化量、及び eGFR のベースラインから最低値までの最大変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	プラセボ	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	プラセボ
	90 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 2 回	（6996 例）	90 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 2 回	（297 例）
基準	（6988 例）	（6958 例）		（299 例）	（299 例）	
血清クレアチニン値の最大変化量　（ベースラインから最高値まで）						
例数	6053	6240	6543	274	287	292
低下	1058 (17.5%)	1085 (17.4%)	1159 (17.7%)	45 (16.4%)	61 (21.3%)	66 (22.6%)
クレアチニン増加 0～≤30%	4189 (69.2%)	4382 (70.2%)	4642 (70.9%)	221 (80.7%)	214 (74.6%)	212 (72.6%)
クレアチニン増加 >30%～≤50%	474 (7.8%)	464 (7.4%)	445 (6.8%)	6 (2.2%)	8 (2.8%)	11 (3.8%)
クレアチニン増加 >50%～≤100%	212 (3.5%)	204 (3.3%)	185 (2.8%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
クレアチニン増加 >100%	44 (0.7%)	39 (0.6%)	49 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
データ欠損	76 (1.3%)	66 (1.1%)	63 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
eGFR-MDRD の最大変化量　（ベースラインから最低値まで）)						
例数	6053	6240	6543	274	287	292
増加	1058 (17.5%)	1085 (17.4%)	1159 (17.7%)	225 (82.1%)	246 (85.7%)	244 (83.6%)
eGFR 減少 0～≤30%	4413 (72.9%)	4628 (74.2%)	4847 (74.1%)	49 (17.9%)	40 (13.9%)	47 (16.1%)
eGFR 減少 >30%～≤50%	423 (7.0%)	389 (6.2%)	399 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
eGFR 減少 >50%	83 (1.4%)	72 (1.2%)	75 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
データ欠損	76 (1.3%)	66 (1.1%)	63 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.18.1 及び表 11.3.8.6.18.2 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.18.1 及び表 11.3.8.6.18.2 から引用
「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。
ベースラインは治験薬投与開始前の最終値と定義する。
eGFR-MDRD = 30849 x 血清クレアチニン(μmol/L)$^{-1.154}$ x 年齢$^{-0.203}$ x [1.212（黒人の場合）] x [0.742（女性の場合）].
eGFR: 糸球体ろ過率

- 血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの増加率が 50%又は 100%を超える患者はほとんどなく、その割合は 3 投与群で同程度であった。
- 血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの増加率が 50%又は 100%を超える患者において、腎臓関連の有害事象の報告は 3 投与群で同程度であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.3.3 及び表 11.3.8.6.3.4 参照）。
- eGFR 値のベースラインからの低下率が 50%を超える患者はほとんどなかった。
- 日本人安全性解析対象集団において、血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの増加率が 50%又は 100%を超える患者は稀で、その割合は 3 投与群で同程度であった。eGFR 値のベースラインからの低下率が 50%を超える患者はいなかった。

腎臓関連の有害事象（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いて治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象の概要を投与群別に表 80に示した。

表 80　治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
有害事象のカテゴリー	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回（6988 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回（6958 例）	プラセボ（6996 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回（299 例）	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg 1 日 2 回（299 例）	プラセボ（297 例）
腎臓関連の有害事象 [a] の発現例数（%）[b]	166 (2.4%)	173 (2.5%)	161 (2.3%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
重症度：						
軽度	98 (1.4%)	101 (1.5%)	99 (1.4%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
中等度	62 (0.9%)	71 (1.0%)	53 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重度	14 (0.2%)	15 (0.2%)	15 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	22 (0.3%)	31 (0.4%)	29 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
転帰＝死亡の有害事象	0 (0.0%)	1 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡以外の重篤な有害事象	22 (0.3%)	30 (0.4%)	27 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与中止に至った有害事象	11 (0.2%)	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与中止に至った重篤な有害事象	5 (0.1%)	4 (0.1%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.10.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.10.1 から引用
「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　試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.13.に定義する基本語のいずれかに該当する有害事象を含む。
b　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。 同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

- 腎臓関連の有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 166 例、チカグレロル 60 mg 群 173 例、プラセボ群 161 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 3.3%、3.4%及び 2.9%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.17〔95% CI 0.94～1.46〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.17〔95% CI 0.94～1.45〕）。
- 腎臓関連の重篤な有害事象の 100 患者年当たりの event rate は低く、チカグレロル 90 mg 群 0.16（発現率 0.3%）、チカグレロル 60 mg 群 0.21（発現率 0.4%）、プラセボ群 0.18（発現率 0.4%）と 3 投与群で同程度であった。腎臓関連の重篤な有害事象を基本語別でみた場合も傾向は同様であった。
- 腎臓関連の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。
- 腎臓関連の有害事象による死亡例は、チカグレロル 90 mg 群 0 例、チカグレロル 60 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例であった。
- 投与中止に至った腎臓関連の有害事象の発現例は少なく、チカグレロル 90 mg 群 11 例、チカグレロル 60 mg 群 10 例、プラセボ群 8 例と 3 投与群で同程度であった。
- 腎臓関連の有害事象の発現率は、ベースライン時の腎機能の程度に関わらず、3 投与群で同程度であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.3.2 参照）。
- 腎臓関連の有害事象の発現状況を人口統計学的特性別のサブグループで検討した結果、特に傾向はみられなかった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.10.3 参照）。
- 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は稀であった。腎臓関連の有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 2 例、チカグレロル 60 mg 群 4 例、プラセボ群 3 例であり、3 投与群で同程度であった。腎臓関連の有害事象による死亡例、及び腎臓関連の重篤な有害事象の発現はなかった。腎臓関連の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。腎臓関連の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。

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治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象を基本語別に表 81に示した。

表 81　治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象の基本語別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
腎臓関連の有害事象 [a] の発現例数（%）[b, c]	166 (2.4%)	173 (2.5%)	161 (2.3%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
血中クレアチニン増加	66 (0.9%)	64 (0.9%)	70 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
急性腎不全	38 (0.5%)	35 (0.5%)	27 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎不全	27 (0.4%)	39 (0.6%)	32 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
腎機能障害	22 (0.3%)	29 (0.4%)	16 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
蛋白尿	13 (0.2%)	15 (0.2%)	11 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性腎前性腎不全	2 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高窒素血症	2 (0.0%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎炎	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中尿素増加	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
糸球体濾過率減少	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高クレアチニン血症	1 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿中蛋白陽性	1 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎前性腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿細管間質性腎炎	0 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.3.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.3.1 から引用
「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　試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.13.に定義する基本語のいずれかに該当する有害事象を含む。
b　発現例数（%）は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の基本語の発現率の高い順に示した。
c　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。 同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

- 多く認められた腎臓関連の有害事象は血中クレアチニン増加、急性腎不全、腎不全、腎機能障害及び蛋白尿であり、これらの event rate は 3 投与群で同程度であった。
- 急性腎不全、腎不全、及び腎機能障害の発現例について症例ごとに精査した結果、大部分がベースライン時に末期以外の慢性腎機能障害、高血圧、高脂血症、2 型糖尿病、悪性腫瘍等の既往歴を一つ以上有していた。また、大部分の症例がスピロノラクトン、ヨード造影剤又はガドリニウム、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬等を併用していた。
- 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は稀であり、event rate は 3 投与群で同程度であった。

PEGASUS 試験では、中毒性ネフロパシー、腎不全、急性腎不全、慢性腎不全、腎障害又は血中クレアチニン増加のいずれかにコードされる有害事象が認められた場合、腎臓用の eCRF に関連情報が記載することが義務付けられ、当該情報により腎臓関連の有害事象の発現状況を評価した。その結果、治験責任医師は、上記の有害事象の 90%超について、「通常の臨床検査」の結果から、主にクレアチニン増加に基づき有害事象を特定していたことが確認された。残りの有害事象は「容量過負荷」、「尿量減少」及び「尿毒症の徴候及び症状」等の「臨床症状」により特定されており、これらの発現率は 3 投与群で同程度であった。治験責任医師の評価によると、最も多くみられた原因は全身性低潅流及び併用薬であり、その頻度は投与群間で同程度であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.6.14 参照）。

第Ⅱ相試験

臨床検査値

アジア共同第Ⅱ相試験では、血清クレアチニン値（平均）に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

海外第Ⅱ相試験の統合データにおいて、血清クレアチニン増加の発現率は、チカグレロル投与でクロピドグレル投与に比べて高く、これは PLATO 試験の所見と一致している。

腎臓関連の有害事象

アジア共同第Ⅱ相試験では、腎臓関連の有害事象の発現及び血清クレアチニン値の変化において、チカグレロルの腎機能への影響はないと考えられた。

海外第Ⅱ相試験の統合データにおいて、腎臓関連の有害事象の発現状況は PLATO 試験におけるものと同様であり、臨床検査値における所見と一致するものであった。

非臨床試験及び第Ⅰ相試験

非臨床試験及び臨床第Ⅰ相試験では腎毒性のシグナルは認められなかった。

第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験プログラムには合計 1000 例を超える被験者が参加した。対象は大半が健康被験者で、試験期間は多くが短期間（14 日以下）であった。第Ⅰ相試験プログラムでは腎臓関連の有害事象はほとんど認められず、また、腎臓関連の有害事象、血清クレアチニン値の変化及び尿検査異常にチカグレロルの用量との関連性を示すデータは示されなかった。

非臨床試験

広範な毒性試験及び腎機能に関する安全性薬理試験を含め、複数の動物種における非臨床試験から、チカグレロル投与での腎毒性は認められていない（2.7.4.1.1.3項参照）。

腎機能データの検討の要約

- PLATO 試験において、血清クレアチニン値の変化が認められた患者は、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べて多く、この傾向はすべての来院で認められた。eGFR 算出値の平均低下量は、チカグレロル群でクロピドグレル群に比べて 0.7～1.5 mL/分大きかった。血清クレアチニン値の増加率が 100%を超えた患者の大半では、血清クレアチニン値がそれ以上増加することはなく、投与を継続した。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、血清クレアチニン値の変化が認められた患者はチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて多かった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団の腎機能データは PLATO 試験のものと一致していた。
- PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、腎臓関連の有害事象の発現率は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で高かった。腎臓関連の重篤な有害事象の発現率は両投与群ともに低く同程度であった。両投与群で腎臓関連の有害事象の発現率に差はあったが、腎臓関連の重篤な有害事象及び臨床的に重要な転帰（死亡、透析、腎移植、又は投与中止等）における差にはならなかった。
- PEGASUS 試験において、腎臓関連の有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 166 例、チカグレロル 60 mg 群 173 例、プラセボ群 161 例であり、3 投与群で同程度であった。腎臓関連の重篤な有害事象、腎臓関連の有害事象による投与中止例は少なく、死亡例はほとんどなかった。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は稀であった。腎臓関連の有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 2 例、チカグレロル 60 mg 群 4 例、プラセボ群 3 例であり、3 投与群で同程度であった。腎臓関連の有害事象による死亡例、及び腎臓関連の重篤な有害事象の発現はなかった。腎臓関連の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。
- PEGASUS 試験において、チカグレロル群では、治療期間を通して、血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められたが、追跡調査期間では 3 投与群で同様であった。血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの増加率が 50%又は 100%を超える患者はほとんどなかった。日本人安全性解析対象集団において、いずれの投与群でも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。血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの増加率が 50%又は 100%を超える患者は稀で、その割合は 3 投与群で同程度であった。

結論

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験において、チカグレロル投与の腎臓への影響は小さいが、クロピドグレル投与に比べて一貫して大きいことが示唆された。群間差は小さく、臨床的な影響は軽微と考えられた。血清クレアチニン値増加及び腎臓関連の有害事象の発現はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて多かったが、腎臓関連の重篤な有害事象及び臨床的に重要な転帰（死亡、透析、腎移植、又は投与中止等）における差はなかった。

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は稀であった。

チカグレロル投与により血清クレアチニン値が増加する病態生理学的機序は不明である。腎臓の尿酸トランスポーターに対するチカグレロルの作用により、腎クレアチニンの輸送に影響が生じることが示唆されている（Butler and Teng 2012）。また、アデノシンを介する腎動脈血流への影響により、GFR が変化した可能性もある（Van Giezen et al 2012、Gan et al 2012）。

以上から、チカグレロル投与で認められた血清クレアチニン値の増加が、特定の治療及びチカグレロルの投与中止が必要となる臨床的に重要な転帰に至ることを示唆する十分なエビデンスはない。したがって、急性冠症候群患者及び陳旧性心筋梗塞患者にチカグレロルを投与する場合、標準的な診療以上にクレアチニン値を追跡する必要はない。

2.7.4.2.6.4 高尿酸血症及び痛風

背景

臨床的に、高尿酸血症は血清尿酸値が男性で 6.5 又は 7.0 mg/dL（416.36 µmol/L）超、女性で 6.0 mg/dL（356.88 µmol/L）超として定義されている（Johnson et al 2003）。高尿酸血症は、血清尿酸値が正常の場合より痛風が発現するリスクが高いが、血清尿酸値増加の閾値には幅があり、高尿酸血症であれば必ず痛風が発現するわけではない。痛風発現例で発現中に血清尿酸値が正常であることが多い（Logan et al 1997）。

チカグレロル投与における血清尿酸値増加は、海外第Ⅱ相試験（DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験）で最初に認められた。したがって、PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験、PEGASUS 試験及びアジア共同第Ⅱ相試験では、安全性評価における血液生化学検査項目として血清尿酸値の測定を行った。さらに、健康被験者を対象に、食事、飲水量、活動を制限した条件下で、血清尿酸値及び尿中尿酸排出量に対するチカグレロルの影響を検討する第 I 相試験 D5130C00050 を実施した。

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

血清尿酸値の平均変化量

PLATO 試験において、チカグレロル群では、無作為割付け後の血清尿酸値のベースライン値からの平均変化量は 36（来院 2）～42 µmol/L（来院 3）で、ベースライン値に比べて平均約 15%の増加率であった。クロピドグレル群では、ベースライン値からの血清尿酸値の平均変化量は 10（来院 2）～15 µmol/L（来院 6）で、ベースライン値に比べて平均約 7.5%の増加率であった。両投与群ともに、平均血清尿酸値の増加は、治療期間中の時間の経過により増大することはなく、安定していた。チカグレロル群では投与中止後に平均血清尿酸値は減少したが、クロピドグレル群では減少しなかった。

チカグレロル群の約 20%及びクロピドグレルの約 13%の患者に、1 回以上の来院で、ベースラインの正常尿酸値から高尿酸血症の臨床的に問題となる閾値（男性>7.0 mg/dL（>416.36 µmol/L）、女性>6.0 mg/dL（>356.88 µmol/L））への増加が認められた。上記の高尿酸血症の臨床的に問題となる閾値を超えかつ尿酸に関連する有害事象が発現した患者の割合は、チカグレロル群で 2.5%（1296 例中 33 例）とクロピドグレル群の 2.2%（852 例中 19 例）に比べて高かった。有害事象の大半は非重篤で軽度又は中等度であった。重篤な有害事象が 2 件（痛風性関節炎及び腎結石症）報告されたが、消失した。

治療期間中 50%以上の期間で利尿薬（ATC コード「C03」で定義され、キサンチン誘導体及び大半の「その他」の low ceiling 利尿薬を除いたもの）を併用していた場合、両投与群で同様に血清尿酸値が増加した（チカグレロル群 11～23%〔正常値範囲から高値範囲への変化〕、クロピドグレル群 11～20%）。

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、無作為割付け後の血清尿酸値のベースライン値からの平均変化量は、チカグレロル群では 31（来院 7）～51 µmol/L（来院 2）、クロピドグレル群では 10（来院 9）～17 µmol/L（来院 2）であった（試験 D5130C00027 の治験

総括報告書　表 47 参照）。両投与群ともに、平均血清尿酸値の増加は、治療期間中の時間の経過により増大することはなく、安定していた。チカグレロル群では投与中止後に平均血清尿酸値は減少したが、クロピドグレル群では減少せず、追跡期間の来院時における平均血清尿酸値は両投与群で同程度であった。

尿酸に関連する可能性がある有害事象

尿酸に関連する有害事象として、単独の MedDRA 器官別大分類又は SMQ ですべての関連する用語を網羅できるものがないため、尿酸過剰に関連する可能性のある特異的又は非特異的用語（痛風に対する関節腫脹等）を代謝および栄養障害、腎および尿路障害、筋骨格系および結合組織障害、及び臨床検査の器官別大分類からまとめた。

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において、治療期間中にみられた尿酸に関連する可能性がある有害事象の概要を表 82に示した。

表 82　治療期間中の尿酸に関連する可能性がある有害事象の概要（PLATO 試験：全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：全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	
患者数[a]（%）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象	195 (2.1)	164 (1.8)	26 (7.4)	18 (5.3)
軽度	128 (1.4)	100 (1.1)	25 (7.2)	16 (4.7)
中等度	71 (0.8)	62 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)
重度	3 (0.0)	7 (0.1)	0	0
重篤な有害事象	9 (0.1)	11 (0.1)	0	1 (0.3)
死亡以外	9 (0.1)	11 (0.1)	0	1 (0.3)
投与中止に至った有害事象	2 (0.0)	0	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.3.1.4 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.3.1.1 から引用
「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　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに集計されている場合がある。

PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、尿酸に関連する有害事象の発現例は、チカグレロル群で 195 例（2.1%）とクロピドグレル群の 164 例（1.8%）に比べて数値的に多かった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においては、尿酸に関連する有害事象の発現例は、チカグレロル群で 26 例（7.4%）とクロピドグレル群の 18 例（5.3%）で同様であった。

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において、治療期間中にみられた尿酸に関連する可能性のある有害事象を、尿酸関連の器官別大分類下の基本語別に表 83に要約した。

表 83　治療期間中の尿酸に関連する可能性がある関連の有害事象の基本語別要約（PLATO 試験：全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：全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	
MedDRA 基本語 [a]	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象発現例数（%）	195 (2.1)	164 (1.8)	26 (7.4)	18 (5.3)
高尿酸血症	42 (0.5)	19 (0.2)	12 (3.4)	5 (1.5)
血中尿酸増加	18 (0.2)	12 (0.1)	5 (1.4)	5 (1.5)
痛風	59 (0.6)	58 (0.6)	5 (1.4)	4 (1.2)
尿中血陽性	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)
尿管結石	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.6)	1 (0.3)
関節腫脹	17 (0.2)	18 (0.2)	0	1 (0.3)
尿路結石	21 (0.2)	24 (0.3)	0	0
腎結石症	16 (0.2)	23 (0.3)	0	0
痛風性関節炎	15 (0.2)	6 (0.1)	0	0
単関節炎	3 (0.0)	0	0	0
ポダグラ	3 (0.0)	3 (0.0)	0	0
高尿酸尿症	1 (0.0)	0	0	0
関節滲出液	0	2 (0.0)	0	0
血中尿酸異常	0	1 (0.0)	0	0
膀胱結石	0	1 (0.0)	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.3.1.9 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.3.2.1 から引用
「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　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。
PLATO 試験は MedDRA ver.11.1、アジア共同第Ⅲ相試験は MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、痛風及びポダグラの発現は両投与群で同様であった。全体として、尿酸に関連する有害事象の発現の差は、臨床症状ではなく臨床所見である高尿酸血症（基本語）における差に起因していた。大半の有害事象は軽度から中等度であった。チカグレロル群で尿酸に関連する重篤な有害事象が 9 例に発現し、うち 2 例では痛風と関連する重篤な有害事象（それぞれ痛風発作及び痛風の悪化）が認められ、ともに消失した。尿酸に関連する重篤な有害事象で中止に至ったものはなかった。治療期間中 50%以上の期間で利尿薬を併用していた場合、痛風の発現リスクがチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて高くなることはなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、尿酸に関連する有害事象の発現の差は、臨床症状ではなく臨床所見である高尿酸血症（基本語）における差に起因していた。大半の有害事象は軽度であった。クロピドグレル群で尿酸に関連する重篤な有害事象が 1 例に発現した。両投与群ともに、尿酸に関連する有害事象で中止に至ったものはなかった。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、痛風がチカグレロル投与群 5 例、クロピドグレル投与群 4 例に認められた。尿酸腎症の報告はなかった。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

血清尿酸値の平均変化量（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験の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平均血清尿酸値及びベースラインからの平均変化量を来院及び投与群別にそれぞれ表 84及び表 85示した。

表 84　経時的な平均血清尿酸値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

		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）		
		例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差
絶対値 (μmol/L)	ベースライン	6901	360.4	92.57	6882	358.3	89.48	6925	358.6	89.99
	治療期間中の最終値	4729	373.3	96.58	4925	369.3	95.89	5292	356.5	92.04
	投与終了時	4572	373.2	96.44	4766	368.7	95.02	5164	356.4	91.98
	追跡調査期間	4823	352.8	89.97	4937	353.1	88.22	5136	355.1	91.31
	治療期間中の最大値	4729	375.1	97.33	4925	371.1	96.15	5292	357.8	92.41
ベースラインからの絶対変化量	治療期間中の最終値	4657	16.1	76.75	4857	13.8	75.27	5229	-0.4	69.49
	投与終了時	4524	15.8	76.75	4718	13.9	75.01	5120	-0.1	69.59
	追跡調査期間	4764	-6.4	75.66	4884	-3.1	72.39	5094	-1.9	72.71
	治療期間中の最大値	4657	17.7	76.71	4857	15.4	75.08	5229	0.8	69.32
ベースラインからの変化率 (%)	治療期間中の最終値	4657	6.3	21.84	4857	5.6	21.67	5229	1.5	19.87
	投与終了時	4524	6.2	21.65	4718	5.6	21.67	5120	1.5	19.94
	追跡調査期間	4764	0.2	20.37	4884	1.0	20.93	5094	1.2	20.37
	治療期間中の最大値	4657	6.8	22.04	4857	6.1	21.88	5229	1.8	19.96

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.7.11 から引用
「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。
ベースラインは治験薬投与開始前の最終値と定義する。
ベースライン後のデータは、追跡調査期間のデータを除いて、すべて治療期間中のデータを示す。追跡調査期間のデータには、治療期間中のデータは含まれない。

表 85　経時的な平均血清尿酸値及びベースラインからの平均変化量（PEGASUS 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（299 例）			チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）			プラセボ（297 例）		
		例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差
絶対値 (μmol/L)	ベースライン	299	343.9	81.47	299	348.5	81.69	296	347.0	84.75
	治療期間中の最終値	240	359.7	87.27	250	365.5	80.88	256	351.2	79.96
	投与終了時	239	359.8	87.44	248	365.7	80.96	254	350.9	80.11
	追跡調査期間	282	336.7	79.45	293	347.3	73.92	288	348.7	87.67
	治療期間中の最大値	240	359.7	87.27	250	365.7	80.86	256	351.9	80.43
ベースラインからの絶対変化量	治療期間中の最終値	240	16.1	68.29	250	14.0	58.81	255	5.3	55.12
	投与終了時	239	16.8	67.59	248	14.1	59.01	253	5.1	55.29
	追跡調査期間	282	-4.7	67.64	293	-1.3	55.57	287	1.9	67.31
	治療期間中の最大値	240	16.1	68.29	250	14.1	58.95	255	5.9	55.43
ベースラインからの変化率 (%)	治療期間中の最終値	240	6.2	19.17	250	5.8	17.48	255	3.1	15.97
	投与終了時	239	6.4	19.06	248	5.9	17.53	253	3.1	16.01
	追跡調査期間	282	0.8	22.33	293	1.5	16.61	287	2.3	19.56
	治療期間中の最大値	240	6.2	19.17	250	5.9	17.53	255	3.3	16.01

試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.7.11 から引用
「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。
ベースラインは治験薬投与開始前の最終値と定義する。
ベースライン後のデータは、追跡調査期間のデータを除いて、すべて治療期間中のデータを示す。追跡調査期間のデータには、治療期間中のデータは含まれない。

- 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%、チカグレロル 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。基準値上限を超える血清尿酸値増加がみられた患者の割合は、チカグレロル 90 mg 群 9.1%、チカグレロル 60 mg 群 8.8%に対して、プラセボ群では 5.5%であった。血清尿酸値の増加は可逆的であり、追跡調査期間における平均値は、いずれの投与群もベースラインより低かった。
- 有害事象として報告された高尿酸血症の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.42（59 例）、チカグレロル 60 mg 群 0.35（51 例）であり、プラセボ群 0.19（30 例）に比べて高かった。血中尿酸増加の event rate は、チカグレロル 90 mg 群 0.10（14 例）、チカグレロル 60 mg 群 0.11（16 例）、プラセボ群 0.08（13 例）と 3 投与群で同程度であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.4.1.1 参照）。

- 日本人安全性解析対象集団において、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%、チカグレロル 60 mg 群 5.8%、プラセボ群 3.1%であった。有害事象として報告された高尿酸血症の 100 患者年当たりの event rate は、チカグレロル 90 mg 群 2.88（17 例）、チカグレロル 60 mg 群 1.27（8 例）で、プラセボ群 0.64（4 例）に比べて高かった（試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.4.1.1 参照）。このうち、痛風を発現した患者はチカグレロル 90 mg 群 5 例、チカグレロル 60 mg 群 3 例、プラセボ群 0 例で、重症度は治験責任医師によりすべて軽度と判断された。血中尿酸増加はチカグレロル 60 mg 群で 1 例報告されたのみであった（event rate：0.16）

痛風又は尿酸に関連する有害事象（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いて、治療期間中にみられた痛風又は尿酸に関連する有害事象の概要を表 86に示した。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において、治療期間中にみられた痛風又は尿酸に関連する有害事象を基本語別に表 87に要約した。

- 痛風又は痛風性関節炎の有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 115 例、チカグレロル 60 mg 群 101 例、プラセボ群 74 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 2.3%、2.0%及び 1.5%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.77〔95% CI 1.32～2.37〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.48〔95% CI 1.10～2.00〕）。尿酸腎症の報告例はなかった。
- 痛風の有害事象で重篤なもの又は投与中止に至ったものの発現率は低く、3 投与群で同程度であった。
- 痛風及び痛風性関節炎の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。これらの有害事象で重度なものの発現件数は 3 投与群で同程度であった。
- 痛風又は尿酸に関連する有害事象による死亡例はなかった。
- 治療期間中に痛風又は痛風性関節炎を発現した患者のうち、チカグレロル 90 mg 群の 43 例、チカグレロル 60 mg 群の 35 例、及びプラセボ群の 29 例はベースライン時に痛風の既往歴があった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.7.3.1 参照）。また、痛風又は痛風性関節炎の有害事象発現例の 80%超では、ベースライン時に尿酸値の増加がみられた（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.7.1.1 参照）。
- 痛風と痛風性関節炎の有害事象の発現状況を人口統計学的特性別のサブグループで検討した結果、特に傾向はみられなかった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.7.8.3 参照）。
- 日本人安全性解析対象集団において、痛風又は痛風性関節炎の有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 5 例、チカグレロル 60 mg 群 3 例、プラセボ群 0 例であった。痛風又は痛風性関節炎の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はなかった。痛風又は痛風性関節炎の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。

表 86　治療期間中に認められた痛風又は尿酸に関連する有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
有害事象のカテゴリー	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）	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）
有害事象[a]の発現例数（%）[b]	115 (1.6%)	101 (1.5%)	74 (1.1%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
重症度:						
軽度	64 (0.9%)	55 (0.8%)	44 (0.6%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
中等度	52 (0.7%)	49 (0.7%)	29 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重度	2 (0.0%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	3 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
転帰＝死亡の有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡以外の重篤な有害事象	3 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与中止に至った有害事象	3 (0.0%)	1 (0.0%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.7.8.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.7.8.1 から引用
「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　3 つの基本語（痛風、痛風性関節炎、尿酸腎症）のいずれかに該当する有害事象を含む。
b　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

表 87　治療期間中に認められた痛風又は尿酸に関連する有害事象の基本語別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
基本語	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）	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）
有害事象[a]の発現例数（%）[b, c]	115 (1.6%)	101 (1.5%)	74 (1.1%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
痛風	99 (1.4%)	97 (1.4%)	70 (1.0%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
痛風性関節炎	16 (0.2%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.7.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.7.1 から引用
「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　3 つの基本語（痛風、痛風性関節炎、尿酸腎症）のいずれかに該当する有害事象を含む。尿酸腎症の報告例はなかった。
b　発現例数（%）は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の基本語の発現率の高い順に示した。
c　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

アジア共同第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験では、チカグレロル投与群の尿酸の平均値にベースラインから若干の増加が認められた評価時点があったが、尿酸に関連する有害事象は認められなかった。

海外第Ⅱ相試験統合データ

海外第Ⅱ相 4 試験（DISPERSE 試験、DISPERSE2 試験、OFFSET 試験、及び RESPOND 試験）の統合データにおいて、尿酸に関連する有害事象の発現例は全体として少なかったが、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与及び 180 mg 1 日 2 回投与での発現率はクロピドグレル 1 日 1 回投与に比べて数値的に高く（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与 1.2%、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与 1.9%、クロピドグレル 1 日 1 回投与 0.2%）、チカグレロルの用量との関連性は否定できなかった。チカグレロル 50 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 1 回投与では尿酸に関連する有害事象は認められなかった。

第Ⅰ相試験

DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験でチカグレロル投与中に血清尿酸値増加が認められたことから、健康男性被験者 24 例を対象に、食事を制御した条件下で、血清尿酸値及び尿中尿酸排出量に対するチカグレロルの影響を検討する二重盲検プラセボ対照無作為化 2 期クロスオーバー試験 D5130C00050 を実施した。

血清尿酸値をプラセボ投与時の値で調整した場合、投与 1 日目と 5 日目との血清尿酸値の差は、投与後 0～4 時間及び 12 時間の時点で統計学的に有意であった（$p<0.05$）。チカグレロル投与時の平均血清尿酸値は、投与 1 日目では投与後 8～24 時間に、投与 5 日目では投与前（0 時間）～投与後 48 時間において、プラセボ投与時と比較して有意（$P < 0.05$）に高値であった。投与 1 日目の投与後 8 時間の平均血清尿酸値は、プラセボ投与時（5.459 mg/dL）に比べてチカグレロル投与時（5.653 mg/dL）でわずかに（3.6%）高く、その後、最終投与後 36 時間（投与 5 日目の投与後 48 時間）まで、プラセボ投与時に比べてチカグレロル投与時で 8～9%高い状態が持続した。血清尿酸値は最終投与後 60 時間にはベースライン値まで回復した。

尿酸の腎クリアランスは、投与 6 日目の蓄尿期間 12～24 時間及び 0～24 時間ともに、チカグレロル投与時の方がプラセボ投与時に比べて統計学的に有意に高かった（$p<0.05$）。投与 6 日目の 12～24 時間では、尿酸の腎クリアランスはプラセボ投与時（6.71 mL/分）に比べてチカグレロル投与時（7.98 mL/分）で平均 19%高かった。

以上、試験 D5130C00050 において、健康男性被験者における平均血清尿酸値の増加は 10%未満であり、その程度は臨床的に問題となる高尿酸血症を生じるものではなかった。チカグレロルの最終投与後 60 時間以内に血清尿酸値はベースライン値に回復した。

要約

- 血清尿酸値増加は、チカグレロルの臨床開発プログラムのすべての開発相で報告された。
- アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、血清尿酸値がチカグレロル群及びクロピドグレル群ともに増加し、ベースラインからの平均増加量はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて大きかった。チカグレロル群では投与中止後に平均血清尿酸値は減少したが、クロピドグレル群では減少せず、追跡期間の来院時における平均血清尿酸値は両投与群で同程度であった。治療期間中にみられた尿酸に関連する有害事象の発現率は、チカグレロル群 7.4%（349 例中 26 例）とクロピドグレル群 5.3%（340 例中 18 例）で同程度であった。

- PLATO 試験では、血清尿酸値がチカグレロル群及びクロピドグレル群ともに増加した。血清尿酸値のベースラインからの平均増加率は、チカグレロル群約 15%、クロピドグレル群約 7.5%であった。チカグレロル群では投与中止後に平均血清尿酸値は減少したが、クロピドグレル群では減少しなかった。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験でも同様の傾向が認められ、チカグレロル群では平均血清尿酸値が一貫して 5～10%増加したが、第Ⅰ相試験ではチカグレロルの最終投与後に回復した。
- PLATO 試験では、チカグレロル群 1296 例及びクロピドグレル群 852 例の血清尿酸値が臨床的に問題となる閾値（>6～7 mg/dL）を超えた。治療期間中にみられた尿酸に関連する有害事象の発現率は、チカグレロル群 2.5%（1296 例中 33 例）とクロピドグレル群 2.2%（852 例中 19 例）で同程度であった。したがって、チカグレロル投与で血清尿酸値増加が発現する可能性があるが、尿酸増加によって尿酸に関連する有害事象が増加することはほとんどない。第Ⅱ相試験及び第Ⅰ相試験では、尿酸に関連する有害事象の発現はまれであった。
- 治療期間中 50%を超える期間で利尿薬を併用していた場合、痛風の発現リスクがチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて高くなることはなかった。
- 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において、痛風又は痛風性関節炎の有害事象の発現率は、チカグレロル群の方がプラセボ群に比べて高かった。尿酸腎症の報告例はなかった。痛風又は尿酸に関連する有害事象で重篤なもの又は投与中止に至ったものの発現率は低く、死亡例はなかった。プラセボ群に比べてチカグレロル 90 mg 群及び 60 mg 群で血清尿酸値の増加がみられたが、いずれの増加も一過性であった。血清尿酸値のベースラインからの変化率は、全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団で大きな違いはなかった。

結論

血清尿酸値増加は、痛風又は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又は予測因子となる臨床検査所見ではない（Logan et al 1997）。PLATO 試験では、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比較的低く（2.1%）、痛風関連事象の発現（痛風 0.6%、痛風性関節炎 0.2%、ポダグラ<0.1%）はさらに少数であった。また、血清尿酸値を増加することが知られている利尿薬の併用例においても、尿酸に関連する有害事象の発現リスクは高くならなかった。全体として、尿酸に関連する有害事象の発現の差は、臨床症状ではなく臨床所見である高尿酸血症（基本語）における差に起因していた。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、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比較的低く（7.4%）、痛風関連事象の発現（痛風 1.4%、痛風性関節炎 0 例、ポダグラ 0 例）はさらに少数であった。PEGASUS 試験において、全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団において、痛風又は痛風性関節炎の有害事象の発現率は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。以上、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ため、チカグレロル投与において血清尿酸値を定期的に検査する必要はない。

2.7.4.2.6.5 肝機能

背景

肝臓の安全性に関係する非臨床データ及び臨床データを精査して、チカグレロル投与に伴う薬剤誘発性肝損傷の徴候について詳細に検討した。

チカグレロルの臨床開発プログラムで肝機能についてチカグレロルに安全性の懸念は認められていなかったことから、PEGASUS 試験では肝酵素及びビリルビンの評価はベースラインと治験薬投与終了時にのみ行った。また、ベースラインで重度の肝障害を有する患者は、血液凝固因子不足により出血リスクが高くなる可能性を考慮して、PEGASUS 試験では除外した。ただし、中等度の肝障害を有する患者は組入れ可とした。

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験において、肝障害の既往を有した患者の割合は両投与群ともに少なかった（チカグレロル群 1.4%、クロピドグレル群 1.6%）。ベースライン時の肝障害の内訳は両投与群で類似しており、主なものは、脂肪肝、肝炎、及び肝障害であった。ベースライン時の ALT、AST、ALP、及び総ビリルビンの軽度の増加は両投与群で同程度の例数に認められた。アジア共同第Ⅲ相試験において、肝障害の既往を有した患者の割合は PLATO 試験に比べて高かったが、両投与群で同様であった（チカグレロル群 11%、クロピドグレル群 10%）（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 11.1.9.1 参照）。日本人安全性解析対象集団では、ベースライン時の肝機能検査値の軽度の増加が両投与群ともに少数で認められた（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 11.3.8.1.6.2 参照）。

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、治療期間中にみられた肝臓関連の有害事象の概要をカテゴリー別に表 88に示した。

表 88　治療期間中の肝臓関連の有害事象の概要（PLATO 試験：全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：全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	
患者数[a]（%）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象	156 (1.7)	159 (1.7)	21 (6.0)	25 (7.4)
軽度	109 (1.2)	100 (1.1)	18 (5.2)	22 (6.5)
中等度	40 (0.4)	47 (0.5)	5 (1.4)	3 (0.9)
重度	8 (0.1)	13 (0.1)	0	0
重篤な有害事象	13 (0.1)	16 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
死亡以外	12 (0.1)	13 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
死亡	1 (0.0)	3 (0.0)	0	0
投与中止に至った有害事象	7 (0.1)	4 (0.0)	3 (0.9)	4 (1.2)
重篤な有害事象	4 (0.0)	2 (0.0)	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.5.1.5 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.5.1.1 から引用
「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　同一患者が複数のカテゴリーに集計されている場合がある。

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対象集団において、肝臓関連の有害事象、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率は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。ベースライン時の肝障害は、いずれの投与群でも治療期間中の肝臓関連の有害事象発現の予測因子ではなかった。

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において、治療期間中にみられた肝臓関連の有害事象を基本語別に表 89に示した。

表 89　肝臓関連の有害事象の基本語要約（PLATO 試験：全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：全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	
MedDRA 基本語[a]	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
有害事象発現例数（%）	156 (1.7)	159 (1.7)	21 (6.0)	25 (7.4)
肝機能異常	1 (0.0)	9 (0.1)	10 (2.9)	9 (2.6)
脂肪肝	17 (0.2)	12 (0.1)	4 (1.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)
肝機能検査異常	15 (0.2)	9 (0.1)	2 (0.6)	2 (0.6)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.3)	6 (1.8)
肝障害	8 (0.1)	12 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	16 (0.2)	9 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝嚢胞	3 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.3)	0
低アルブミン血症	1 (0.0)	4 (0.0)	1 (0.3)	0
肝損傷	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.0)	0	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (0.2)	19 (0.2)	0	1 (0.3)
アルコール性肝疾患	0	0	0	1 (0.3)
Ｃ型肝炎	0	0	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (0.2)	18 (0.2)	0	0
肝酵素上昇	20 (0.2)	21 (0.2)	0	0
肝腫大	13 (0.1)	12 (0.1)	0	0
高ビリルビン血症	7 (0.1)	4 (0.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.0)	4 (0.0)	0	0
血中ビリルビン増加	4 (0.0)	1 (0.0)	0	0
肝酵素異常	3 (0.0)	1 (0.0)	0	0
肝不全	2 (0.0)	5 (0.1)	0	0
肝病変	2 (0.0)	1 (0.0)	0	0
肝細胞損傷	2 (0.0)	0)	0	0
黄疸	2 (0.0)	2 (0.0)	0	0
腹水	1 (0.0)	3 (0.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.0)	0	0	0

表 89　肝臓関連の有害事象の基本語要約（PLATO 試験：全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：全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	
MedDRA 基本語 [a]	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（9235 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（9186 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
慢性肝炎	1 (0.0)	3 (0.0)	0	0
肝臓血管腫	1 (0.0)	3 (0.0)	0	0
肝腺腫	1 (0.0)	0	0	0
肝石灰化	1 (0.0)	0	0	0
転移性肝癌	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
肝硬変	1 (0.0)	0	0	0
肝新生物	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
肝臓痛	1 (0.0)	3 (0.0)	0	0
中毒性肝炎	1 (0.0)	0	0	0
肝脾腫大	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
黄疸眼	1 (0.0)	0	0	0
黄色皮膚	1 (0.0)	0	0	0
食道静脈瘤	0	2 (0.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.0)	0	0
肝細胞融解性肝炎	0	1 (0.0)	0	0
肝萎縮	0	1 (0.0)	0	0
肝臓うっ血	0	1 (0.0)	0	0
肝炎	0	1 (0.0)	0	0
急性肝炎	0	1 (0.0)	0	0
虚血性肝炎	0	1 (0.0)	0	0
食道静脈瘤出血	0	1 (0.0)	0	0
門脈圧亢進症	0	1 (0.0)	0	0
尿中ウロビリン陽性	0	1 (0.0)	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.5.1.9 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.5.2.1 から引用
a　同一患者が複数のカテゴリーに集計されている場合がある。
PLATO 試験は MedDRA ver.11.1、アジア共同第Ⅲ相試験は MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

PLATO 試験において、各投与群で発現率が高かった有害事象は、ALT 増加（チカグレロル群 23 例〔0.2%〕及びクロピドグレル群 19 例〔0.2%〕）、AST 増加（チカグレロル群 23 例〔0.2%〕及びクロピドグレル群 18 例〔0.2%〕）及び肝酵素上昇（チカグレロル群 20 例〔0.2%〕及びクロピドグレル群 21 例（〔0.2%〕）であった。

肝臓関連の重篤な有害事象発現率は両投与群で同程度であった（チカグレロル群 13 例〔0.1%〕、クロピドグレル群 16 例〔0.2%〕）。

肝臓関連の有害事象による治験薬投与中止例は 11 例であった（チカグレロル群 7 例〔0.1%〕及びクロピドグレル群 4 例〔0.0%〕）。このうち、チカグレロル群 4 例及びクロピドグレル群 2 例の有害事象は重篤と判断された。肝臓関連の有害事象による中止例は、複数の重篤な併存疾患により病態が悪化しており、併存疾患の大部分は治験参加に至った急性冠症候群であった。

治療期間中の肝臓関連の重篤な有害事象によりチカグレロル群 1 例及びクロピドグレル群 3 例が死亡した。チカグレロル群 1 例の死亡は転移性肝癌、クロピドグレル群 3 例の死亡は、肝新生物、転移性肝癌、及び肝不全によるものであった。治験担当医師によりこれら死亡は治験薬と関連なしと判断された。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、各投与群で発現率が高かった有害事象は肝機能異常であった（チカグレロル群 2.9%、クロピドグレル群 2.6%）。肝臓関連の重篤な有害事象の発現例は両投与群ともに 1 例（0.3%）であった。肝臓関連の有害事象による治験薬投与中止例はチカグレロル群 3 例（0.9%）及びクロピドグレル群 4 例（1.2%）であり、重篤と判断されたものはなかった。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、肝臓関連の有害事象による死亡は認められなかった。

PLATO 試験では、肝機能検査（ALT、AST、ALP、及び総ビリルビン）をベースライン（来院 1）、1 カ月（来院 2）、3 カ月（来院 3）、6 カ月（来院 4）、12 カ月（来院 5）及び追跡調査時（来院 6）に実施した。PLATO 試験については、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日以前に無作為割り付けされ安全性のための臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）を治験期間中継続して受けた患者から構成される、臨床検査値の安全性解析対象集団について、結果を評価した。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対象集団において、ALT、AST、ビリルビン、及び ALP の絶対値及びベースラインからの変化はチカグレロル群及びクロピドグレル群で経時的に概して同様であった。

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対象集団における、治療期間中の肝機能検査値異常の発現率を表 90に示した。

表 90　肝機能検査値異常の発現例数及び割合（PLATO 試験：臨床検査値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		アジア共同第Ⅲ相試験	
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（5610 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（5582 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
特性	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
異常	219 (3.9)	210 (3.8)	18 (5.2)	11 (3.2)
ALT 又は AST				
基準値上限の 3 倍以上	171 (3.0)	169 (3.0)	17 (4.9)	11 (3.2)
基準値上限の 5 倍以上	57 (1.0)	67 (1.2)	9 (2.6)	7 (2.1)
基準値上限の 10 倍以上	14 (0.2)	12 (0.2)	7 (2.0)	5 (1.5)
基準値上限の 20 倍以上	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (1.7)	4 (1.2)
基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン	25 (0.4)	10 (0.2)	5 (1.4)	1 (0.3)
基準値上限の 2 倍以上の ALP	42 (0.7)	43 (0.8)	6 (1.7)	2 (0.6)
Hy's Law に該当する可能性	2 (0.0)	1 (0.0)	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.5.1.25 から引用

試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.5.3 から引用
Hy's Law に該当する可能性は、治療期間中に基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST、基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンが認められ、胆管閉塞がない（ALP が基準値上限の 2 倍未満）場合と定義した。
ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

PLATO 試験の臨床検査値の安全性解析対象集団において、チカグレロル群 219 例（3.9%）及びクロピドグレル群 210 例（3.8%）が少なくとも 1 つの肝機能検査値異常を示した。臨床検査項目全体で、肝機能検査値異常の割合は両投与群で概して同程度であった。なお、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える患者の割合は、チカグレロル群（0.4%）でクロピドグレル群（0.2%）に比べて数値的に高かった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、少なくとも 1 つの肝機能検査値異常を示した患者数は、チカグレロル群で 18 例（5.2%）、クロピドグレル群で 11 例（3.2%）であった。肝機能検査値異常の発現は、クロピドグレル群に比べてチカグレロル群で数値的に多かったが、全体として肝機能検査値異常の発現例数は少なかった。いずれの投与群でも、Hy's Law に該当する可能性がある患者はなかった。

表 91に、肝機能検査値異常の発現について肝障害の種類別に要約した。

肝障害の種類として以下の定義（ULN：基準値上限）を用いた（Abboud and Kaplowitz 2007）。

- 肝細胞障害：ALT ≥3xULN 及び(ALT/ULN)/(ALP/ULN) ≥5
- 混合型肝障害：ALT ≥3xULN 及び ALP≥2xULN かつ(ALT/ULN)/(ALP/ULN) >2～ <5xULN
- 胆汁うっ滞性肝障害：ALP≥2xULN 及び(ALT/ULN)/(ALP/ULN) ≤2

表 91　肝機能検査値異常の肝障害の種類別要約（PLATO 試験：臨床検査値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		アジア共同第Ⅲ相試験	
肝障害の種類	肝機能検査値異常	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（5610 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（5582 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（349 例）	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回（340 例）
全体	有害事象発現例数（%）	80 (1.4)	85 (1.5)	6 (1.7)	2 (0.6)
肝細胞	肝細胞障害発現例（%）	39 (0.7)	43 (0.8)	5 (1.4)	1 (0.3)
	＋ 基準値上限の 10 倍を超える ALT 又は AST	8 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.3)	0
	＋ 基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
	＋ 基準値上限の 5 倍を超える ALP	0	0	0	0
混合型	混合型肝障害発現例（%）	4 (0.1)	5 (0.1)	0	0
	＋ 基準値上限の 10 倍を超える ALT 又は AST	0	2 (0.0)	0	0
	＋ 基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン	0	0	0	0
	＋ 基準値上限の 5 倍を超える ALP	2 (0.0)	0	0	0
胆汁うっ滞性	胆汁うっ滞性肝障害発現例（%）	42 (0.7)	42 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
	＋ 基準値上限の 10 倍を超える ALT 又は AST	1 (0.0)	3 (0.1)	0	0
	＋ 基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン	0	1 (0.0)	0	0
	＋ 基準値上限の 5 倍を超える ALP	6 (0.1)	0	0	0

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.7.5.1.23 から引用
試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.7.5.4 から引用
「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。
注： 肝障害の種類（肝細胞、混合型及び胆汁うっ滞性）の定義は Abboud and Kaplowitz 2007 より引用した。
ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

PLATO 試験において発現率が高い種類の肝障害は、胆汁うっ滞性肝障害及び肝細胞障害であった。投与群で比較した場合、肝細胞障害、混合型肝障害、胆汁うっ滞性肝障害の発現率は同程度であった。チカグレロル群 8 例及びクロピドグレル群 13 例において、試験期間中のいずれかの時点で Hy's Law の肝酵素基準（ALT 又は AST 値 >3xULN、総ビリルビン値 >2xULN、かつ ALP <2xULN）を満たす異常値が認められた。治療期間中に Hy's Law の基準を満たす肝酵素異常値を発現した症例数はチカグレロル群 2 例（<0.1%）及びクロピドグレル群 1 例（<0.1%）であったが、いずれも薬剤誘発性肝障害であるとは考えられなかった。チカグレロル群の 2 例は、初回投与後 10～20 分以内に発現し、薬剤誘発性肝障害の可能性が低いことを裏付ける他の理由（低潅流、急性胆嚢炎）があった。

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、肝機能検査値異常の発現例数は少なく、種類としては肝細胞障害が多かった（チカグレロル群 5 例、クロピドグレル群 1 例）が、薬剤誘発性肝障害では逆の傾向がみられた（チカグレロル群 1 例、クロピドグレル群 6 例）。全体として、チカグレロル投与による肝障害に関する懸念は示唆されていない。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（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いて、治療期間中にみられた肝臓関連の有害事象の概要を表 92に示した。

表 92　治療期間中に認められた肝臓関連の有害事象の概要（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
有害事象のカテゴリー	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）	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）
肝臓関連の有害事象[a]の発現例数（%）[b]	29 (0.4%)	41 (0.6%)	29 (0.4%)	3 (1.0%)	8 (2.7%)	7 (2.4%)
重症度：						
軽度	23 (0.3%)	36 (0.5%)	22 (0.3%)	3 (1.0%)	8 (2.7%)	6 (2.0%)
中等度	5 (0.1%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
重度	2 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	2 (0.0%)	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
転帰＝死亡の有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡以外の重篤な有害事象	2 (0.0%)	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
治験薬投与中止に至った重篤な有害事象	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.8.10.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.8.10.1 から引用
「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　試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.13 に定義する基本語のいずれかに該当する有害事象を含む。
b　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

- 肝臓関連の重篤な有害事象、及び投与中止に至った肝臓関連の有害事象の発現例はそれぞれ 6 例及び 3 例と少なく、3 投与群で同程度であった。
- 肝臓関連の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と判断された。
- 肝臓関連の有害事象による死亡例は、チカグレロル群 0 例、プラセボ群 1 例であった。
- 日本人安全性解析対象集団において、肝臓関連の重篤な有害事象がチカグレロル 60 mg 群の 1 例で発現した。肝臓関連の有害事象の重症度は、プラセボ群の 1 例（中等度）を除いて治験責任医師によりすべて軽度と判断された。

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において、治療期間中にみられた肝臓関連の有害事象を基本語別に表 93に要約した。

表 93　治療期間中に認められた肝臓関連の有害事象の基本語別要約（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	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）	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）
肝臓関連の有害事象 [a] の発現例数（%）[b, c]	29 (0.4%)	41 (0.6%)	29 (0.4%)	3 (1.0%)	8 (2.7%)	7 (2.4%)
脂肪肝	16 (0.2%)	22 (0.3%)	15 (0.2%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)
肝障害	7 (0.1%)	5 (0.1%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

全安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.8.3.1 から引用
日本人安全性解析対象集団：試験 D5132C00001 の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.8.3.1 から引用
「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。
チカグレロル 90 mg 群で 0.1%以上の頻度の基本語を掲載した。
a　試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.8.13 に定義する基本語のいずれかに該当する有害事象を含む。
b　発現例数（%）は、全安全性解析対象集団におけるチカグレロル 90 mg 群の基本語の発現率の高い順に示した。
c　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。
MedDRA ver.17.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

- 肝臓関連の有害事象（既定の基本語グループによる）の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 29 例、チカグレロル 60 mg 群 41 例、プラセボ群 29 例であり、36 カ月時点の KM%はそれぞれ 0.5%、0.9%及び 0.6%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.13〔95% CI 0.68～1.90〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.54〔95% CI 0.96～2.48〕）。
- 多く認められた肝臓関連の有害事象は脂肪肝及び肝障害であった。肝障害の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 7 例、チカグレロル 60 mg 群 5 例であり、プラセボ群の 1 例に比べて数値的に多かった。チカグレロル 90 mg 群の肝障害 1 件は重篤であった。肝障害を発現した全例が、肝疾患、ウイルス感染、又はスタチン等の併用薬の使用を含め、事象発現の原因と考えられる因子を有していた。また、ベースライン時に肝機能検査値が高かった症例もあった。
- 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。チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群の各 2 例で薬剤誘発性肝障害が報告されたが、これらの発現例はいずれも、薬剤誘発性肝障害を生じると考えられているスタチンを含め、複数の併用薬を使用していた。
- 肝臓関連の有害事象の発現状況を人口統計学的特性別のサブグループで検討した結果、特に傾向はみられなかった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.8.10.4 参照）。
- 日本人安全性解析対象集団において、肝臓関連の有害事象（既定の基本語グループによる）の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 3 例、チカグレロル 60 mg 群 8 例、プラセボ群 7 例で、投与群間で同程度であった。脂肪肝及び肝障害の発現率は、投与群間で同程度であった。

ベースライン時の肝障害

- ベースライン時の肝障害の頻度と種類は投与群間で同程度であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.8.1 参照）。
- ベースライン時において肝トランスアミナーゼ上昇又はビリルビン増加を合併する患者の割合も投与群間で同程度であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.8.2 参照）。
- ベースライン時に肝機能検査値が中等度又は重度に増加していた患者は 165 例であり、このサブグループにおける有害事象の発現率は 3 投与群で同程度（チカグレロル 90 mg 群 83.7%、チカグレロル 60 mg 群 69.1%及びプラセボ群 78.7%）であった。
- ベースライン時に肝機能検査値が中等度又は重度に増加していた患者サブグループにおいて、肝臓関連の有害事象の発現例はほとんどなかった（チカグレロル 90 mg 群 1 例、チカグレロル 60 mg 群 2 例、プラセボ群 4 例）。
- ベースライン時に肝機能検査値が中等度又は重度に増加していた患者 165 例のうち 5 例（チカグレロル 90 mg 群 2 例、チカグレロル 60 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）で TIMI の定義による Major bleeding が発現したが、この患者サブグループで出血リスクが高くなることはないと考えられた。

第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験において、肝臓関連の有害事象の発現はなく、肝機能検査値（平均）に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

海外第Ⅱ相試験の統合データにおいて、チカグレロル投与及びクロピドグレル投与のいずれにおいても肝臓関連の有害事象はほとんどなかった。肝臓関連の有害事象の発現にチカグレロルの用量との関連性は認められなかった。全体として、肝臓関連の有害事象の発現率は、チカグレロル投与とクロピドグレル投与で同程度であった。

第 I 相試験

健康被験者 28 例を対象にチカグレロル反復投与の安全性及び忍容性を検討した初期第 I 相試験 SC-532-5239 において、試験期間中に臨床的に重要なトランスアミナーゼ増加が 2 例に認められ、1 例（ALT 266 IU/L 及び AST 141 IU/L）は試験を中止し、他の 1 例（ALT 110 IU/L 及び AST 64 IU/L）についてはその他の重要な有害事象として報告された。いずれも、トランスアミナーゼ値は基準値範囲内に回復した。

試験 D5130C00016 において、軽度肝障害者でチカグレロルの薬物動態に対するわずかな影響が認められた（軽度肝障害者では、健康被験者に比べてチカグレロルの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 12%及び 23%高かった）が、血小板凝集阻害効果は 2 群間で同様であった。軽度肝障害者（Child-Pugh 分類グレード A）におけるチカグレロルの忍容性は、健康被験者に比べても良好であった。いずれの投与群でも有害事象は認められなかった。また、チカグレロル投与後に、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

試験 D5130C00054（中国で実施した薬物動態試験）で肝機能異常として中止に至った有害事象が 2 件あったが、ALT 及び／又は AST の軽度増加であり、アルカリホスファターゼ又は総ビリルビンの増加は伴っていなかった。

日本人被験者を含む第 I 相試験では、肝臓関連の有害事象の発現はなく、肝機能検査値（平均）に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

中等度及び重度の肝障害者を対象とした試験は実施していない。

非臨床試験

チカグレロルの非臨床がん原性試験では、最高用量（180 mg/kg/日）のチカグレロルを投与した雌ラットで肝腫瘍のわずかな増加がみられたが、これは遺伝毒性的な機序によるものではなく、軽度の酵素誘導及びこれと関連する小葉中心性肝細胞肥大及び肝臓重量増加といった高用量チカグレロル投与に対する適応性反応に関連する変化と考えられ、ヒトにおいてはこのような変化は認められなかった。

要約

- 全体として、チカグレロルの臨床開発プログラムで得られたデータから、肝機能についてチカグレロルに安全性の懸念は認められなかった。
- PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の結果、肝機能に関連したチカグレロルの安全性プロファイルはクロピドグレルと同様であることが確認された。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、肝臓関連の有害事象、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率は低く、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。ALT、AST、総ビリルビン、及び ALP の絶対値及びベースラインからの変化は、チカグレロル群及びクロピドグレル群で経時的に概して同様であり、肝機能検査異常値の発現率は両投与群で大きく異ならなかった。
- 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において、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。

- アジア共同第Ⅱ相試験において、肝臓関連の有害事象の発現はなかった。海外第Ⅱ相試験の統合データにおいて、肝臓関連の有害事象の発現率は全体として低く、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。
- 軽度肝障害者（Child-Pugh 分類グレード A）におけるチカグレロル 90 mg の体内動態、薬力学的作用及び忍容性を健康被験者と比較した第 I 相試験 D5130C00016 では、軽度肝障害患者でチカグレロル及び代謝物である AR-C124910X の体内動態にわずかな影響が認められたが、血小板凝集阻害効果に変化はなかった。軽度肝障害者においてチカグレロルの忍容性は良好であった。その他の第 I 相試験で、チカグレロル投与で肝機能検査に異常値が認められたのはまれであった。
- チカグレロルの非臨床がん原性試験では、最高用量（180 mg/kg/日）のチカグレロルを投与した雌ラットで肝腫瘍のわずかな増加がみられたが、これは遺伝毒性的な機序によるものではなく、軽度の酵素誘導及びこれと関連する小葉中心性肝細胞肥大及び肝臓重量増加といった高用量チカグレロル投与に対する適応性反応に関連する変化と考えられ、ヒトにおいてはこのような変化は認められなかった。
- 臨床開発プログラムにおいて、チカグレロルに薬剤誘発性肝毒性は認められなかった。

結論

チカグレロルの臨床開発プログラムで、チカグレロル投与例に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、肝機能検査異常値の発現率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。PLATO 試験において急性冠症候群発生直後に認められたトランスアミナーゼ増加は、試験の対象疾患で起こる急性心筋損傷に対する肝酵素の反応である可能性が高い。心筋損傷が発現した場合、通常、8～12 時間以内に AST 値が基準値上限を超え、36 時間までにピークに達し（基準値上限の 2~10 倍）、その後、3～4 日以内に基準値範囲内に減少することが報告されている（Sobel and Shell 1972）。PLATO 試験におけるデータはこの報告と一致しており、最初の急性冠症候群発生時に AST 増加が認められ、その後、治療期間中にベースラインに戻った。PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験におけるチカグレロル投与時の肝臓関連の有害事象の発現状況からは、治療期間中に薬剤誘発性肝障害が生じるというエビデンスはない。軽度肝障害者を対象とした第 I 相試験の結果から、これらの患者へのチカグレロル投与での用量調整は不要であることが確認された。重度の肝障害者については検討していない。チカグレロル投与に際して肝機能を定期的に検査する必要はない。

2.7.4.2.6.6 新生物

背景

2.7.4.2.2.2項及び2.7.4.2.3.2.2項に示すように、PEGASUS 試験の「治療期間中及び治療期間後」[1]の有害事象及び死亡において、新生物の発現率に投与群間で数値的な差がみられた。本項では、この差に寄与した可能性がある複数の因子について評価する。特に、腫瘍が特定の部位に偏って発生していないか検討するため、悪性腫瘍の部位を評価する。

[1] 本項には、「治療期間中」及び「治療期間中及び治療期間後」の両解析から得た悪性腫瘍データを示す。
治療期間中： 投与開始日から最終投与日の 7 日後まで。7 日間以下の投与中断は「治療期間中」とみなす。
治療期間後：最終投与後 8 日目以降

また、ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴がある患者、及び悪性腫瘍が報告される前又は悪性腫瘍の有害事象による死亡前に出血の有害事象がみられた患者では、特別な処置が必要である可能性が高く、当該処置の一環で過去に診断されていない悪性腫瘍が検出される可能性があることから、悪性腫瘍の発現状況におけるこれらの影響を探索する。

チカグレロルの開発プログラムから得られた追加臨床データ及び非臨床データ、海外市販後データ並びに他の抗血小板薬のデータも評価する。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験は、悪性腫瘍を検討するデザインではなかったため、出血等の悪性腫瘍を示唆する症状がない患者については、特に悪性腫瘍に関する検査を行わなかった。チカグレロルの非臨床データ及び臨床データは、悪性腫瘍を「注目すべき有害事象」として取り扱うことを勧告するものではなかった。

悪性腫瘍に分類される有害事象の概要

PEGASUS 試験における主要な安全性解析は、「治療期間中」の有害事象を対象とした。本解析では、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）」の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1 参照）。「治療期間中及び治療期間後」の有害事象を解析したところ、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）」の有害事象の発現率は、他群に比べチカグレロル 90 mg 群で高かったが、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群では同程度であった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.4.1.2 参照）。

非良性の新生物を具体的に検討するため、SMQ の「悪性および詳細不明の腫瘍」を用いて関連する基本語を特定した。本 SMQ に該当する有害事象を、本項では「悪性腫瘍の有害事象」と記載する。

悪性腫瘍の有害事象の発現例は「治療期間中」で 787 例、「治療期間中及び治療期間後」で 1039 例であった。悪性腫瘍の有害事象の発現率は、いずれの投与群でも経時的に一定の割合で増加していることが KM 曲線で示されている。「治療期間後」の事象を解析に含めると、ノイズ源となったり、シグナルが希釈される可能性があるため、有害事象の解析では、通常、「治療期間中」の解析が最も適切であると考えられる。ただし、悪性腫瘍は潜伏期間が長いことから、「治療期間中及び治療期間後」の解析結果についても本項に示す。「治療期間中」に報告された事象件数は、投与群間で同程度であった。「治療期間中及び治療期間後」に報告された事象件数は、他群に比べチカグレロル 90 mg 群で高かったが、チカグレロル 60 mg 群とプラセボ群で同程度であった。チカグレロル 90 mg 群及びプラセボ群の曲線が早期に分離していることが KM 曲線で示されている。

1.　ベースライン時における悪性腫瘍の既往歴

「特定の既往歴」における悪性腫瘍の既往歴、又は「一般既往歴」における SMQ の「悪性および詳細不明の腫瘍」に該当する事象のベースライン時の既往歴は、計 1347 例に認められた（チカグレロル 90 mg 群 482 例、チカグレロル 60 mg 群 442 例、プラセボ群 423 例）。

ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴を有する患者はチカグレロル群でわずかに多かったが、「治療期間中及び治療期間後」の解析結果への影響はほとんどなかった。悪性腫瘍発現までの期間の解析において、ベースライン時の悪性腫瘍の既往歴で補正した場合の HR（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S7 参照）は補正しない場合（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S6 参照）と同程度であった。

ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴があった 1347 例中、「治療期間中及び治療期間後」に悪性腫瘍の有害事象が認められた患者は、チカグレロル 90 mg 群 81 例、チカグレロル 60 mg 群 75 例及びプラセボ群 56 例であり、36 カ月時点の KM%はチカグレロル 90 mg 群 17.4%、チカグレロル 60 mg 群 18.2%及びプラセボ群 15.6%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.26〔95% CI 0.90～1.77〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.28〔95% CI 0.90～1.81〕）（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　図 2.7.4.S7 参照）。

ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴がなかった 19595 例中、「治療期間中及び治療期間後」に悪性腫瘍の有害事象が認められた患者は、チカグレロル 90 mg 群 295 例、チカグレロル 60 mg 群 260 例及びプラセボ群 272 例であり、36 カ月時点の KM%はチカグレロル 90 mg 群 5.0%、チカグレロル 60 mg 群 4.2%及びプラセボ群 4.5%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.10〔95% CI 0.93～1.29〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 0.96〔95% CI 0.81～1.14〕）（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　図 2.7.4.S8 参照）。

ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴があった患者では悪性腫瘍の有害事象発現に群間差がみられたが、ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴がなかった患者（全症例の大多数を占める）では、悪性腫瘍の有害事象発現件数に群間差はなかった。

2.　悪性腫瘍の部位

「治療期間中及び治療期間後」の SMQ の「悪性および詳細不明の腫瘍」に該当する新生物の有害事象について、多く認められた 5 つの高位グループ語を表 94に示す。プラセボ群に比べてチカグレロルの両群で多くみられた有害事象は、高位グループ語の「悪性および詳細不明の消化管新生物」及び「悪性および詳細不明の腎尿路系新生物」であった。高位グループ語の「悪性および詳細不明の皮膚新生物」及び「悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物」の有害事象は、チカグレロル 60 mg 群で他の投与群に比べて発現率が低かった。高位グループ語の「悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物」の有害事象の発現率は、3 投与群で同程度であった。全般的に、投与群間で、又は新生物の発生部位に一貫した傾向はみられなかった。

日本人安全性解析対象集団においても、全般的に、投与群間で、又は新生物の発生部位に一貫した傾向はみられず、全安全性解析対象集団の場合と比べて大きな違いはなかった。

表 94　SMQ の「悪性および詳細不明の腫瘍」に該当する悪性腫瘍の有害事象の高位グループ語別要約（治療期間中及び治療期間後）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
高位グループ語	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)	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)
悪性腫瘍発現例	376 (5.4%)	335 (4.8%)	328 (4.7%)	18 (6.0%)	17 (5.7%)	15 (5.1%)
悪性および詳細不明の消化管新生物	84 (1.2%)	76 (1.1%)	69 (1.0%)	8 (2.7%)	11 (3.7%)	9 (3.0%)
悪性および詳細不明の皮膚新生物	75 (1.1%)	64 (0.9%)	77 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物	52 (0.7%)	50 (0.7%)	49 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物	63 (0.9%)	36 (0.5%)	40 (0.6%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
悪性および詳細不明の腎尿路系新生物	40 (0.6%)	44 (0.6%)	30 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)

第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S8 から引用
患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。
悪性腫瘍は SMQ の「悪性および詳細不明の腫瘍」に該当する事象と定義した。
投与開始日以降、最終来院日又は治験中止日までに発現した有害事象を含む。
全安全性解析対象集団で多くみられた 5 つの高位グループ語を示す。
SMQ：MedDRA 標準検索式

3.　　悪性腫瘍の有害事象報告前にみられた出血の有害事象

出血の有害事象の発現後に実施した検査で新生物が検出される場合があり、検出バイアスとなる可能性がある。報告された悪性腫瘍の有害事象は 1039 件であった。うち、206 件（チカグレロル 90 mg 群 86 件、チカグレロル 60 mg 群 81 件、プラセボ群 39 件）は、TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding に分類された出血（すなわち、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding）の後に発現している（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性 表 2.7.4.S14 参照）。

検査を要する可能性がある出血の影響を評価するため、治療期間中に TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding 又はより重症度が高い出血が先行していない悪性腫瘍の有害事象の発現件数について解析を行った。TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding 又はより重症度が高い出血が先行していない悪性腫瘍の有害事象の発現は 3 投与群で同程度であり、チカグレロル 90 mg 群 290 例、チカグレロル 60 mg 群 254 例、プラセボ群 289 例であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.09〔95% CI 0.92～1.28〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 0.94〔95% CI 0.79～1.11〕）。「治療期間中及び治療期間後」の解析結果と比べて群間差が小さいことから、認められた差に検出バイアスが寄与していると考えられる。出血の有害事象が先行していない悪性腫瘍について、器官別の解析を行ったところ、上記の結果と同様の傾向であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 海外 CTD　2.7.4 臨床的安全性 表 2.7.4.S14、表 2.7.4.S16 及び図 2.7.4.S16 参照）。

<u>死亡</u>

PEGASUS 試験において、すべての死亡は CEC により中央判定された。死亡は、主な死因に基づき心血管性の死亡又は非心血管性の死亡に分類し、さらに悪性腫瘍等の原因により細分した。中央判定された悪性腫瘍による死亡、及び治験責任医師により報告された悪性腫瘍の有害事象による死亡を表 95に示す。

全般的に、治験責任医師により報告された悪性腫瘍による死亡件数と CEC により中央判定された悪性腫瘍による死亡件数はよく一致しており、CEC の中央判定で悪性腫瘍による死亡とされた 193 件のうち、治験責任医師により報告された悪性腫瘍の有害事象による死亡は 179 件であった（表 95）。

表 95　中央判定された「悪性および詳細不明の腫瘍」（SMQ）の悪性腫瘍による死亡、及び治験責任医師により報告された悪性腫瘍の有害事象による死亡（治療期間中及び治療期間後）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
	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	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
中央判定された悪性腫瘍による死亡	77	63	53	4	2	2
治験責任医師により報告された「悪性および詳細不明の腫瘍」（SMQ）の悪性腫瘍による死亡	69	60	50	4	2	1
中央判定されかつ治験責任医師により報告された悪性腫瘍による死亡	68	58	49	4	2	1
悪性腫瘍による死亡と中央判定されたが治験責任医師により報告されなかったもの	9	5	4	0	0	1
治験責任医師により悪性腫瘍による死亡と報告されたが中央判定されなかったもの	1	2	1	0	0	0

第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S12 から引用
投与開始日以降、最終来院日又は治験中止日までに発現した有害事象を含む。
SMQ：MedDRA 標準検索式

中央判定により、「治療期間中」の非心血管性の死亡で悪性腫瘍に分類されたものは少なく、発現例数はチカグレロル 90 mg 群 5 例、チカグレロル 60 mg 群 10 例及びプラセボ群 7 例であり、チカグレロル群でリスクが増加することはなかった（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　図 2.7.4.S11 参照）。

治験責任医師により報告された有害事象の集計で最も適切な解析は「治療期間中」の解析であるが、悪性腫瘍による死亡については投与中止後にも発現し得るため、「治療期間中及び治療期間後」の解析の方がより適切と考えられる。中央判定により悪性腫瘍に分類された「治療期間中及び治療期間後」の非心血管性の死亡例は、チカグレロル 90 mg 群 77 例、チカグレロル 60 mg 群 63 例及びプラセボ群 53 例であり、36 カ月時点の KM%はチカグレロル 90 mg 群 1.2%、チカグレロル 60 mg 群 1.0%及びプラセボ群 0.9%であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.45〔95% CI 1.02～2.06〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.19〔95% CI 0.82～1.71〕（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD　2.7.4 臨床的安全性 2.7.4　図 2.7.4.S3 及び図 2.7.4.S1 参照）。

日本人安全性解析対象集団において、中央判定により悪性腫瘍に分類された「治療期間中及び治療期間後」の非心血管性の死亡例は、チカグレロル 90 mg 群 4 例、チカグレロル 60 mg 群 2 例、及びプラセボ群 2 例であった。

1.　　ベースライン時における悪性腫瘍の既往歴

ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴があり、中央判定により、「治療期間中及び治療期間後」の非心血管性の死亡で悪性腫瘍に分類された患者は 30 例（チカグレロル 90 mg 群 12 例、チカグレロル 60 mg 群 15 例、プラセボ群 3 例）であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性 表 2.7.4.S9 参照）。死亡例は少なく、臨床評価に基づくと、チカグレロル群の約半数で、ベースライン時に、死亡に至った悪性腫瘍とは異なる器官で悪性腫瘍の既往がみられた（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S21 参照）。

ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴がなかった患者では、中央判定により、非心血管性の死亡で悪性腫瘍に分類された患者は 163 例（チカグレロル 90 mg 群 65 例、チカグレロル 60 mg 群 48 例、プラセボ群 50 例）であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.31〔95% CI 0.91～1.89〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 0.97〔95% CI 0.65～1.43〕）（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性 図 2.7.4.S6 参照）。チカグレロルの 2 用量群で結果が異なっていることから、チカグレロルとの因果関係はないと考えられる。

2.　　悪性腫瘍の部位

中央判定により非心血管性の死亡で悪性腫瘍に分類されたものについて、多くみられた部位を 5 つの高位グループ語で表 96に示す。中央判定により悪性腫瘍に分類された非血管性の死亡 193 件中、半数以上が高位グループ語の「悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物」（チカグレロル 90 mg 群 26 件、チカグレロル 60 mg 群 10 件、プラセボ群 18 件）及び「悪性および詳細不明の消化管新生物」（チカグレロル 90 mg 群 20 件、チカグレロル 60 mg 群 17 件、プラセボ群 17 件）に該当した。中央判定された死亡で、他の高位グループ語及び器官別大分類の「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）」の基本語に該当するものはほとんどなく、一定の傾向はみられなかった（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性 表 2.7.4.S5 参照）。様々な高位グループ語の間で発現率に一貫性がなく、報告が多かった 2 つの高位グループ語では、チカグレロル 60 mg 群とプラセボ群で発現率が同程度であったことから、チカグレロルとの因果関係はないと考えられる。

日本人安全性解析対象集団において、中央判定により悪性腫瘍に分類された非心血管性の死亡 8 件中、5 件が高位グループ語の「悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物」（チカグ

レロル 90 mg 群 3 件）又は「悪性および詳細不明の消化管新生物」（チカグレロル 60 mg 群 1 件、プラセボ群 1 件）に該当した。

表 96　中央判定により非心血管性の死亡で悪性腫瘍に分類されたもの（治療期間中及び治療期間後）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団）

	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
高位グループ語	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	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
中央判定された非心血管性の悪性腫瘍による死亡	**77**	**63**	**53**	**4**	**2**	**2**
悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物	26	10	18	3	0	0
悪性および詳細不明の消化管新生物	20	17	17	0	1	1
悪性および詳細不明の肝胆道系新生物	3	6	1	0	0	0
他に分類されない悪性および詳細不明の神経系新生物 NEC	2	6	2	0	0	0
悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物	3	3	1	0	0	0

第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S5 から引用
投与開始日以降、最終来院日又は治験中止日までに発現した有害事象を含む。
全安全性解析対象集団で多くみられた 5 つの高位グループ語を示す。

3. 中央判定による悪性腫瘍による死亡前にみられた出血の有害事象

中央判定により、非心血管性の死亡で悪性腫瘍に分類されたものは 193 件であった。うち、48 件（チカグレロル 90 mg 群 20 件、チカグレロル 60 mg 群 19 件、プラセボ群 9 件）は TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding 又はより重症度の高い出血の後に発現していた。残りの 145 件では先行する出血の発現は報告されておらず、発現件数はチカグレロル 90 mg 群で 57 件、チカグレロル 60 mg 群とプラセボ群ではともに 44 件であった（チカグレロル 90 mg 群：HR 1.42〔95% CI 0.96～2.10〕、チカグレロル 60 mg 群：HR 1.07〔95% CI 0.71～1.63〕）。中央判定により悪性腫瘍に分類された死亡全体の解析結果に比べて、チカグレロル群とプラセボ群の差が小さかったことから、バイアスが介入している可能性がある。同一器官で先行する出血の発現がなかった場合の悪性腫瘍の解析を行ったところ、悪性腫瘍と同じ器官で発現した出血はほとんどなく、これ以上の解釈は困難である（第 5 部 5.3.5.3.1 項　海外 CTD 2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.S13、表 2.7.4.S15、図 2.7.4.S15 参照）。

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験からチカグレロルに関する他の重要な臨床データが得られているが、新生物又は悪性腫瘍に関連する死亡リスクの増加は示されていない。チカグレロル群 115 例及びクロピドグレル群 121 例で投与期間中に発現した悪性新生物が報告されている（Wallentin et al 2009）。中央判定により、悪性腫瘍が原因として分類された死亡の発現件数はチカグレロル群 15 件、クロピドグレル群 17 件と同程度であった（Varenhorst et al 2014）。

アジア共同第Ⅲ相試験から、新生物又は悪性腫瘍に関連する死亡リスクの増加は示されていない。「治療期間中及び治療期間後」にチカグレロル群 8 例（2.1%）及びクロピドグレル群 17 例（4.5%）で悪性新生物が報告されている（試験 D5130C00027 の治験総括報告書　表 11.3.3.4.6 参照）。このうち、治療期間中及び治療期間後に死亡に至った有害事象として報告されたものはなかった（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.6 参照）。日本人安全性解析対象集団では、治療期間中及び治療期間後にチカグレロル群 7 例（2.0%）及びクロピドグレル群 14 例（4.1%）で悪性新生物が報告されている（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 11.3.3.4.6 参照）。

チカグレロルの海外の市販後の医薬品安全性監視活動からは、新生物に関する安全性の懸念はみられていない（2.7.4.6項参照）。

非臨床試験

In vitro（復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験）及び *in vivo*（ラット骨髄小核試験）遺伝毒性試験において、チカグレロルは遺伝毒性リスクを示さなかった。マウス又は雄ラットによる試験において、チカグレロルのがん原性を示すエビデンスはみられなかった。また、雌ラット試験でも、ヒトにおいて意味のあるがん原性リスクを示唆する所見は認められなかった。本試験では高用量の雌において、ホルモンバランスの持続的な変化により乳腺腫瘍の減少及び子宮癌の発現増加がみられたが、これはヒトの治療用量において意味のある機序によるものではなかった（Brott et al 2014）。高用量の雌で肝臓の良性腫瘍の増加がみられたが、これはチカグレロルの高用量投与による肝臓への代謝負荷に対する肝臓の反応によるものであると考えられた。60 mg/kg/日（ヒトでの最大治療用量の 8 倍）でも腫瘍の発現率に変化はなかった。さらに、ラット 6 カ月間及びマーモセット 12 カ月間反復投与毒性試験においては、腫瘍発現率の増加はなく、また、がん原性に関して懸念となるようなその他の変化（過形成等）もみられなかった。

癌モデルマウスでチカグレロルによる腫瘍転移予防効果及び生存期間延長が報告されている（Gebremeskel et al 2015）。これらの研究結果は、循環血中血小板の枯渇又は血小板活性化の薬

理学的阻害（$P2Y_{12}$ 阻害剤プラスグレル、アデノシン取込み阻害剤ジピリダモール等）により、*in vitro* で腫瘍細胞増殖が抑制され、癌モデルマウスで血中循環腫瘍細胞の転移能が抑制されることを示した報告と一致している（Buckley et al 2012、Bastida et al 1985、Wang et al 2013）。

総合的に、非臨床データに基づき、チカグレロルによるヒトでのがん原性のリスクはないと結論づけられる。

他の抗血小板薬における報告

TRITON TIMI-38 試験（TRITON 試験）では、プラスグレルにおいてクロピドグレルに比べ新生物の発現率が高かった（Wiviott et al 2007）。この件は、プラスグレルの米国における承認審査過程で徹底的に評価検討された（FDA 2009、Unger 2009）。

TRITON 試験の審査と併せて、FDA はクロピドグレルの大規模試験である CAPRIE 試験、CREDO 試験、CURE 試験及び CHARISMA 試験の評価も実施し、悪性腫瘍に対するクラスエフェクトについて検討した。その結果、新生物とクロピドグレルの因果関係はないと考えられるとの結論に至った。

以降の試験には、新たな非良性新生物の発現率はプラスグレル群とクロピドグレル群で差はないことが示された TRILOGY 試験（Roe et al 2012）、並びに癌に関連する死亡件数がクロピドグレル又はプラスグレル継続投与群においてプラセボ群に比べ高かった DAPT 試験（Mauri et al 2014）がある。

これらのクロピドグレル及びプラスグレルの試験を精査したところ、全体及び腫瘍部位別にみた場合のいずれにおいても、悪性腫瘍の発現率に一定の傾向はみられなかったが、出血の報告の増加と新生物の報告の増加の間に明らかな関連性が認められた。

出版されている報告からは限られたデータしか得られていないが、CAPRIE 試験、CHARISMA 試験、CREDO 試験及び TRILOGY 試験のデータを精査したところ、主要な出血エンドポイントの発現において対照薬との間に有意差はみられず、新生物の発現件数も投与群間で差はなかった（CAPRIE Steering Committee 1996、Bhatt et al 2006、Steinhubl et al 2002、Roe et al 2012）。PLATO 試験でも同様の結果であった。一方、CURE 試験、TRITON 試験及び DAPT 試験のデータによると、実薬群では対照薬群に比べて、主要な出血エンドポイントの報告が増加し、新生物の報告件数も両群で差が認められた（The Cure Investigators 2001、Wiviott et al 2007、Mauri et al 2014）。

PEGASUS 試験と同様に、出血の増加と新生物の報告件数の増加の間に明らかな関連性がみられ、検出バイアスによるものである可能性がある。抗血小板薬では出血の発現率が増加することから、検出バイアスは現実的に起こり得る。気道、消化管、腎尿路等の出血を含む症状がみられた患者は検査を受ける可能性が高く、その結果、出血がなければ検出されなかったであろう新生物が診断される可能性がある。

結論

PEGASUS 試験の結果及び関連する他の重要なデータからは、以下の通りチカグレロルと新生物又は悪性腫瘍の関連性は示唆されていない。

- PEGASUS 試験では、「治療期間中」及び「治療期間中及び治療期間後」の両解析において、悪性腫瘍の有害事象の発現率にチカグレロル 60 mg 群とプラセボ群間で差はなかった。

- PEGASUS 試験において、「治療期間中」の悪性腫瘍の有害事象でチカグレロル 90 mg 群とプラセボ群の間で差はなかった。仮に、チカグレロル 90 mg 投与と悪性腫瘍発現の間に関連性があるとすれば、悪性腫瘍の報告件数は「治療期間中及び治療期間後」に比べて「治療期間中」で多くなることが考えられるが、結果はその逆であった。

- PEGASUS 試験で認められた「治療期間中及び治療期間後」の悪性腫瘍の有害事象及び中央判定された悪性腫瘍による死亡の数値的な群間差について、以下の所見が得られている。

    - 悪性腫瘍の有害事象及び中央判定された悪性腫瘍による死亡のいずれについても、チカグレロルの用量及び新生物の部位に関して傾向はみられなかった。

    - ベースライン時に悪性腫瘍の既往歴がない患者において、悪性腫瘍の有害事象及び中央判定された悪性腫瘍による死亡のリスクが、プラセボ群に比べチカグレロル 60 mg 群で高くなることはなかった。

    - 悪性腫瘍の有害事象又は悪性腫瘍による死亡の報告前に出血がみられた患者で解析を行ったところ、悪性腫瘍の検出において、また死亡の原因の分類で悪性腫瘍にバイアスがかかった可能性が示唆された。

- PLATO 試験では、チカグレロルによる新生物のリスク増加は示唆されていない。中央判定により、悪性腫瘍が原因として分類された死亡は投与群間で同程度であった。

- アジア共同第Ⅲ相試験から、チカグレロル投与における新生物又は悪性腫瘍に関連する死亡リスクの増加は示されていない。

- 海外の市販後の医薬品安全性監視活動からは、新生物に関する懸念はみられなかった。

- 非臨床試験において、チカグレロルは遺伝毒性リスクを示さず、ヒトでの腫瘍を促進する作用を示唆するデータもなかった。一方、公表データにて、癌モデルマウスでチカグレロルによる腫瘍転移予防効果及び生存期間延長が示されている。

- 他の抗血小板薬のデータを精査したところ、出血と悪性腫瘍の報告増加の間に関連性がみられたことから、抗血小板薬の試験では、検出バイアスにより悪性腫瘍の報告が増加している可能性が考えられる。

2.7.4.2.6.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別の有害事象については、2.7.4.2.6項の「注目すべき有害事象」で項目別に記載した。

2.7.4.2.7 個別有害事象の文章による説明

2.7.4.2.6項の「注目すべき有害事象」又は各治験総括報告書を参照。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

現時点で入手可能なデータから、チカグレロル投与と血液学的検査値の変化との関連性はないと考えられる。

2.7.4.3.1.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

侵襲的治療を必要とする急性冠症候群患者、また、抗血小板療法を受けている急性冠症候群患者を対象とした試験では、出血の発現は予想されるものであり、ヘモグロビンが減少して血液製剤の注入に至る場合がある。

PLATO 試験では、ベースライン測定後の各来院で、チカグレロル群の約 5%に、ヘモグロビンのベースラインの正常値から AstraZeneca extended reference range の下限（男性 115 g/L、女性 105 g/L）を下回る低値への減少が認められた。同様のヘモグロビン減少は、クロピドグレル群の約 4%に認められた。全体として、各来院でのヘモグロビンのベースラインからの平均減少量は、いずれの投与群でも小さく（1～3 g/L）、最大の変化量は来院 1 から来院 2 での減少でみられた（チカグレロル群 2.8 g/L 減少、クロピドグレル群 3.3 g/L 減少）。出血については、2.7.4.2.1項に詳細に考察した。

PLATO 試験では、いずれの投与群でも、来院 1 から来院 2 への変化として、白血球及び好中球の平均値がわずかに減少したが、来院 2 以降は安定していた。また、両投与群ともに、各来院にわたり、これら平均値は基準値範囲内を推移していた。白血球でみられたこの変化は、2 投与群で同様に認められ、また、AstraZeneca extended reference range の白血球の下限（3x10E9/L）を下回った患者はチカグレロル群 6 例（0.1%）、クロピドグレル群 9 例（0.2%）と非常に少なかったことから、治験薬に関連した変化ではなく、急性冠症候群患者における急性期の反応でその後正常に戻るものと考えられた。

血小板については、ベースラインの正常値から低値への変化が、チカグレロル群の 0.1%、クロピドグレル群の 0.4%に認められたが、治験期間中、比較的安定していた。

血液学的検査値について、臨床的に重要な変化が認められた患者の割合は非常に少なく、投与群間で明らかな差は認められなかった。各患者での変化についても、来院 2 から来院 6 までに投与群間で明らかな差は認められなかった。

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、両投与群ともに、ヘモグロビンの平均値でベースラインから投与終了時まで臨床的に問題となる変化はみられなかった。両投与群ともに、来院 2 で白血球の平均値にベースラインからの減少がみられたが、以降は大きく変化することなく、急性冠症候群でみられる生理的変動と考えられた。その他の血液学的検査値については、両投与群ともに、臨床的に問題となる平均値の変化はみられなかった。血液学的検査値について、臨床的に重要な変化が認められた患者はなかった。

以上、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団及び PLATO 試験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との間で血液学的検査値の所見に重要な差は認められなかった。

2.7.4.3.1.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

ヘモグロビン、赤血球、血小板、白血球、好中球、リンパ球、好塩基球、好酸球及び単球の経時的平均変化について、チカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群の主な所見を以下に示す。

- 全般的に、赤血球、血小板、白血球、リンパ球、好塩基球、好酸球、好中球及び単球の平均値及びベースラインからの平均変化量のいずれにおいても、明らかな群間差はなかった。
- 赤血球、血小板、白血球、リンパ球、好塩基球、好酸球、好中球及び単球の平均値は、ベースラインから投与終了時の来院まで、チカグレロル群とプラセボ群で同程度であった。
- 平均ヘモグロビン値は、ベースラインから投与中に、プラセボ群に比べチカグレロル群で低下する傾向がわずかにみられた。

血液学的検査値がベースラインから投与終了時の来院までに低下した患者数、変化がなかった患者数、又は上昇した患者数は試験 D5132C00001 の治験総括報告書の表 11.3.9.3 を参照のこと。

個々の患者におけるヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球及び白血球分画の経時的変化に関して、チカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群の間にみられた主な所見を以下に示す。

- ベースラインから治療期間中の最後の来院までの変化のパターンに明らかな群間差はなかった。

2.7.4.3.1.3 第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験では、いずれの投与群でも、平均値に臨床的に重要なベースラインからの変化が認められた血液学的検査項目はなかった。1 例に臨床的に重要なヘモグロビンの減少（98 g/L から 77 g/L に減少）が認められたが、重篤な有害事象として報告された胃腸出血（詳細は2.7.4.2.4.3項参照）によるものであった。

DISPERSE 試験で、血液学的検査検査項目の平均値に経時的な減少は認められなかった。ヘモグロビンにいくつか個々の減少は認められたが、投与群間及びチカグレロルの用量群間で差は認められなかった。DISPERSE2 試験では、ヘモグロビン平均値に著明な変化は認められず、ベースラインからの変化について投与群間及びチカグレロルの用量群間で差は認められなかった。RESPOND 試験及び OFFSET 試験において、血液学的検査項目の平均値の変化は小さく、臨床的に重要な傾向は認められなかった。各患者での異常値は、臨床的に重要であると判断されるものはなく、有害事象を伴うものもなかった。

2.7.4.3.1.4 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験プログラムにおいて、血液学的検査項目の平均値に臨床的に重要と判断された変化はなく、個別値についても臨床的に重要な異常はほとんどなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

現時点で入手可能なデータから、チカグレロル投与とグルコース又は脂質の変化との関連性はないと考えられる。

血液生化学検査項目について、追加の詳細は「注目すべき有害事象」の項（血清クレアチニンは2.7.4.2.6.3項、肝機能は2.7.4.2.6.5項、尿酸は2.7.4.2.6.4項）で考察した。

2.7.4.3.2.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験の血液生化学検査では、HbA1c、総コレステロール、LDL-C（算出値）、HDL-C、グルコースの平均値及びベースラインからの平均変化量のいずれにおいても投与群間で明らかな差は認められなかった。また、血液生化学検査項目の来院 2 から来院 6 への推移の傾向に投与群間で明らかな差は認められず、治験期間中にみられた臨床的に重要な検査値異常についても投与群間で明らかな差は認められなかった。

グルコースについて、来院 1 から来院 2 への平均値の減少がみられた（チカグレロル群で 7.81 から 6.80 mmol/L へ減少、クロピドグレル群で 7.86 から 6.73 mmol/L へ減少）。ベースラインの高値から来院 2 の正常値への変化が、両投与群ともに 22%に認められた。ベースラインの正常値から高値への変化が、チカグレロル群 7%、クロピドグレル群 6%に認められたが、それ以降は比較的安定していた。

HbA1c の平均値及びベースラインからの平均変化量のいずれにおいても投与群間で明らかな差は認められなかった。

以上の所見から、全体として、血糖コントロール不良の重要なリスク因子（肥満、コントロール不良又は新たに診断された糖尿病、等）を有し試験に参加した患者では、グルコースが正常値に戻る場合もあることが示唆された。

総コレステロールについて、来院 1 から来院 2 への平均値の減少がみられた（チカグレロル群で 5.25 から 4.10 mmol/L へ減少、クロピドグレル群で 5.23 から 4.12 mmol/L へ減少）。ベースラインの高値から来院 2 の正常値への変化が、両投与群ともに 32%に認められた。ベースラインの正常値から来院 2 の高値への変化が、両投与群ともに 4%に認められたが、それ以降は比較的安定していた。コレステロール値低下は、最初の急性冠症候群発生後に食事や治療による脂質の管理がより厳密に行われたことを示している可能性がある。

LDL-C（算出値）について、来院 1 から来院 2 への平均値の減少がみられた（チカグレロル群で 3.18 から 2.10 mmol/L へ減少、クロピドグレル群で 3.16 から 2.16 mmol/L へ減少）。ベースラインの高値から来院 2 の正常値への変化が、チカグレロル群 35%、クロピドグレル群 34%に認められたが、それ以降は比較的安定していた。ベースラインの正常値から高値への変化が、両投与群ともに 3%に認められたが、それ以降は比較的安定していた。総コレステロールの場合と同様に、LDL-C 値低下は、急性冠症候群発生後に治療や治療薬を調整した結果、脂質異常症が改善されたことを示している可能性がある。

HDL-C は安定しており、いずれの投与群でも変化は比較的小さかった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、HbA1c、総コレステロール、LDL-C（算出値）、HDL-C、グルコースの平均値及びベースラインからの平均変化量のいずれにおいても投与群間で明らかな差は認められなかった。また、血液生化学検査項目の来院 2 から来

院 6 への推移の傾向に投与群間で明らかな差は認められず、治験期間中にみられた臨床的に重要な検査値異常についても投与群間で明らかな差はなかった。血液生化学検査値について、臨床的に重要な変化が認められた患者はなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における血液生化学検査の所見は PLATO 試験のものと一致していた。

以上、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団及び PLATO 試験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との間で血液生化学検査値の所見に重要な差は認められなかった。

2.7.4.3.2.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験においては、肝酵素検体はベースライン時と投与終了時の来院時でのみ採取したため、薬物性肝障害の評価は、肝酵素及びビリルビン値ではなく、肝臓関連の有害事象の評価によって実施した（2.7.4.2.6.5項）。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が肝臓関連の問題を誘発することを示すシグナルはみられていないため、検体採取回数はこれで十分であると考えられた。また、ベースライン時に重度の肝障害を有する患者は除外した。

- 全体として、ALP、AST、ALT、総ビリルビン及びグルコースの平均値及びベースラインからの平均変化量に明らかな群間差はなかった。
- 血液性化学的検査項目の変化のパターンに明らかな群間差はなかった。
- 臨床的に重要な検査値に明らかな群間差はなかった。
- 投与終了時に ALT 又は AST 増加（基準値上限の 3 倍超）とビリルビン増加（基準値上限の 2 倍超）がともに認められた患者は 5 例であった（チカグレロル 90 mg 群 2 例、チカグレロル 60 mg 群 1 例及びプラセボ群 2 例）。いずれの患者も、これらの所見の原因と考えられる重大な既往歴を有していた。

2.7.4.3.2.3 第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験では、チカグレロル投与群の尿酸の平均値にベースラインから若干の増加が認められた評価時点があったことを除いて、平均値に臨床的に重要なベースラインからの変化が認められた血液生化学検査項目はなかった。

DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験では、2.7.4.2.6.4項に示したように、尿酸以外に血液生化学検査項目に著明な所見は認められなかった。RESPOND 試験及び OFFSET 試験で、血液生化学検査項目の平均値の変化は小さく、臨床的に重要な傾向は認められなかった。個々の異常で臨床的に重要であると判断されるものはなく、有害事象を伴うものもなかった。海外第Ⅱ相試験統合データにおいて、個々の被験者における血液生化学検査項目の臨床的に重要な変化は、PLATO 試験での結果と一致しており、これらの変化に明らかな群間差は認められかった。

2.7.4.3.2.4 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験プログラムにおいて、血液生化学検査項目に臨床的に重要な異常はほとんど認められなかった。尿酸の変化は、第Ⅰ相試験プログラムで最初に認められたが、2.7.4.2.6.4項で考察した。

2.7.4.3.3 尿検査

第Ⅱ相試験から入手可能なデータに基づき、チカグレロル投与と尿検査値異常との間に明らかな関連性はないと考える。

2.7.4.3.3.1 第Ⅲ相試験（PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験、PEGASUS 試験）

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、尿検査は治験実施計画書に規定しなかった。

PEGASUS 試験では、登録時、投与開始後 12 ヵ月及び投与終了時の来院時に、尿検査データを収集したが、明らかな群間差はみられなかった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.9.4.1 参照）。

2.7.4.3.3.2 第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験では、いずれの投与群でも尿検査項目には臨床的に重要な変化は認められなかった。

海外第Ⅱ相試験の統合データにおいて、治療期間中のいずれかの時点で、尿検査でベースラインからのカテゴリー変化が認められた患者数及び割合は小さく、顕著な変化はなかった。

2.7.4.3.3.3 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験プログラムにおいて尿検査の臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

現時点で入手可能なデータから、チカグレロル投与と血圧及び診察所見の異常との関連性はないと考える。心電図における臨床的に重要な変化については2.7.4.2.6.2項に示した。

2.7.4.4.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験では、拡張期血圧及び収縮期血圧の平均値について、来院 1 から来院 2 へのそれぞれ約 2 mmHg 及び 6 mmHg とわずかな減少が認められたが、それ以降の減少は認められなかった。急性冠症候群発生後、また、併用薬の調整後の血圧の安定を反映している可能性がある。収縮期血圧については、ベースラインの正常値から高値への増加が、来院 2～6 及び追跡調査のための来院の各来院で約 4%の患者に認められ、治験期間中全体では約 9.5%に認められた。同様の傾向が拡張期血圧の増加（各来院で 1%の患者）、また、収縮期血圧と拡張期血圧の減少において認められた。血圧は動的測定項目であり、1 回の測定値はスナップショットにすぎず、特に心疾患患者では不安定であることが予測される。PLATO 試験で認められた血圧の変化については、いずれの傾向もチカグレロル群とクロピドグレル群で同様であり、治験薬投与の影響が示唆され

るものではない。すなわち、治験薬の血圧に対する影響を反映しているのではなく、降圧薬等の併用薬を調整したことにより来院ごとに基準値範囲外に血圧が上下した可能性が考えられる。

心拍数の平均値については、いずれの投与群でも来院 1 から来院 2 への約 7～8 拍／分の減少が認められたが、それ以降に変化はなかった。追跡調査のための来院で、約 1%の患者にベースラインの正常値から高値への変化が認められ、全体では AstraZeneca extended reference range（100 拍／分）を超えた増加が約 1.5%に認められた。AstraZeneca extended reference range（50 拍／分）を下回った心拍数の減少は約 5%に認められた。この傾向はいずれの投与群でも同様であった。

ベースライン時の診察所見は対象患者集団で予測されたものであった。2 投与群間でベースライン時に差は認められず（体重及び胴囲を含む）、治験期間中に差がみられることはなかった。

不整脈及びホルター心電図については2.7.4.2.6.2項で考察した。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団においても、拡張期血圧及び収縮期血圧、また心拍数の変化について、投与群間で明らかな差は認められなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団におけるバイタルサインの所見は PLATO 試験のものと一致していた。

以上、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団及び PLATO 試験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との間でバイタルサインの所見に重要な差は認められなかった。

2.7.4.4.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験では、登録時及び投与終了時の来院時に、心拍数、拡張期血圧及び収縮期血圧、心電図、診察所見の評価を行った。心電図検査は、治験期間中の心筋梗塞の発現及び心虚血の再発を記録することを目的として各実施医療機関の臨床診療に従って実施した。心電図データは必要と考えられる場合に臨床参考として使用することのみを目的として収集した。徐脈性不整脈に関連する有害事象については、2.7.4.2.6.2項を参照のこと。

- 拡張期血圧及び収縮期血圧、心拍数、及び体重に明らかな群間差はなかった。
- 診察所見として、心血管系、呼吸機能及び神経系を評価したところ、明らかな群間差はなかった。

2.7.4.4.3 第Ⅱ相試験

アジア共同第Ⅱ相試験では、いずれの投与群でもバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

海外第Ⅱ相試験において、バイタルサイン及び心電図の経時的な変化は小さく、臨床的に重要な傾向は認められなかった。バイタルサインの異常について、臨床的に重要な傾向又は安全性の懸念は認められず、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。海外第Ⅱ相試験の統合データにおいて、座位脈拍数は投与間で同様であった。海外第Ⅱ相試験のチカグレロル投与例において、拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数に用量に関連した増加は認められなかった。第Ⅱ相試験プログラムでバイタルサインに関連する有害事象（低血圧及び高血圧を含む）がいくつか認められたが、各患者における臨床的に重要なバイタルサイン異常はまれであった。

DISPERSE、RESPOND、及び OFFSET 試験で、個々の患者に臨床的に重要な診察所見及び安全性に関連するその他の所見は認められなかった。DISPERSE2 試験では、呼吸機能評価において、投与群間で明らかな差は認められなかった。ベースライン時の診察所見は、対象患者集団で予測されたものであり、投与群間で明らかな差は認められなかった。

2.7.4.4.4 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験プログラムにおいて、チカグレロルを用量 900 mg まで単回経口投与したとき、臨床的に重要な診察所見は認められず、バイタルサインに対するチカグレロルの影響はほとんどなかった。試験 D5130C00049 では、プラセボ及びチカグレロル 900 mg までの単回投与ではバイタルサインの変化に傾向はないと考えられたが、チカグレロル 1260 mg 投与時に用量特異的な心拍数の増加が認められた。心拍数の増加傾向は、デジタル心電図データと一致しており、胃腸症状による可能性が高かった。チカグレロル 1260 mg 単回投与後、11 秒の洞休止が 1 例に認められた。第Ⅰ相試験プログラムにおいてバイタルサインに関連するその他の臨床的に重要な所見はみられなかった。

第Ⅰ相試験プログラムにおいて臨床的に重要な診察所見は認められなかった。

第Ⅰ相試験の所見から、チカグレロルの単回及び反復投与で補正 QT 間隔に対する影響がある可能性は低いと考えられる。QT 評価試験から、チカグレロルの心室再分極に対する影響及びチカグレロルの血漿中濃度に関連した QTc 間隔延長はないことが示された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な集団及び状況下におけるチカグレロルの安全性は、主に PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験のデータに基づいて評価した。この評価の目的は、チカグレロル投与での有害事象プロファイルに対する人口統計学的特性又は併存疾患の影響の可能性について検討することである。

カテゴリー別の有害事象発現率、有害事象の発現例数、並びに死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現例数について、組入れ時の内因性要因別及び外因性要因別に評価した。

評価した内因性要因は年齢、性別、人種、ベースライン時の腎障害、ベースライン時の肝障害、ベースライン時の糖尿病の既往、及び Body mass index（BMI）であり、また、外因性要因は食事、喫煙習慣及び併用薬の使用であった。

薬物相互作用については、2.7.4.5.3項に記載した。妊娠及び授乳時の使用（2.7.4.5.4項）、過量投与（2.7.4.5.5項）、薬物乱用（2.7.4.5.6項）、離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7項）、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害（2.7.4.5.8項）についても記載した。

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、安全性の結果に対する様々な内因性要因の影響について要約する。これらのデータは、人口統計学的特性や他の内因性要因（年齢等）に基づき個々に対応した治療や患者の管理を決定する上で重要である。

PLATO 試験の定義又は TIMI の定義による Major bleeding の発現率に関する年齢別、性別及び人種別等の探索的サブグループ解析の結果を2.7.4.5.1.1項に示す。

また、治療期間中に認められた有害事象（出血を含む）の評価を年齢別（2.7.4.5.1.2.1項）、性別（2.7.4.5.1.2.2項）及び人種別（2.7.4.5.1.2.3項）に提示する。

2.7.4.5.1.1 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。

2.7.4.5.1.1.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

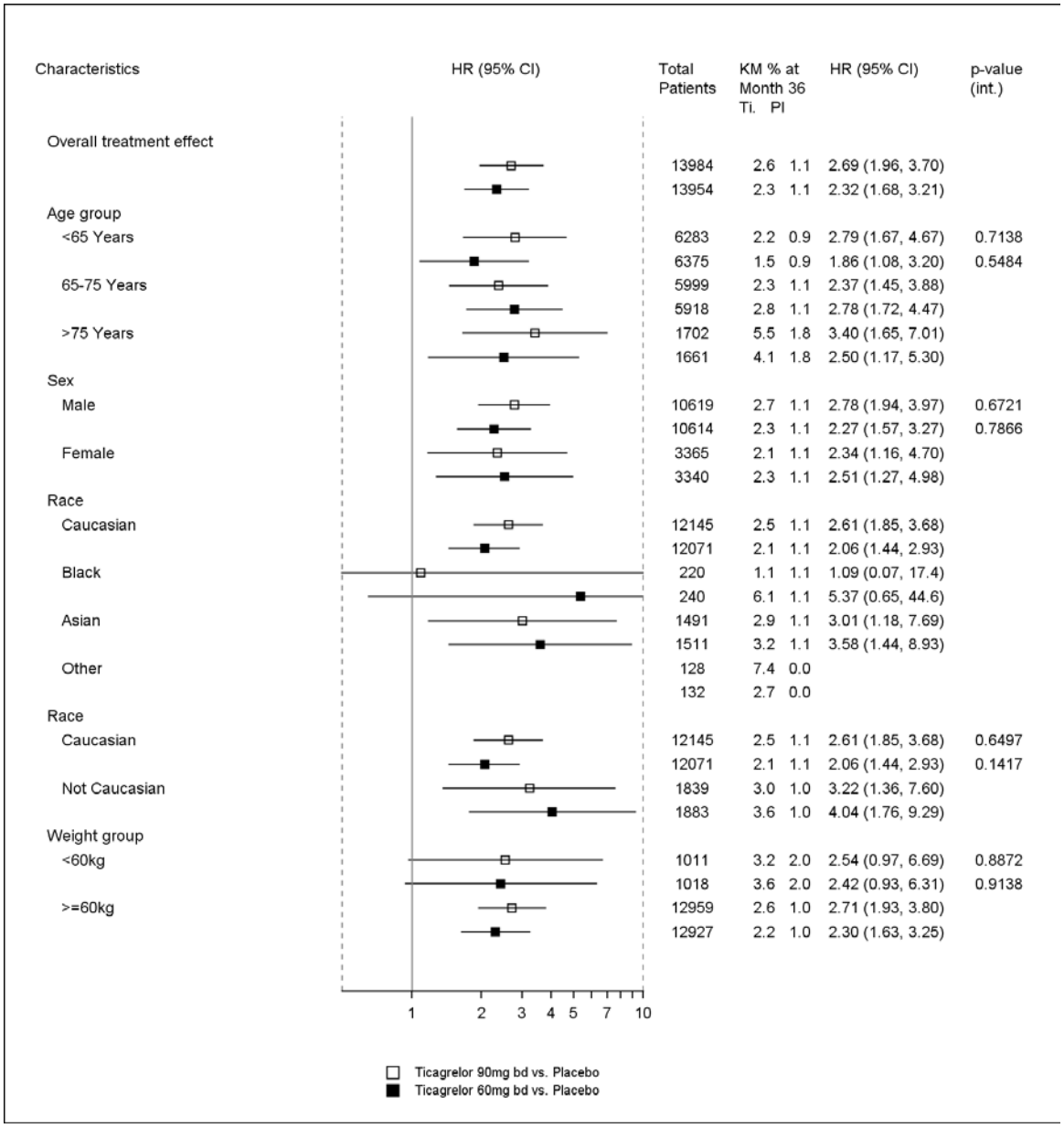
PLATO 試験では、チカグレロル投与において出血の発現リスクが増大したサブグループは確認されなかった。アジア第Ⅲ相臨床試験の日本人安全性解析集団では、75 歳以上の年齢層でチカグレロル群の Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられた（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 32 を参照）。PLATO 試験では、75 歳以上の年齢層における CABG に関連しない Major bleeding の発現率はチカグレロル群で 8.3 KM%/年、クロピドグレル群で 6.9 KM%/年であり、年齢が高くなるに従って出血の発現リスクが著しく増大するという結論は得られていない。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。

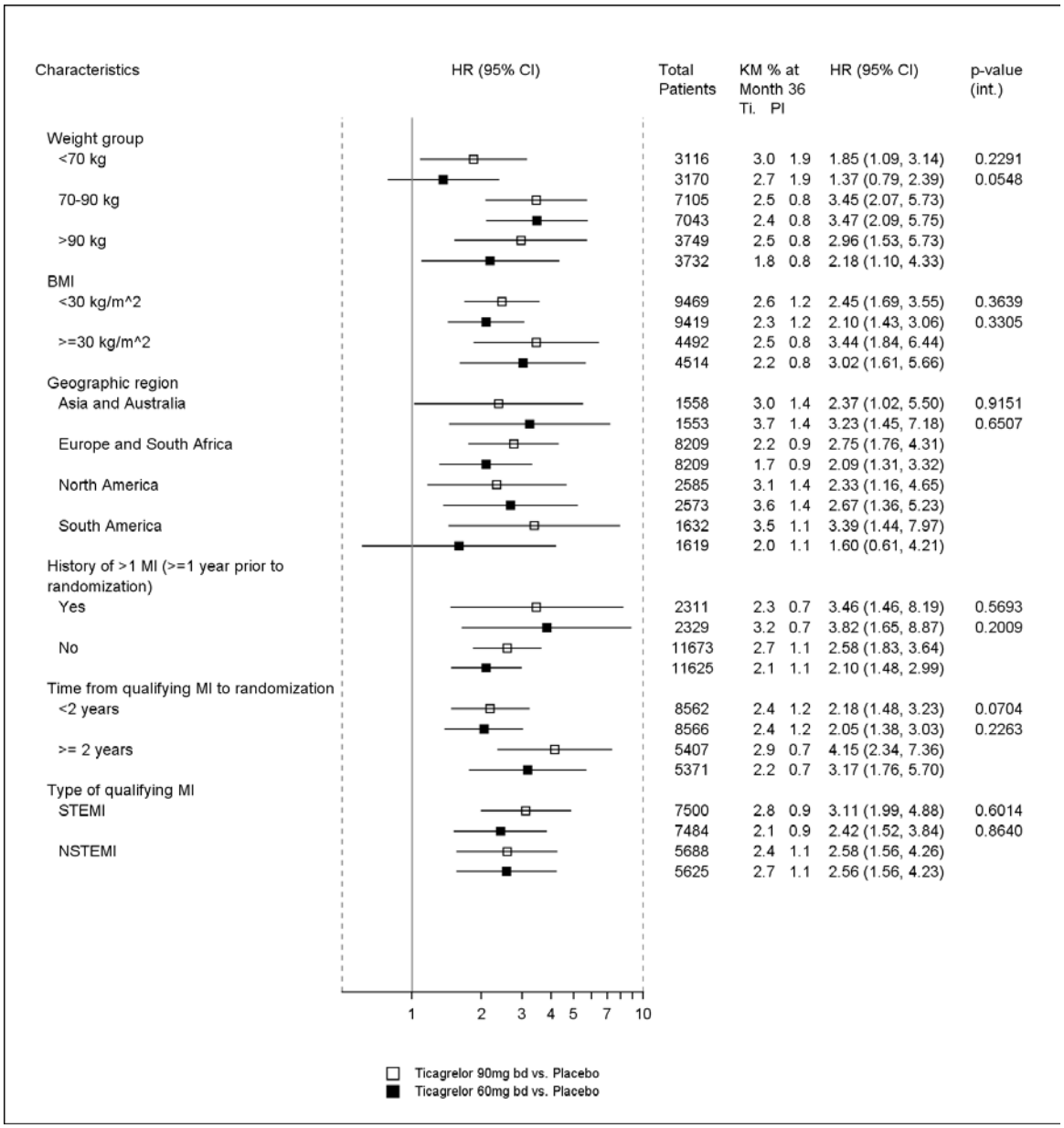
2.7.4.5.1.1.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験における、TIMI の定義による Major bleeding の発現率のサブグループ解析の結果を、チカグレロルの用量別に図 8に示した。

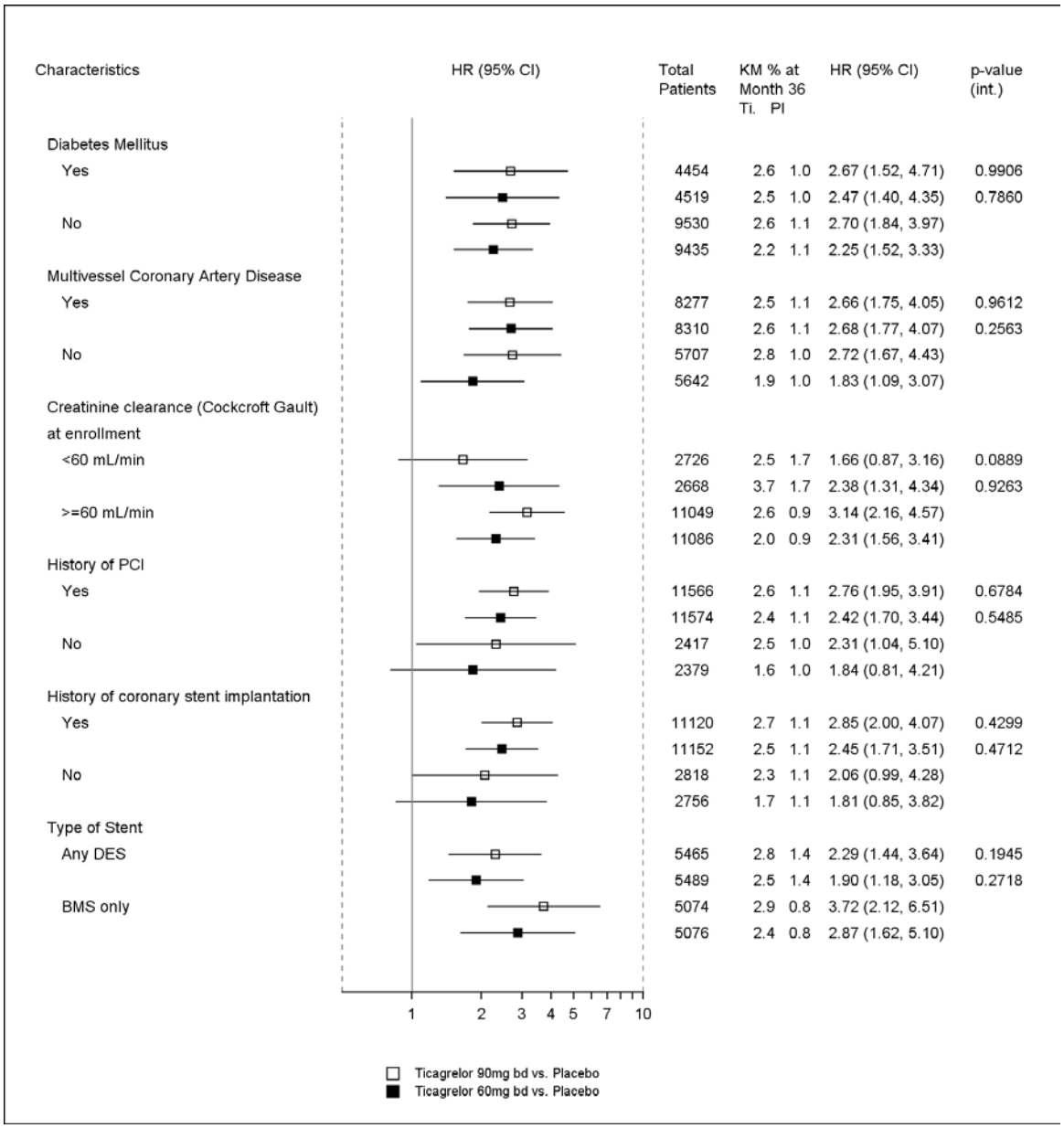
- TIMI の定義による Major bleeding の発現率についてサブグループ解析した結果、チカグレロル 90 mg 群及びチカグレロル 60 mg 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較した場合の発現パターンは一貫していた。サブグループにより HR 推定値に違いがみられたが、多くの患者特性について解析したことを考慮すれば、想定内の結果であった（図 8及び試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.2.3.1 参照）。なお、高齢の患者層で出血リスクが特に高くなることはなかった。日本人安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding の発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 の日本人集団解析報告書 表 11.3.2.3.1 参照）。
- TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の発現率についてサブグループ解析した結果、特異的な影響が示唆されるサブグループは特定されなかった。チカグレロル 90 mg 群では狭心症の既往歴、チカグレロル 60 mg 群では人種及び 2 回以上の心筋梗塞の既往歴について治療との交互作用が示唆されたが、90 mg 群と 60 mg 群でその傾向に一貫性はなかった。サブグループにより HR 推定値に違いがみられたが（試験 D5132C00001 の治験総括報告書 図 11.3.2.7 及び表 11.3.2.3.2 参照）、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。
- PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率についてサブグループ解析した結果、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の場合と同様に、特異的な影響が示唆される

サブグループは特定されなかった。サブグループにより HR 推定値に違いがみられたが（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　図 11.3.2.8 及び表 11.3.2.3.3 参照）、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。チカグレロル 90 mg 群では狭心症の既往歴、チカグレロル 60 mg 群では人種及び 1 回以上の心筋梗塞の既往歴について治療との交互作用が示唆されたが、90 mg 群と 60 mg 群でその傾向に一貫性はなかった。




Characteristics
HR (95% CI)
Total Patients
KM % at Month 36 Ti. PI
HR (95% CI)
p-value (int.)
Weight group
<70 kg 3116 3.0 1.9 1.85 (1.09, 3.14) 0.2291
3170 2.7 1.9 1.37 (0.79, 2.39) 0.0548
70-90 kg 7105 2.5 0.8 3.45 (2.07, 5.73)
7043 2.4 0.8 3.47 (2.09, 5.75)
>90 kg 3749 2.5 0.8 2.96 (1.53, 5.73)
3732 1.8 0.8 2.18 (1.10, 4.33)
BMI
<30 kg/m^2 9469 2.6 1.2 2.45 (1.69, 3.55) 0.3639
9419 2.3 1.2 2.10 (1.43, 3.06) 0.3305
>=30 kg/m^2 4492 2.5 0.8 3.44 (1.84, 6.44)
4514 2.2 0.8 3.02 (1.61, 5.66)
Geographic region
Asia and Australia 1558 3.0 1.4 2.37 (1.02, 5.50) 0.9151
1553 3.7 1.4 3.23 (1.45, 7.18) 0.6507
Europe and South Africa 8209 2.2 0.9 2.75 (1.76, 4.31)
8209 1.7 0.9 2.09 (1.31, 3.32)
North America 2585 3.1 1.4 2.33 (1.16, 4.65)
2573 3.6 1.4 2.67 (1.36, 5.23)
South America 1632 3.5 1.1 3.39 (1.44, 7.97)
1619 2.0 1.1 1.60 (0.61, 4.21)
History of >1 MI (>=1 year prior to randomization)
Yes 2311 2.3 0.7 3.46 (1.46, 8.19) 0.5693
2329 3.2 0.7 3.82 (1.65, 8.87) 0.2009
No 11673 2.7 1.1 2.58 (1.83, 3.64)
11625 2.1 1.1 2.10 (1.48, 2.99)
Time from qualifying MI to randomization
<2 years 8562 2.4 1.2 2.18 (1.48, 3.23) 0.0704
8566 2.4 1.2 2.05 (1.38, 3.03) 0.2263
>= 2 years 5407 2.9 0.7 4.15 (2.34, 7.36)
5371 2.2 0.7 3.17 (1.76, 5.70)
Type of qualifying MI
STEMI 7500 2.8 0.9 3.11 (1.99, 4.88) 0.6014
7484 2.1 0.9 2.42 (1.52, 3.84) 0.8640
NSTEMI 5688 2.4 1.1 2.58 (1.56, 4.26)
5625 2.7 1.1 2.56 (1.56, 4.23)
1
2
3
4
5
7
10
Ticagrelor 90mg bd vs. Placebo
Ticagrelor 60mg bd vs. Placebo

2.7.4　臨床的安全性
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



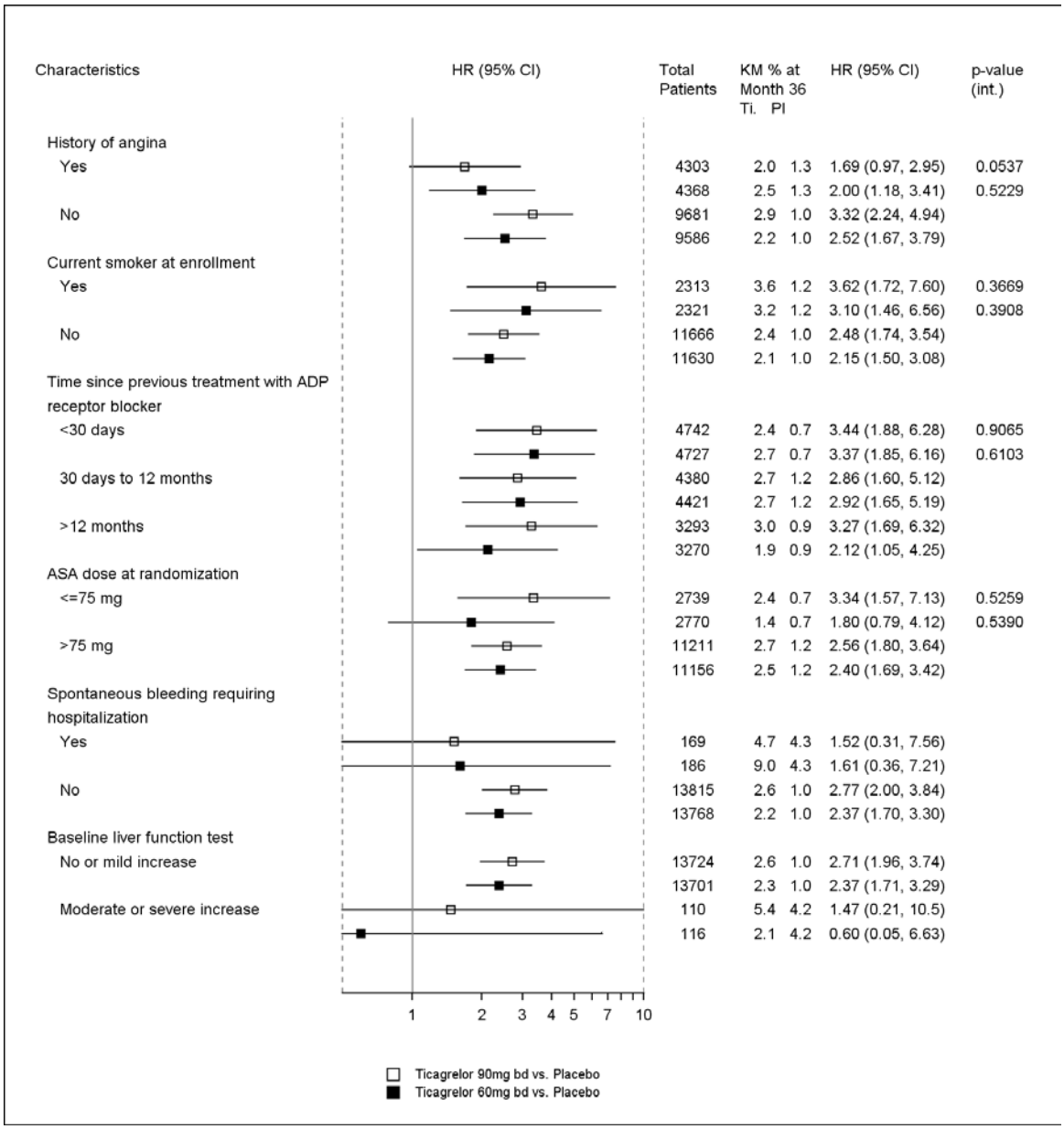


図 8　　TIMI の定義による Major bleeding の発現率のサブグループ解析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

試験 D5132C00001 の治験総括報告書　図 11.3.2.6 から引用
本表には初回投与日から投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
いずれかの投与群で発現件数が 15 件未満の場合は p 値を算出していない。
bd：1 日 2 回、 CI：信頼区間、HR：ハザード比、 36m KM：36 カ月時点の KM%

2.7.4.5.1.2 非出血性有害事象プロファイルにおける内因性要因の影響

2.7.4.5.1.2.1 年齢

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

組入れ時の年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）に有害事象の発現状況を評価した。

PLATO 試験の安全性解析対象集団では、65 歳未満は 10528 例、65 歳以上 75 歳未満は 5046 例、75 歳以上は 2846 例であった。

チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は、年齢層が高いほど高かった。いずれの年齢層においても、有害事象の発現率はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べてわずかに高かったが、死亡の発現率はクロピドグレル群の方がわずかに高かった。また、中止に至った有害事象の発現率は、すべての年齢層で、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて高かった。

いずれの投与群でも年齢層が高いほど有害事象の発現率は高く、チカグレロル群の発現率はクロピドグレル群に比べて数値的に高かったが、これは年齢とともに増加する併存疾患を反映している可能性が考えられる。すなわち、対象患者集団における高齢者でみられることが多い事象（心臓障害及びその関連症状等）の発現の増加が起因している傾向があった。

いずれの投与群でも年齢層が高いほど呼吸困難、浮動性めまい、胃腸障害等の有害事象の発現率は高く、チカグレロル群での発現率はクロピドグレル群に比べて数値的に高かった。この所見は、クロピドグレル群でも同様の傾向が認められたことから、有害事象に対する対応能力の年齢の影響を反映している可能性がある。

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、65 歳未満は 282 例、65 歳以上 75 歳未満は 232 例、75 歳以上は 175 例であった（2.7.4.7.3.1 項　表 28 及び表 29 を参照）。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（2.7.4.7.3.1 項　表 28 及び表 29 を参照）。いずれの投与群でも年齢層が高いほど器官別大分類で胃腸障害の有害事象の発現率が高かった（2.7.4.7.3.1 項　表 30 及び表 31 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では、Major bleeding の発現例数は少なかったが、75 歳超の年齢層（チカグレロル群 15 例〔21.5 KM%/年〕、クロピドグレル群 4 例〔6.0 KM%/年〕）及び体重 60 kg 未満の患者（チカグレロル群 23 例〔18.0 KM%/年〕、クロピドグレル群 13 例〔10.9 KM%/年〕）ではチカグレロル群の方が発現率が高いと考えられた（試験 D5130C00027 の治験総括報告書 表 11.3.2.7.2 を参照）。PLATO 試験では、75 歳以上の患者 2846 例が組入れられており（最高齢 97 歳）、この年齢層における CABG に関連しない Major bleeding の発現率はチカグレロル群で 8.3 KM%/年、クロピドグレル群で 6.9 KM%/年であり、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。体重 60 kg 未満の患者 1296 例における Major bleeding の発現率は、チカグレロル群で 6.7 KM%/年、クロピドグレル群で 6.6 KM%/年であった。

年齢の中央値及び分布は、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者集団と PLATO 試験で同様であった。有害事象及び死亡の発現に対する年齢の影響は両試験で大きく異なることはなかった。

以上により、両試験結果は、高齢者になるほど有害事象の発現率が高くなるという一般的な傾向を反映していると考えられる。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

出血を含む有害事象について試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.4.3.1 に基本語別及び年齢別に要約する。

出血を含む有害事象の評価を年齢別（65 歳未満、65 以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）に行った結果、有害事象の発現状況は、すべての年齢層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。

第Ⅱ相試験の個々の試験

RESPOND 試験及び OFFSET 試験、並びにアジア共同第Ⅱ相試験では、チカグレロルの安全性プロファイルに対する年齢の影響は検討しなかった。しかし、DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験では、60 歳を超える呼吸困難発現例がより多かったことから年齢との明らかな関連性が考えられた。

海外第Ⅱ相試験の統合データ

いずれの投与でも、概して、年齢層が高いほど有害事象の発現率は高く、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与での発現率はクロピドグレル 75 mg 投与に比べて数値的に高かった。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与では、年齢層が高いほど有害事象の発現率が高くなることはなかったが、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回 投与及びクロピドグレル 75 mg 投与では年齢層が高いほど発現率は高かった。いずれの投与群でも年齢層が高いほど呼吸困難、浮動性めまい、胃腸障害等の有害事象の発現率は高く、チカグレロル投与の発現率はクロピドグレル投与に比べて数値的に高かった。

重篤な有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与及びチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与では、概して年齢層が高いほど高かった。いずれの年齢層においても、重篤な有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg1 日 2 回投与に比べて 180 mg1 日 2 回投与の方が高かった。

中止に至った有害事象については、チカグレロル 180 mg1 日 2 回投与を除いて、年齢層が高いほど発現率が高いという一貫した傾向は認められなかった。中止に至った有害事象の発現率は、65 歳以上 75 歳未満、及び 75 歳以上の年齢層では、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与の方がクロピドグレル 75 mg 投与に比べて数値的に高かったが、65 歳未満では差はみられなかった。

第Ⅰ相試験

試験 D5130C00014 において、チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は、若年者に比べて高齢者（65 歳以上）で高かった（チカグレロル：C_{max} 及び AUC について約 60%高い、AR-C124910XX：C_{max} 及び AUC について約 50%高い）。健康被験者において、チカグレロル 200 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性に対する年齢の明らかな影響は認められなかった。

結論

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験で年齢別の有害事象の発現状況を評価した結果、年齢によると考えられるチカグレロルに特異的な安全性の懸念はなかった。

2.7.4.5.1.2.2 性別

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験において、チカグレロル群の有害事象の全般的なプロファイルは、男性と女性でほぼ同様であった。治療期間中の有害事象の発現率は、チカグレロル群では女性（70.3%）で男性（67.9%）に比べてわずかに多かったが、クロピドグレル群では女性（66.1%）と男性（68.0%）で同程度であった。また、チカグレロル群では、男性の方が女性に比べて死亡（男性 1.9% 、女性 2.7%）、重篤な有害事象（男性 17.1% 、女性 19.1%）及び中止に至った有害事象（男性 4.8%、女性 6.4%）の発現率がわずかに低く、この傾向はクロピドグレル群でも認められた（死亡：男性 2.7% 及び女性 3.3%、重篤な有害事象：男性 17.6%及び女性 20.7%、中止に至った有害事象：男性 4.1% 及び女性 5.4%）。

PLATO 試験の安全性解析対象集団において、チカグレロル群で発現率が高かった有害事象を性別に表 97に示した。

表 97　治療期間中にチカグレロル群で認められた出血を除いて発現率が高かった有害事象（上位 5 事象）の基本語別、性別要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	PLATO 試験：安全性解析対象集団	
MedDRA 基本語	男性 (6601 例)	女性 (2634 例)
有害事象発現例数（%）	4485 (67.9)	1852 (70.3)
呼吸困難	758 (11.5)	346 (13.1)
頭痛	389 (5.9)	211 (8.0)
咳嗽	292 (4.4)	159 (6.0)
浮動性めまい	279 (4.2)	139 (5.3)
悪心	202 (3.1)	195 (7.4)

試験 D5130C05262 の治験総括報告書　表 11.3.3.3.9 から引用
「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。
MedDRA ver.11.1 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

PLATO 試験において発現率が高かった基本語別の有害事象を性別にみると、いずれも女性の発現率が男性に比べて高かった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、チカグレロル群の有害事象の全般的なプロファイルは男性と女性でほぼ同様であったが、クロピドグレル群では、有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は男性の方が女性に比べて高かった（2.7.4.7.3.2 項　表 32 及び表 33 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、Major bleeding の発現例数は、男性及び女性ともに、両投与群で同様であった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、チカグレロル群で発現率が高かった有害事象を性別に表 98に示した。

表 98　治療期間中にチカグレロル群で認められた出血を除いて発現率が高かった有害事象（いずれかのサブグループで 10%以上）の基本語別、性別要約（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人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	
MedDRA 基本語	男性 (270 例)	女性 (79 例)
有害事象発現例数（%）	239 (88.5)	71 (89.9)
鼻咽頭炎	42 (15.6)	13 (16.5)
不眠症	41 (15.2)	12 (15.2)
発熱	39 (14.4)	13 (16.5)
便秘	35 (13.0)	15 (19.0)
背部痛	32 (11.9)	12 (15.2)
心筋梗塞	26 (9.6)	8 (10.1)
頭痛	19 (7.0)	10 (12.7)
嘔吐	11 (4.1)	8 (10.1)

2.7.4.7.3.2 項　表 34 から引用
「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。
MedDRA ver.15.0 を用いてデータを抽出したが、日本語への翻訳は MedDRA/J ver.17.1 を用いた。

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発現率が高かった基本語別の有害事象を性別にみると、いずれも女性の発現率が男性に比べて高かった。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

出血を含む有害事象について試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.4.3.2 に基本語別及び性別に要約する。

出血を含む有害事象の評価を性別に行った結果、有害事象プロファイルは、男性及び女性で一貫していると考えられた。

第Ⅱ相試験の個々の試験

RESPOND 試験及び OFFSET 試験、並びにアジア共同第Ⅱ相試験では、チカグレロルの安全性プロファイルに対する性別の影響は検討しなかった。DISPERSE 試験及び DISPERSE2 試験で、呼吸困難の発現に性別との関連性はないと考えられた。

海外第Ⅱ相試験の統合データ

チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与における有害事象の発現率は、女性（62.4%）の方が男性（54.4%）に比べて高かった。チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与及びクロピドグレル 75 mg 投与では、有害事象の発現率は男性と女性で同程度であり、女性での発現率はチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与の方がクロピドグレル 75 mg 投与に比べて数値的に高かった。重篤な有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与及びクロピドグレル 75 mg 投与ともに、性別による差はなかった。チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与では、女性の発現率（19.0%）が男性（12.1%）に比べて数値的に高かった。

第Ⅰ相試験

試験 DC5130C00014 において、チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は、男性に比べて女性で高かった（チカグレロル：C_{max} 及び AUC についてそれぞれ約 52%及び 37% 高い、AR-C124910XX：C_{max} 及び AUC について約 50%高い）。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験で実

施された母集団薬物動態解析では、女性における AR-C124910XX の曝露量が比較的高かった。男性及び女性ともにチカグレロルの忍容性は良好で、健康被験者において、チカグレロル 200 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性に対する性別の明らかな影響は認められなかった。

結論

有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は、男性に比べて女性で多く発現した。発現率が高かった基本語別の有害事象についても、女性の発現率が男性に比べて高かった。この傾向は、臨床試験でよく認められものであり、性別によるチカグレロルに特異的な安全性の懸念となるものではない。

2.7.4.5.1.2.3 人種

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験において、人種（白人、黒人、アジア人、及びその他）別に有害事象の発現状況を検討した。黒人（222 例）、アジア人（1081 例）及びその他（219 例）の例数が比較的少ないことから、これら人種における安全性データの評価には限界があるが、概して、基本語別の有害事象の発現率は、白人と白人以外で同程度であると考えられた。

アジア共同第Ⅲ相試験では、日本人が大半（723 例）であったことから、日本人以外のアジア人（78 例）における安全性データの評価には限界があるが、基本語別の有害事象の発現率は、日本人と日本人以外で同様であると考えられた。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

出血を含む有害事象について試験 D5132C00001 の治験総括報告書 表 11.3.4.3.3 に基本語及び人種別に要約する。

人種別（白人、黒人、アジア人、その他）に出血を含む有害事象の評価を行った結果、有害事象プロファイルは、いずれの人種においても一貫していると考えられた。

第Ⅱ相試験の個々の試験

アジア共同第Ⅱ相試験において、日本人患者及び日本人以外のアジア人患者でのチカグレロルの安全性プロファイルは、海外試験で確認されている安全性プロファイルと一致した。

海外第Ⅱ相試験で、チカグレロルの安全性プロファイルに対する人種の影響は検討しなかった。

海外第Ⅱ相試験の統合データ

海外第Ⅱ相試験では白人が大半であったことから、人種間の有害事象の比較は参考になるものではない。

第Ⅰ相試験

試験 DC5130C05267 において、日本人及び白人の健康被験者において、チカグレロル 100 mg 及び 300 mg 1 日 2 回の単回及び反復投与の忍容性は良好で、安全性について日本人と白人で臨床的に重要な違いはなかった。日本人健康被験者におけるチカグレロルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、白人健康被験者に比べて約 40%高かった。単回投与時及び定常状態における C_{max} 及び AUC を体重 70 kg で標準化することにより、日本人と白人でみられた曝露量の差を部分的に説明することが可能であった。

結論

有害事象プロファイルを比較した結果、人種別に特異的な安全性の懸念は生じなかった。

2.7.4.5.1.2.4 腎障害

チカグレロルの臨床開発プログラムにおける腎機能への影響及び腎臓関連の有害事象の包括的な検討の結果は、2.7.4.2.6.3項に示した。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験における腎機能への影響及び腎臓関連の有害事象の検討から、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。

2.7.4.5.1.2.5 肝障害

チカグレロルの臨床開発プログラムにおける肝機能への影響及び肝臓関連の有害事象の包括的な検討の結果は、2.7.4.2.6.5項に示した。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験における肝機能への影響及び肝臓関連の有害事象の検討から、肝障害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。したがって、軽度肝障害者にチカグレロルを投与する場合、用量調整の必要はない。

2.7.4.5.1.2.6 糖尿病

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験では、いずれの投与群でも、有害事象全体の発現率は、ベースライン時の糖尿病の既往の有無に関わらず同程度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は、糖尿病の既往を有する患者で高かった。死亡の発現率は、チカグレロル群では糖尿病の既往を有する患者（3.6%）の方が既往を有しない患者（1.9%）に比べて高く、クロピドグレル群でもそれぞれ 4.4% と 2.6%と同様の傾向であった。ベースラインの糖尿病の既往の有無に関わらず、チカグレロル群での死亡例はクロピドグレル群に比べて少なかったことから、チカグレロルのベネフィットは糖尿病の既往歴に関わらず維持されることが示唆された。

発現率が高かった基本語別の有害事象については、発現率に対して糖尿病の既往による一貫した影響は認められなかった。いずれの投与群でも、糖尿病の既往を有する患者において、尿路感染の発現率がより高かったが、薬剤の影響ではなく糖尿病の合併症による可能性が考えられる。

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、ベースライン時の糖尿病の既往の有無に関わらず同程度であったが、重篤な有害事象の発現率は、糖尿病の既往を有する患者で高かった（2.7.4.7.3.4 項　表 40 及び表 41 を参照）。発現率が高かった基本語別の有害事象については、発現率に対して糖尿病の既往による一貫した影響は認められなかった（2.7.4.7.3.4 項　表 42 及び表 43 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では、糖尿病を有した患者における有害事象の発現は少なかった。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

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について、詳細には検討しなかった。

第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験では、チカグレロルの安全性プロファイルに対する糖尿病の既往の影響は検討しなかった。

結論

以上の結果、並びに PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における糖尿病の既往の有無による有害事象の検討から、糖尿病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。

2.7.4.5.1.2.7 BMI

急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験）

PLATO 試験では、いずれの投与群でも、BMI 30 kg/m^2 未満及び BMI 30 kg/m^2 以上の患者で有害事象及び重篤な有害事象の発現率は同程度であった。BMI 30 kg/m^2 未満の患者では、中止に至った有害事象の発現率は、チカグレロル群（7.7%）の方がクロピドグレル群（5.6%）に比べて数値的に高かった。BMI 30 kg/m^2 以上の患者においても、中止に至った有害事象の発現率は、チカグレロル群（6.7%）でクロピドグレル群（5.0%）に比べて数値的に高かった。

いずれの投与群でも、死亡例は、BMI 30 kg/m^2 以上の患者の方が BMI 30 kg/m^2 未満の患者に比べて少なかった。BMI 30 kg/m^2 未満及び BMI 30 kg/m^2 以上のいずれにおいても、死亡例は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて少なかった（BMI 30 kg/m^2 未満ではそれぞれ 2.4% 及び 3.2%、BMI 30 kg/m^2 以上ではそれぞれ 2.1%及び 2.6%）。

発現率が高かった基本語別の有害事象については、発現率に対して一貫した BMI の影響は認められなかった。呼吸困難及び労作性呼吸困難の発現率は、いずれの投与群でも、BMI 30 kg/m^2 未満に比べて BMI 30 kg/m^2 以上で高かった。血管穿刺部位血腫の発現率は、チカグレロル群では BMI 30 kg/m^2 未満に比べて BMI 30 kg/m^2 以上で高かったが、クロピドグレル群では BMI 30 kg/m^2 以上の方がわずかに低かった。チカグレロル群では、挫傷の発現率が BMI 30 kg/m^2 未満に比べて BMI 30 kg/m^2 以上で高かったが、血腫の発現率は BMI 30 kg/m^2 未満に比べて BMI 30 kg/m^2 以上で低かった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、チカグレロル群では、BMI が 25 kg/m^2 未満の患者の方が BMI 25 kg/m^2 以上の患者に比べて有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象の発現率が高かったが、クロピドグレル群では BMI による違いはなかった（2.7.4.7.3.5 項　表 44 及び表 45 を参照）。いずれの投与群でも BMI が 25 kg/m^2 未満の患者では器官別大分類で胃腸障害の有害事象の発現率が高かった（2.7.4.7.3.5 項　表 46 及び表 47 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では、BMI の各サブグループにおける有害事象の発現は少なかった。

陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

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 BMI の影響について、詳細には検討しなかった。

第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験では、チカグレロルの安全性プロファイルに対する BMI の影響は検討しなかった。

結論

以上の結果、並びに PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における BMI の層別による有害事象の検討から、チカグレロル投与において BMI の違いによる安全性の懸念はないと考える。

2.7.4.5.1.2.8 内因性要因に関する結論

特別な患者集団におけるチカグレロルの有害事象プロファイルの評価から、年齢、性別、人種、ベースライン時の腎機能、ベースライン時の肝機能、ベースライン時の糖尿病の既往及び BMI による安全性の懸念は示されなかった。検討したすべての患者集団において、チカグレロルの忍容性は良好であり、用量の調整は必要ないと考える。

2.7.4.5.2 外因性要因

チカグレロルの安全性に対する外因性要因（喫煙習慣、食事及び併用薬の使用）の影響を検討した。外因性要因として飲酒の影響は検討しなかった。

2.7.4.5.2.1 喫煙習慣

2.7.4.5.2.1.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験）

PLATO 試験では、いずれの投与群でも、喫煙習慣の有無に関わらず有害事象の発現率は同程度であった。いずれの投与群でも、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現例は、喫煙習慣を有する患者の方が有しない患者に比べて少なく、喫煙による悪影響が知られていることを考えると予想外の結果であった。母集団薬物動態解析の結果、喫煙習慣によりチカグレロルのクリアランスがわずかに（約 22%）増加することが示されたが、臨床的に問題となるものではないと考えられた（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.8.4 項を参照）。

チカグレロル群において、喫煙習慣を有する患者における死亡例（1.3%）は喫煙習慣を有しない患者での死亡例（2.9%）に比べて少なかった。喫煙習慣の有無に関わらず、チカグレロル群の死亡例はクロピドグレル群に比べて少なかった（喫煙習慣ありではそれぞれ 1.3%及び 2.6%、喫煙習慣なしではそれぞれ 2.9%及び 3.4%）。

発現率が高かった基本語別の有害事象については、発現率に対して一貫した喫煙習慣の影響は認められなかった。いずれの投与群でも、喫煙習慣を有する患者の方が咳嗽、浮動性めまい、悪心、心房細動、心不全、及び末梢性浮腫の発現率が低く、喫煙習慣を有する患者での血管穿刺部位血腫の発現率はチカグレロル群でクロピドグレル群に比べて低かった。いずれの投与群でも、喫煙習慣を有する患者の方が非心臓性胸痛、背部痛、心室性頻脈及び労作性呼吸困難の発現率は高かった。

2.7.4.5.2.1.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

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について、詳細には検討しなかった。

2.7.4.5.2.1.3 第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験では、チカグレロルの安全性プロファイルに対する喫煙習慣の影響は検討しなかった。

2.7.4.5.2.2 食事

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、チカグレロルの安全性プロファイルに対する食事の影響は検討しなかった。

2.7.4.5.2.2.1 第Ⅰ相試験

チカグレロルの薬物動態に対する食事の影響は、試験 SC-532-5239 で探索的に検討した。チカグレロル初期製剤 200 mg（1 日 1 回又は 1 日 2 回）の食後投与で、チカグレロルの曝露量は約 25%増加した。チカグレロル初期製剤 200 mg 1 日 1 回を食後投与したとき、AUCτが 20%増加し、C_{max} が 17%増加し、チカグレロル初期製剤 200 mg 1 日 2 回を食後投与したとき、AUCτが 31%増加し、C_{max} が 11%増加した。チカグレロル初期製剤 200 mg（1 日 1 回又は 1 日 2 回）の食後投与では、絶食下投与に比べて AR-C124910XX の曝露量に対する明らかな影響は認められなかった。

試験 SC-532-5239 において食事の影響の評価は探索的なものであったため、食事の影響の検討を目的とした試験 D5130C00033 を長期安定性が改善された改良初期製剤（製剤17＊ 及び 製剤18＊ ）で実施した結果（生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 2.7.1.2.2.7 項を参照）、標準高脂肪食の摂取によりチカグレロルの AUC が 21%増加し、AR-C124910XX の C_{max} が 22%減少し、チカグレロルの C_{max} 及び AR-C124910XX の AUC に影響は認められなかった。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量に対する食事の影響は小さく、臨床的な重要性がわずかであると考えられるため、チカグレロルは食後又は絶食下で投与可能であると結論づけられた。したがって、臨床試験におけるチカグレロルの投与では食事の有無を考慮しなかった。

2.7.4.5.2.3 併用薬

2.7.4.5.2.3.1 急性冠症候群における第Ⅲ相試験（PLATO 試験）

PLATO 試験では、チカグレロルの安全性に対する併用薬の影響を検討するために、併用薬（又は薬剤クラス）を特定したうえで、その併用患者における有害事象の発現状況を評価した。評価対象とした併用薬は、チカグレロルとの薬物相互作用が予想された（2.7.4.5.3項参照）ことから特に選択されたもの、PLATO 試験の治験実施計画書で併用可能とされ十分な評価可能例数（100 例超）があるもの、急性冠症候群患者でよく併用される薬剤クラスで検討することが重要であるもの、のいずれかであった。

薬物相互作用の可能性が確認された併用薬は、シンバスタチン、アトルバスタチン、ジゴキシン及びジルチアゼムであった。急性冠症候群患者でよく併用される薬剤クラスとして選択されたものは、スタチン類、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及びβ遮断薬であった。チカグレロル投与例では、チカグレロル治療期間中に併用薬（又は薬剤クラス）を併用した期間が 20%を超える患者と 20%以下の患者（データ欠損例を含む）に分けて評価した。

基本語別の有害事象を検討した結果、チカグレロルの有害事象プロファイルに対する併用薬（又は薬剤クラス）の影響、及び、併用薬（又は薬剤クラス）の有害事象プロファイルに対するチカグレロルの影響は示されなかった。ジゴキシン及びジルチアゼムについては、PLATO 試験の安全性解析対象集団での併用例数が少なく（それぞれ 141 例及び 255 例）、基本語別の有害事象の検討で意味のある評価を行うことは難しかった。スタチン類及びβ遮断薬については、チカグレロル投与例の大半（スタチン類は 90%超、β遮断薬は 87%超）が、チカグレロル治療期間中

の 20%を超える期間でこれらの薬剤を併用していたため、上記とは逆の意味で、基本語別の有害事象の検討で意味のある評価を行うことは難しかった。

2.7.4.5.2.3.2 陳旧性心筋梗塞における第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）

チカグレロルはチトクローム P450 3A4（CYP3A4）の基質であり、他の薬剤の CYP3A4 を介する代謝を活性化又は阻害する可能性がある。強力な CYP3A4 阻害剤の使用は、治験実施計画書の除外基準に設定されていた（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　5.3.2 項参照）。CYP3A4 阻害剤との併用については、試験 D5132C00001 の治験総括報告書 5.4.5.2 項で考察している。246 例が強力な CYP3A4 阻害剤を併用し、1157 例が中程度の CYP3A4 阻害剤を併用していた（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　表 11.3.8.14.1 参照）。

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 を中心にチカグレロル投与における出血の発現について、中程度及び強力な CYP3A4 阻害剤との薬物間相互作用の影響を検討した。治験薬の投与期間（投与中断又は中止後の最終投与後 7 日間を含む）と CYP3A4 阻害剤の使用（最終投与後 7 日間を含む）に重なりがあった患者を対象とした。治験薬又は CYP3A4 阻害剤の最終投与後 7 日間以内に発現し、且つ CYP3A4 阻害剤の投与期間＋7 日間の期間中に発現した出血を評価対象とした。

強力な CYP3A4 阻害剤の併用例は少なく、TIMI の定義による Major bleeding は 1 件のみ認められ（チカグレロル 90 mg 群の 1 例）、TIMI の定義による Minor bleeding は認められなかった（試験 D5132C00001 の治験総括報告書　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 の治験総括報告書　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。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する検討の詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.3.1.8 項を参照のこと。

2.7.4.5.3.1 CYP3A 阻害剤

強力な CYP3A4 阻害剤

チカグレロルと強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールの併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は各々135%及び 632%の増加を示し、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は各々89%及び 56%の減少を示した（試験 D5130C00022）。上記結果から、チカグレロルは、CYP3A の基質であり、ケトコナゾール等の強力な CYP3A4 阻害剤の代謝を著明に阻害することが確認される。その他の強力な CYP3A4 阻害剤（クラリスロマイシン、nefazadone、リトナビル、アタザナビル等）との併用で、同様の作用が予想されることから、チカグレロルとの併用は避けるべきである。したがって、PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験の治験実施計画書では強力な CYP3A 阻害剤投与中の患者は除外した。

中程度の CYP3A4 阻害剤

試験 D5130C00040 において、チカグレロルと中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムの併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は各々69%及び 174%の増加を示し、代謝物 AR-C124910XX の C_{max} が 38%低下し、AUC は変動しなかった。中程度の CYP3A4 阻害剤の併用による所見は、急性冠症候群患者での母集団薬物動態解析結果（試験 D5130C05262 及び D5130C00002）と一致しており、中程度の CYP3A 阻害剤はチカグレロルのクリアランスの母集団平均を約 64%減少させた。中程度の CYP3A 阻害剤を併用することにより、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与時の曝露量は、180 mg 1 日 2 回投与時に相当する曝露量まで増加すると考えられるが、チカグレロル 180 mg の投与は、試験 D5130C00002 で 12 週間まで検討され安全性の懸念が認められなかった用量である。試験 D5130C00040 において、中程度の CYP3A 阻害剤で認められたチカグレロルの曝露量の増加は、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与時の曝露量と同様であった。さらに、第Ⅲ相臨床試験では、中程度の CYP3A4 阻害剤は併用可とされ、薬物相互作用に関連する有害事象は認められなかった。したがって、中程度の CYP3A4 阻害剤（アンプレナビル、アプレピタント、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル等）はチカグレロルと併用可能である。

2.7.4.5.3.2 CYP3A 誘導薬

リファンピシンは、CYP3A アイソザイムを誘導することが知られており、CYP3A による代謝を受ける薬剤との併用は、併用した薬剤の代謝を促進する可能性が考えられる。試験 D5130C00039 において、チカグレロルとリファンピシンの併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は各々73%及び 86%の低下を示し、AR-C124910XX の C_{max} は変動せず、AUC は 46%低下した。この所見は、急性冠症候群患者での母集団薬物動態解析結果（試験 D5130C05262 及び D5130C00002）と一致しており、CYP3A 誘導薬をチカグレロルと併用したとき、チカグレロルの経口クリアランスを約 110%増加させた。CYP3A 誘導薬（デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）はチカグレロルの曝露量を減少させる同様の作用を有すると予想される。その結果、チカグレロルの有効性を減少させる可能性がある。したがって、PLATO 試験では強力な CYP3A 誘導薬投与中の患者は除外した。

2.7.4.5.3.3 チカグレロルが他剤（CYP3A 基質）に及ぼす影響

非臨床試験において、チカグレロルの CYP3A に及ぼす影響は試験に用いた基質により異なり、活性化、影響なし、阻害作用の様々な影響がみられた。CYP3A 基質の代謝に及ぼすチカグレロルの *in vivo* での影響を、チカグレロルとミダゾラム、シンバスタチン、又はアトルバスタチンとの併用で検討した（試験 D5130C00017、D5130C00032、D5130C00024 及び D5130C00025）。

シンバスタチン及びアトルバスタチン

チカグレロルとシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの C_{max} 及び AUC 値は各々81%及び 56%の増加を示し、シンバスタチンアシドの C_{max} 及び AUC 値は各々64%及び 52%の増加を示した（100～200%増加した者も認められた）。チカグレロルとアトルバスタチンの併用投与により、アトルバスタチンアシドの AUC 及び C_{max} は各々36%及び 23%の増加を示した。すべてのアトルバスタチンの代謝物についても AUC 及び C_{max} が約 13～55%増加が認められた。上記の相互作用の程度から、チカグレロルは弱い CYP3A 阻害剤に分類され、この変化はアトルバスタチンの治療に対し許容できる程度であることから、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ことが示された。しかしながら、シンバスタチンでは被験者によっては 100～200%曝露

量が増加し、これは曝露量に関連した有害事象が認められる 120 mg 投与時と同程度の曝露量である。チカグレロルと lovastatin を併用の際にも同様の相互作用が起こる可能性がある。したがって、シンバスタチンの 40 mg を超える用量（国内での最大承認用量 20 mg/日）が必要な患者の曝露量の変動の程度及び範囲の臨床的な意義について考慮する必要があると考えられた。

経口避妊薬

チカグレロルは弱い CYP3A4 阻害剤として、多くの経口避妊薬の活性エストロゲン作用成分である、エチニルエストラジオールの CYP3A4 を介する水酸化に対するある程度の影響があると予想される。試験 D5130C00042 では、妊娠可能な健康女性被験者 20 例を対象に、チカグレロル（90 mg 1 日 2 回）と Nordette®（単相性経口避妊薬（0.03 mg エチニルエストラジオール＋0.15 mg レボノルゲストレル））の相互作用を検討した。チカグレロルとエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルの併用投与により、エチニルエストラジオールの曝露量は増加（C_{max} で 30%、AUC で 20%）したが、レボノルゲストレルの血漿中濃度に影響はなかった。内因性ホルモン（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール及びプロゲステロン）及びエストロゲン輸送蛋白性ホルモン結合グロブリン濃度に差は認められなかった。黄体期にプロゲステロン濃度は一貫して低く、排卵が起こらず、避妊効果は維持されていることが示唆された。チカグレロルと併用時のエチニルエストラジオールの曝露量増加の程度は、臨床的に重要ではないと予想されるため、チカグレロルと経口避妊薬を併用しても避妊効果の変化はないと考えられる。

ミダゾラム

感受性の高い CYP3A 基質であるミダゾラムの CYP3A4/3A5 を介して主要な代謝物 1-水酸化ミダゾラム及び微量代謝物 4-水酸化ミダゾラムへの代謝に対するチカグレロルの影響を検討する 2 試験を実施した。最初の試験 D5130C00017 では、ミダゾラム（7.5 mg 単回経口投与）代謝へのチカグレロル（400 mg 1 日 1 回）の反復経口投与の影響の有無を検討した。2 番目の試験 D5130C00032 では、健康被験者におけるミダゾラム単回静脈内投与（2.5 mg）及び単回経口投与（7.5 mg）の代謝へのチカグレロル初回負荷量の単回投与（270 mg）及び定常状態のチカグレロル（180 mg 1 日 2 回）の影響の有無を検討した。

最初のミダゾラム試験 D5130C00017 では、ミダゾラムの血漿中濃度は、約 30%低下した。4-水酸化ミダゾラムの全身曝露量である C_{max} 及び AUC_{0-t} は各々35%、47%低下した。主要な代謝物 1-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC には変動はみられなかった。しかし、C_{max} 及び AUC の比（1-水酸化ミダゾラム／ミダゾラム）は、各々41%及び 48%増大した。試験 D5130C00032 の結果で最初のミダゾラム相互作用試験の結果が確認された。上記結果から、1-水酸化ミダゾラム／ミダゾラムの比の増加で示されたように、チカグレロルが CYP3A5 を活性化することにより、ミダゾラムのクリアランスを増加させることが示唆される。この結果は、*in vitro* の代謝試験と一致しており、*in vitro* でもチカグレロルが CYP3A5 を活性化する可能性が示されている。ミダゾラムの曝露量の低下の程度は中等度であることから、チカグレロルは CYP3A5 の弱い活性化剤であると考えられた。

試験 D5130C00050 で、尿中 6β-水酸化コルチゾール／コルチゾールの比を用いてチカグレロルの CYP3A4 に対する影響を検討した。90 mg 1 日 2 回を 5 日間投与したとき、尿中 6β-水酸化コルチゾール／コルチゾールの比の平均値に影響は認められず、CYP3A4 アイソエンザイムの誘導及び阻害しないことが示唆される（試験 D5130C00050）。

2.7.4.5.3.4 CYP2C9 基質

In vitro で、チカグレロル及び AR-C124910XX は、CYP2C9 の作用を中等度に阻害することが示された。しかし、臨床薬理試験で、チカグレロルと代表的な CYP2C9 基質であるトルブタミドの併用投与により、トルブタミド及び主要代謝物である 4-水酸化トルブタミドの体内動態に影響は認められず（試験 D5130C00051）、チカグレロルは *in vivo* で CYP2C9 阻害剤としては作用せず、ワルファリンやトルブタミドのような CYP2C9 を介して代謝される薬物の代謝に影響する可能性は低いと考える。

2.7.4.5.3.5 CYP2D6 基質

Venlafaxine はチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（AUC 及び C_{max}）に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。また、チカグレロルは O-desmethylvenlafaxine の曝露量（AUCτ 及び C_{max}）に影響を及ぼさなかった。これらの結果から、チカグレロルは CYP2D6 を介する代謝に影響を及ぼさないことが示唆された。チカグレロルは venlafaxine の総曝露量（AUCτ）に影響を及ぼさなかったが、venlafaxine の C_{max} の幾何平均は、venlafaxine 単独投与時に比べてチカグレロルと venlafaxine の併用投与時で 22%高かった。総合的に判断して、チカグレロルは CYP2D6 を介した薬物代謝に影響しないことが示された。

2.7.4.5.3.6 P-糖蛋白質との相互作用

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 AR-C124910XX の AUC は 32.5%増加し、C_{max} は 15%低下した。

In vitro で、チカグレロル及び AR-C124910XX は、P-糖蛋白質（Pgp）の基質及び阻害剤であることが示された。健康被験者において、チカグレロルとの併用により、ジゴキシン（Pgp 基質）の C_{max} は 75%増大し、AUC は 28%増大した（試験 D5130C05265）。チカグレロルとの併用により、ジゴキシンの平均トラフ濃度は、約 30%増加し、最大約 200%増加もみられた。ジゴキシンとの併用で、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は影響を受けなかった。ジゴキシンに対する相互作用の程度から、チカグレロルが弱い Pgp 阻害薬と考えられた。その他の Pgp 基質もチカグレロルと併用投与することで同程度の曝露量増加が生じることが考えられる。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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中のチカグレロル投与の安全性は確立されていない。妊娠中のチカグレロル投与に関する臨床データは限られている。妊娠中のチカグレロルの使用は、妊婦に対するベネフィットが胎児に対するリスクに見合う場合にのみ限定すること。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、妊娠可能な女性を組入れ可とした。妊娠可能な女性は、組入れ時に妊娠検査（尿又は血液）が陰性で、信頼できる避妊法を 2 種類（うち一つはバリアー法であること）使用する意思があることを組入れの基準とした。試験期間中、妊娠可能な女性は、投与開始 6 カ月後、12 カ月後（投与終了時）、及び治験責任医師が必要と判断したときに、尿による妊娠検査を受けた。

PLATO 試験では、1 例で尿又は血液による妊娠検査結果が陽性となり、妊娠中に治験薬が投与されたことが報告された。3[redacted] 歳の女性が試験期間中に妊娠し、試験終了後に健康な満期出産女児を出産した。アジア共同第Ⅲ相試験では、試験期間中の妊娠の報告はなかった。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、授乳中の女性は除外したため、授乳中の女性における治験薬投与の報告はない。チカグレロルがヒト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、チカグレロルと活性を保持する代謝物 AR-C124910XX 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。

PEGASUS 試験では妊娠又は授乳中の患者は除外した。妊娠可能な女性は、組入れ時に妊娠検査（尿）が陰性で（中央検査機関にて妊娠検査〔血液〕を実施し結果を確認）、信頼できると治験責任医師が判断した医学的に許容可能な避妊法を使用する意思のある患者のみ組入れ可とした。

PEGASUS 試験において、誤って治験薬を投与された妊娠又は授乳中の女性はなかった。

非臨床試験から、妊娠、胚・胎児発生、分娩、及び出生後発育について、チカグレロルによる直接的な悪影響はないことが示唆された。チカグレロルによる授胎能及び受胎能に影響はみられなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験では、治験実施計画書に規定された用量を超える用量の治験薬を受けた場合を過量投与とした。

PLATO 試験では、合計 27 例（チカグレロル群 16 例、クロピドグレル群 11 例）の過量投与が報告されたが、いずれも有害事象を伴っていなかった。患者が故意に過量に服用した 1 例を除き、その他はすべて、過失による投薬ミスであった。例えば、クロピドグレル未投与例ではない患者にクロピドグレルの初回負荷量を投与したり、錠剤ボトルを取り違えてクロピドグレルの 2 重投与となったり（75 mg 1 日 2 回）、治験薬にクロピドグレルの併用を処方したりというものであった。これらの投薬ミスは、投与開始後 1 日から約 2 カ月までの期間で起こった。

治験薬の過量投与の他に、治療期間中に併用薬の過量投与が 7 例（チカグレロル群 5 例、クロピドグレル群 2 例）みられた。このうち、チカグレロル群では過量投与の重篤な有害事象としての報告が 2 例（薬剤過量投与〔クロルジアゼポキシド〕による自殺企図及び麻薬過量投与〔オキシコドン〕）あったが、クロピドグレル群ではなかった。過量投与の有害事象としての報告は、チカグレロル群 3 例、クロピドグレル群 2 例であった。MedDRA の基本語での過量投与は、過量投与、偶発的過量投与及び偶発的多剤過量投与であった。

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、チカグレロル 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。当該患者は自殺企図の 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ず、回復した。

限られた情報によると、チカグレロル 90 mg 群の 1 例で 57 日間の過量投与があった。1 日あたりの平均服用量は 396 mg と推測される。本過量投与に関連する有害事象はなかった。

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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

チカグレロルに乱用のおそれがあることは示されていない。

薬理特性に基づくと、チカグレロルに薬物乱用のおそれがある可能性は低く、また、臨床試験プログラムにおいてチカグレロルが薬物乱用を誘発することを示す所見は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

抗血小板療法を中止すると、基礎疾患による心血管死又は心筋梗塞のリスクが上昇する場合がある。

PLATO 試験では、チカグレロル群及びクロピドグレル群ともに、0.9%の患者で、30 日間の治験薬投与後観察期間に心血管性イベントが発生した。したがって、治験薬投与後の観察期間における心血管性イベントの発生にチカグレロルとクロピドグレルで差はないと考えられる。心血管性イベントは、チカグレロル群でクロピドグレル群より早く発生したが、全体の発生率に差はない。観察期間中に発生したイベントは相対的に少なく、ばらつきが大きい。

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、チカグレロル 60 mg 群 4959 例及びプラセボ群 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、チカグレロル 60 mg 群 17 例及びプラセボ群 10 例であった（CSED 後に発現したすべての心血管性イベントについては、試験 D5132C00001 の治験総括報告　表 11.2.3.5 及び表 11.2.3.6 参照）。

チカグレロル投与において、離脱症状に関する特別な使用上の注意は必要ない。しかし、チカグレロル投与を中止した場合、抗血小板療法がなくなることにより、心血管性イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発生リスクが高まるおそれがある。したがって、投与の早期中止は避けるべきであり、医師の指導なしにチカグレロル投与を中止すべきでない。有害事象又は手術のため、チカグレロル投与を中断しなければならない場合は、できるだけ速やかに再開すること。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 海外市販後データ

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日現在、チカグレロルの海外での市販後の推定累計患者曝露は 797200 患者年である。チカグレロルの海外での市販後使用経験からアストラゼネカ社は計 8722 の有害事象報告を入手している。有害事象報告数の概要を表 99に示す。

表 99 チカグレロルの市販後使用経験における有害事象報告数の概要（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日現在）

重篤性	重篤	非重篤	計
有害事象報告数 [a]	3994	4728	8722

a 1 つの報告に複数の有害事象が含まれることがある。

次に有害事象の報告数に関する器官別大分類の集計を表 100に示した。さらに表 101では、主に報告された個々の有害事象（基本語、上位 10 事象）の報告数の集計を示した。

市販後使用経験における有害事象の分布は、臨床試験でみられた有害事象と全般的に類似していた。また、チカグレロルで知られている安全性プロファイル、急性冠症候群患者でみられる健康上の問題、あるいは抗血小板薬の使用に関連して発現が予測されるクラスエフェクトを主に反映していた。

表 100　チカグレロルの市販後使用経験における有害事象の器官別大分類の報告数（20■ 年 ■月 ■日現在：MedDRA ver.17.1）

器官別大分類	重篤	非重篤	計[a]
有害事象報告数[b]	7086	9604	16686
呼吸器、胸郭および縦隔障害	839	2764	3601
一般・全身障害および投与部位の状態	994	934	1926
胃腸障害	799	981	1780
心臓障害	1172	217	1389
神経系障害	733	556	1289
皮膚および皮下組織障害	229	884	1113
血管障害	557	456	1013
臨床検査	335	563	898
傷害、中毒および処置合併症	348	438	786
外科および内科処置	54	435	489
筋骨格系および結合組織障害	115	284	399
精神障害	90	280	370
腎および尿路障害	220	125	345
血液およびリンパ系障害	188	116	304
代謝および栄養障害	61	178	239
感染症および寄生虫症	97	104	201
眼障害	77	69	146
免疫系障害	25	80	105
生殖系および乳房障害	29	46	75
耳および迷路障害	17	44	61
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）	52	4	56
肝胆道系障害	44	11	55
社会環境	7	22	29
内分泌障害	1	12	13
先天性、家族性および遺伝性障害	2	1	3
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0	1

a　重篤/非重篤をそれぞれ別集計したが、計欄では 1 例として集計した。
b　MedDRA の基本語により集計

表 101　チカグレロルの市販後使用経験における個々の有害事象の基本語別の報告数（上位 10 事象、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日現在：MedDRA ver.17.1）

基本語[a]	重篤	非重篤	計[b]
呼吸困難	475	2136	2609
鼻出血	86	289	375
出血	185	139	324
医療機器関連の血栓症	316	0	316
適応外使用	6	297	303
発疹	43	248	291
心筋梗塞	275	0	275
胃腸出血	248	17	265
挫傷	22	219	241
浮動性めまい	47	181	228

a　アストラゼネカ社 SOP で定義された症例の集計
b　重篤/非重篤をそれぞれ別集計したが、計欄では 1 例として集計した。

2.7.4.7 臨床的安全性　付録

ブリリンタ®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。

頁

目次

目次 2
2.7.4.7.1 有害事象の因果関係別集計 5
2.7.4.7.1.1 アジア共同第Ⅱ相試験 6
2.7.4.7.1.2 アジア共同第Ⅲ相試験 11
2.7.4.7.1.3 PLATO 試験 44
2.7.4.7.1.4 PEGASUS 試験 141
2.7.4.7.2 有害事象の発現時期別集計 450
2.7.4.7.2.1 アジア共同第Ⅲ相試験 451
2.7.4.7.2.2 PLATO 試験 464
2.7.4.7.2.3 PEGASUS 試験 468
2.7.4.7.3 アジア共同第Ⅲ相試験における内因的要因別の有害事象 494
2.7.4.7.3.1 有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験） 495
2.7.4.7.3.2 有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験） 531
2.7.4.7.3.3 有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験） 567
2.7.4.7.3.4 有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験） 603
2.7.4.7.3.5 有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験） 642

表目次

表 1 有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅱ相試験：日本人安全性解析対象集団） 6
表 2 有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅱ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団） 10
表 3 有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団） 11
表 4 有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団） 36
表 5 有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団） 44
表 6 有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団） 141
表 7 有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団） 171

表 8　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）.....289
表 9　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）.....321
表 10　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（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 群.....451
表 11　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群.....454
表 12　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群.....456
表 13　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群.....461
表 14　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群.....464
表 15　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群.....466
表 16　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群.....468
表 17　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群.....470
表 18　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）プラセボ群.....473
表 19　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群.....475
表 20　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群.....477
表 21　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）プラセボ群.....479
表 22　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群.....481
表 23　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群.....483
表 24　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）プラセボ群.....486
表 25　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群.....488
表 26　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群.....490
表 27　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）プラセボ群.....492
表 28　カテゴリー別有害事象の年齢別集計（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 群.....495

表 29　カテゴリー別有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 496
表 30　有害事象の年齢別集計（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 群 497
表 31　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 514
表 32　カテゴリー別有害事象の性別集計（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 群 531
表 33　カテゴリー別有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 532
表 34　有害事象の性別集計（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 群 533
表 35　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 550
表 36　カテゴリー別有害事象の腎機能別集計（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 群 567
表 37　カテゴリー別有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 568
表 38　有害事象の腎機能別集計（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 群 569
表 39　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 586
表 40　カテゴリー別有害事象の糖尿病既往別集計（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 群 603
表 41　カテゴリー別有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 604
表 42　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群 605
表 43　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 624
表 44　カテゴリー別有害事象の BMI 別集計（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 群 642
表 45　カテゴリー別有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 643
表 46　有害事象の BMI 別集計（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 群 644
表 47　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群 662

2.7.4.7.1　有害事象の因果関係別集計

2.7.4.7.1.1 アジア共同第Ⅱ相試験

表 1　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅱ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 45 mg 群 42 例	チカグレロル 90 mg 群 36 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 45 mg 群 42 例	チカグレロル 90 mg 群 36 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
全有害事象発現例数 (%)	19 (45.2)	26 (72.2)	18 (45.0)	11 (26.2)	12 (33.3)	7 (17.5)
皮膚および皮下組織障害	10 (23.8)	10 (27.8)	8 (20.0)	7 (16.7)	10 (27.8)	3 (7.5)
皮下出血	9 (21.4)	9 (25.0)	3 (7.5)	7 (16.7)	9 (25.0)	2 (5.0)
紫斑	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0
接触性皮膚炎	1 (2.4)	0	1 (2.5)	0	0	0
表皮下出血	0	0	1 (2.5)	0	0	0
丘疹	0	0	1 (2.5)	0	0	0
発疹	0	0	1 (2.5)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)
胃腸障害	3 (7.1)	7 (19.4)	3 (7.5)	2 (4.8)	0	1 (2.5)
便秘	0	2 (5.6)	0	0	0	0
腹部不快感	2 (4.8)	1 (2.8)	1 (2.5)	1 (2.4)	0	1 (2.5)
上腹部痛	0	1 (2.8)	0	0	0	0
下痢	0	1 (2.8)	1 (2.5)	0	0	0
悪心	0	1 (2.8)	0	0	0	0
弛緩歯	0	1 (2.8)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0	0
歯肉出血	0	0	1 (2.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	4 (11.1)	3 (7.5)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (2.4)	4 (11.1)	2 (5.0)	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (2.5)	0	0	0

表 1　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅱ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 45 mg 群 42 例	チカグレロル 90 mg 群 36 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 45 mg 群 42 例	チカグレロル 90 mg 群 36 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.8)	3 (8.3)	2 (5.0)	2 (4.8)	1 (2.8)	0
足関節部骨折	0	1 (2.8)	0	0	0	0
口唇損傷	0	1 (2.8)	0	0	0	0
舌損傷	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0
挫傷	1 (2.4)	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0	0
外傷性出血	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0	0
皮膚損傷	1 (2.4)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	1 (2.5)	0	0	0
転倒	0	0	1 (2.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.1)	2 (5.6)	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (5.0)
鼻出血	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (5.0)
呼吸困難	0	1 (2.8)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (2.4)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0
喀血	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)
眼障害	2 (4.8)	2 (5.6)	0	1 (2.4)	0	0
結膜びらん	0	1 (2.8)	0	0	0	0
結膜充血	0	1 (2.8)	0	0	0	0
結膜出血	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0	0
眼瞼下垂	1 (2.4)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	2 (5.6)	1 (2.5)	0	1 (2.8)	1 (2.5)
注射部位反応	0	1 (2.8)	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0

表 1　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅱ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 45 mg 群 42 例	チカグレロル 90 mg 群 36 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 45 mg 群 42 例	チカグレロル 90 mg 群 36 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
倦怠感	1 (2.4)	0	0	0	0	0
口渇	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)
血管障害	1 (2.4)	2 (5.6)	1 (2.5)	1 (2.4)	1 (2.8)	0
静脈出血	1 (2.4)	1 (2.8)	0	1 (2.4)	1 (2.8)	0
血腫	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0
高血圧	0	1 (2.8)	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (2.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (5.6)	1 (2.5)	0	0	0
関節痛	0	2 (5.6)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (2.5)	0	0	0
神経系障害	2 (4.8)	1 (2.8)	0	1 (2.4)	0	0
頭痛	1 (2.4)	1 (2.8)	0	1 (2.4)	0	0
浮動性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (2.8)	0	0	0	0
動悸	0	1 (2.8)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (2.8)	0	0	0	0
回転性めまい	0	1 (2.8)	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (2.8)	1 (2.5)	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (2.8)	1 (2.5)	0	0	0
精神障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (2.4)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0
血尿	1 (2.4)	0	0	0	0	0

表 1　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅱ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 45 mg 群 42 例	チカグレロル 90 mg 群 36 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 45 mg 群 42 例	チカグレロル 90 mg 群 36 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)
好酸球増加症	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.5)	0	0	0
糖尿病	0	0	1 (2.5)	0	0	0

事象名：MedDRA/J 13.1　　例数（%）
* 治験担当医師による判定。

表 2　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅱ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 45 mg 群 8 例	チカグレロル 90 mg 群 7 例	クロピドグレル 75 mg 群 6 例	チカグレロル 45 mg 群 8 例	チカグレロル 90 mg 群 7 例	クロピドグレル 75 mg 群 6 例
全有害事象発現例数 (%)	5 (62.5)	5 (71.4)	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (28.6)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	2 (28.6)	0	0	1 (14.3)	0
労作性呼吸困難	0	2 (28.6)	0	0	1 (14.3)	0
咳嗽	1 (12.5)	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (25.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (16.7)
腹部不快感	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
下痢	1 (12.5)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (12.5)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
心臓障害	1 (12.5)	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	0
洞性徐脈	0	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	0
うっ血性心不全	1 (12.5)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	1 (14.3)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (14.3)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	0	0
倦怠感	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	0	1 (14.3)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (14.3)	0	0	0	0
神経系障害	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
頭痛	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
斑状出血	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0

事象名：MedDRA/J 13.1。* 治験担当医師による判定。　　例数（%）

2.7.4.7.1.2 アジア共同第Ⅲ相試験

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
全有害事象発現例数 (%)	310 (88.8)	313 (92.1)	139 (39.8)	107 (31.5)
胃腸障害	130 (37.2)	151 (44.4)	26 (7.4)	20 (5.9)
便秘	50 (14.3)	52 (15.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
下痢	23 (6.6)	23 (6.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	19 (5.4)	27 (7.9)	0	0
悪心	17 (4.9)	24 (7.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
腹部不快感	8 (2.3)	9 (2.6)	1 (0.3)	0
歯肉出血	8 (2.3)	3 (0.9)	6 (1.7)	1 (0.3)
上腹部痛	7 (2.0)	3 (0.9)	0	2 (0.6)
腹部膨満	4 (1.1)	2 (0.6)	0	0
結腸ポリープ	4 (1.1)	2 (0.6)	0	0
口腔内出血	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
齲歯	3 (0.9)	8 (2.4)	0	0
胃炎	3 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.3)	2 (0.6)
口内炎	3 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
痔出血	3 (0.9)	3 (0.9)	0	1 (0.3)
胃潰瘍	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0
メレナ	2 (0.6)	3 (0.9)	0	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
萎縮性胃炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
胃腸出血	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
下腹部痛	2 (0.6)	0	0	0
歯肉炎	2 (0.6)	0	0	0
歯周病	2 (0.6)	0	0	0
上部消化管出血	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
口唇出血	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
胃ポリープ	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0
歯周炎	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0
腸憩室	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
歯肉腫脹	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)
排便障害	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
裂肛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
痔核	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
大腸炎	1 (0.3)	0	0	0
虚血性大腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
舌炎	1 (0.3)	0	0	0
腰ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0
食道潰瘍出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
直腸出血	1 (0.3)	0	0	0
後腹膜線維症	1 (0.3)	0	0	0
小腸潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
臍ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0
肛門出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
下部消化管出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
腹腔内出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
出血性小腸潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
弛緩歯	1 (0.3)	0	0	0
腹痛	0	6 (1.8)	0	0
消化不良	0	6 (1.8)	0	1 (0.3)
口唇炎	0	4 (1.2)	0	0
歯痛	0	3 (0.9)	0	0
アフタ性口内炎	0	2 (0.6)	0	0
腸炎	0	2 (0.6)	0	0
裂孔ヘルニア	0	2 (0.6)	0	0
出血性腸憩室	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
小腸炎	0	1 (0.3)	0	0
鼓腸	0	1 (0.3)	0	0
胃出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃腸管血管異形成	0	1 (0.3)	0	0
歯肉痛	0	1 (0.3)	0	0
直腸炎	0	1 (0.3)	0	0
歯根嚢胞	0	1 (0.3)	0	0
十二指腸瘢痕	0	1 (0.3)	0	0
食道ポリープ	0	1 (0.3)	0	0
糞塊	0	1 (0.3)	0	0
顕微鏡的大腸炎	0	1 (0.3)	0	0
アレルギー性大腸炎	0	1 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	129 (37.0)	98 (28.8)	54 (15.5)	28 (8.2)
皮下出血	69 (19.8)	36 (10.6)	46 (13.2)	24 (7.1)
湿疹	14 (4.0)	9 (2.6)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
発疹	13 (3.7)	20 (5.9)	0	1 (0.3)
水疱	8 (2.3)	9 (2.6)	1 (0.3)	0
接触性皮膚炎	7 (2.0)	5 (1.5)	0	0
紅斑	6 (1.7)	8 (2.4)	0	0
薬疹	6 (1.7)	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.3)
そう痒症	5 (1.4)	10 (2.9)	0	2 (0.6)
皮脂欠乏性湿疹	5 (1.4)	4 (1.2)	0	0
蕁麻疹	5 (1.4)	4 (1.2)	1 (0.3)	0
紫斑	4 (1.1)	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)
斑状出血	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
過角化	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
皮膚剥脱	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
皮膚びらん	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
皮膚炎	2 (0.6)	0	0	0
点状出血	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
皮下結節	2 (0.6)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0
ざ瘡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
多汗症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
皮膚嚢腫	1 (0.3)	0	0	0
おむつ皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.3)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
爪床出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
全身紅斑	1 (0.3)	0	0	0
乾皮症	0	2 (0.6)	0	0
円形脱毛症	0	1 (0.3)	0	0
発汗障害	0	1 (0.3)	0	0
紅色汗疹	0	1 (0.3)	0	0
乾癬	0	1 (0.3)	0	0
全身性皮疹	0	1 (0.3)	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (0.3)	0	0
皮膚刺激	0	1 (0.3)	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.3)	0	0
全身性そう痒症	0	1 (0.3)	0	0
皮膚出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (32.4)	92 (27.1)	20 (5.7)	16 (4.7)
発熱	52 (14.9)	47 (13.8)	2 (0.6)	4 (1.2)
穿刺部位出血	26 (7.4)	14 (4.1)	10 (2.9)	7 (2.1)
非心臓性胸痛	8 (2.3)	1 (0.3)	0	0
末梢性浮腫	7 (2.0)	10 (2.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
穿刺部位疼痛	6 (1.7)	7 (2.1)	0	0
血管穿刺部位出血	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.6)	0
穿刺部位反応	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
乾燥症	3 (0.9)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0
疲労	2 (0.6)	6 (1.8)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
医療機器関連の血栓症	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)
浮腫	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
胸部不快感	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
医療機器挿入合併症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胸痛	2 (0.6)	0	0	0
顔面浮腫	2 (0.6)	0	0	0
医療機器合併症	2 (0.6)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0
倦怠感	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
注射部位紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
医療機器閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
投与部位反応	1 (0.3)	0	0	0
適用部位発疹	1 (0.3)	0	0	0
顔面痛	1 (0.3)	0	0	0
熱感	1 (0.3)	0	0	0
歩行障害	1 (0.3)	0	0	0
注射部位びらん	1 (0.3)	0	0	0
注射部位血腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
疼痛	1 (0.3)	0	0	0
口渇	1 (0.3)	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
穿刺部位硬結	1 (0.3)	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	1 (0.3)	0	0	0
廃用症候群	0	2 (0.6)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
血管穿刺部位疼痛	0	2 (0.6)	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	1 (0.3)	0	0
悪寒	0	1 (0.3)	0	0
不快感	0	1 (0.3)	0	0
注射部位硬結	0	1 (0.3)	0	0
局所腫脹	0	1 (0.3)	0	0
腫脹	0	1 (0.3)	0	0
腋窩痛	0	1 (0.3)	0	0
分泌物分泌	0	1 (0.3)	0	0
粘膜出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
潰瘍性出血	0	1 (0.3)	0	0
穿刺部位腫脹	0	1 (0.3)	0	0
心臓障害	110 (31.5)	117 (34.4)	4 (1.1)	8 (2.4)
心筋梗塞	34 (9.7)	23 (6.8)	0	0
狭心症	16 (4.6)	21 (6.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
冠動脈狭窄	14 (4.0)	17 (5.0)	0	0
徐脈	10 (2.9)	8 (2.4)	0	1 (0.3)
心不全	8 (2.3)	8 (2.4)	0	0
心室性頻脈	8 (2.3)	8 (2.4)	0	0
心室性期外収縮	7 (2.0)	6 (1.8)	0	0
心室細動	5 (1.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
不安定狭心症	4 (1.1)	5 (1.5)	0	0
うっ血性心不全	4 (1.1)	2 (0.6)	0	1 (0.3)
心房細動	3 (0.9)	10 (2.9)	0	0
動悸	3 (0.9)	5 (1.5)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
頻脈	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
心嚢液貯留	3 (0.9)	0	0	0
心筋虚血	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0
冠動脈解離	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0
心原性ショック	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0
心膜炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
急性心筋梗塞	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
不整脈	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
上室性期外収縮	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
心臓内血栓	2 (0.6)	0	0	0
プリンツメタル狭心症	1 (0.3)	4 (1.2)	0	2 (0.6)
慢性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
洞不全症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
冠動脈穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
左脚ブロック	1 (0.3)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.3)	0	0	0
心筋断裂	1 (0.3)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
心不快感	1 (0.3)	0	0	0
梗塞後狭心症	1 (0.3)	0	0	0
無脈性電気活動	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
冠動脈閉塞	0	2 (0.6)	0	0
冠動脈硬化症	0	1 (0.3)	0	0
房室ブロック	0	1 (0.3)	0	0
心タンポナーデ	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
心拡大	0	1 (0.3)	0	0
肥大型心筋症	0	1 (0.3)	0	0
心筋炎	0	1 (0.3)	0	0
収縮性心膜炎	0	1 (0.3)	0	0
洞停止	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	1 (0.3)	0	0
心穿孔	0	1 (0.3)	0	0
ストレス心筋症	0	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	95 (27.2)	102 (30.0)	0	0
鼻咽頭炎	55 (15.8)	57 (16.8)	0	0
尿路感染	8 (2.3)	6 (1.8)	0	0
肺炎	7 (2.0)	3 (0.9)	0	0
上気道感染	6 (1.7)	5 (1.5)	0	0
胃腸炎	4 (1.1)	5 (1.5)	0	0
インフルエンザ	4 (1.1)	5 (1.5)	0	0
鼻炎	4 (1.1)	0	0	0
気管支炎	3 (0.9)	6 (1.8)	0	0
咽頭炎	3 (0.9)	5 (1.5)	0	0
腎盂腎炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
尿道炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
耳下腺炎	2 (0.6)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	2 (0.6)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.3)	6 (1.8)	0	0
足部白癬	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
麦粒腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
外耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
菌血症	1 (0.3)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0	0	0
感染	1 (0.3)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.3)	0	0	0
創傷感染	1 (0.3)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.3)	0	0	0
鼠径部膿瘍	1 (0.3)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.3)	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.3)	0	0	0
口腔細菌感染	1 (0.3)	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.3)	0	0	0
膀胱炎	0	2 (0.6)	0	0
爪真菌症	0	2 (0.6)	0	0
トリコフィトン感染症	0	2 (0.6)	0	0
アデノウイルス結膜炎	0	1 (0.3)	0	0
虫垂炎	0	1 (0.3)	0	0
蓄膿	0	1 (0.3)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3)	0	0
C型肝炎	0	1 (0.3)	0	0
ヘルペス性角膜炎	0	1 (0.3)	0	0
精巣炎	0	1 (0.3)	0	0
急性中耳炎	0	1 (0.3)	0	0
慢性中耳炎	0	1 (0.3)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
歯感染	0	1 (0.3)	0	0
アデノイド咽頭炎	0	1 (0.3)	0	0
細菌感染	0	1 (0.3)	0	0
マイコバクテリア感染	0	1 (0.3)	0	0
穿刺部位感染	0	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.3)	0	0
処置後感染	0	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (25.8)	65 (19.1)	27 (7.7)	17 (5.0)
鼻出血	37 (10.6)	16 (4.7)	18 (5.2)	12 (3.5)
咳嗽	17 (4.9)	18 (5.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
呼吸困難	15 (4.3)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
喀血	9 (2.6)	1 (0.3)	4 (1.1)	0
上気道の炎症	8 (2.3)	4 (1.2)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	4 (1.1)	8 (2.4)	0	0
労作性呼吸困難	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
過換気	3 (0.9)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0
慢性気管支炎	2 (0.6)	0	0	0
鼻閉	2 (0.6)	0	0	0
胸水	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
発声障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肺うっ血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
肺水腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
無気肺	1 (0.3)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	0	0
肺気腫	1 (0.3)	0	0	0
肥厚性鼻炎	1 (0.3)	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
胸部出血	1 (0.3)	0	0	0
低酸素症	0	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胸膜炎	0	1 (0.3)	0	0
肺高血圧症	0	1 (0.3)	0	0
呼吸窮迫	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鼻漏	0	1 (0.3)	0	0
声帯ポリープ	0	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	86 (24.6)	96 (28.2)	4 (1.1)	2 (0.6)
背部痛	44 (12.6)	45 (13.2)	0	0
四肢痛	12 (3.4)	10 (2.9)	0	1 (0.3)
筋肉痛	11 (3.2)	6 (1.8)	1 (0.3)	0
関節痛	9 (2.6)	10 (2.9)	0	0
筋骨格痛	8 (2.3)	10 (2.9)	0	0
筋骨格硬直	6 (1.7)	5 (1.5)	0	0
頚部痛	3 (0.9)	5 (1.5)	0	0
出血性関節症	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
筋力低下	3 (0.9)	0	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
関節周囲炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
変形性脊椎症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
側腹部痛	2 (0.6)	0	0	0
骨痛	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0
筋痙縮	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
骨粗鬆症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
骨嚢腫	1 (0.3)	0	0	0
凧径部痛	1 (0.3)	0	0	0
筋肉内出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
変形性関節症	1 (0.3)	0	0	0
滑液嚢腫	1 (0.3)	0	0	0
筋肉疲労	1 (0.3)	0	0	0
関節炎	0	3 (0.9)	0	0
関節腫脹	0	1 (0.3)	0	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.3)	0	0
腱鞘炎	0	1 (0.3)	0	0
椎間板突出	0	1 (0.3)	0	0
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.3)	0	0
手変形	0	1 (0.3)	0	0
精神障害	72 (20.6)	58 (17.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
不眠症	53 (15.2)	49 (14.4)	0	1 (0.3)
落ち着きのなさ	14 (4.0)	3 (0.9)	0	0
譫妄	5 (1.4)	3 (0.9)	0	0
不安	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
うつ病	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
心身症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
不安障害	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
激越	1 (0.3)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.3)	0	0	0
精神障害	1 (0.3)	0	0	0
身体疾患による精神障害	1 (0.3)	0	0	0
解離	0	1 (0.3)	0	0
全般性不安障害	0	1 (0.3)	0	0
統合失調症	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	71 (20.3)	82 (24.1)	9 (2.6)	2 (0.6)
頭痛	29 (8.3)	54 (15.9)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	9 (2.6)	9 (2.6)	2 (0.6)	0
感覚鈍麻	7 (2.0)	8 (2.4)	0	0
失神寸前の状態	5 (1.4)	2 (0.6)	0	0
脳梗塞	4 (1.1)	3 (0.9)	1 (0.3)	0
体位性めまい	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0
ラクナ梗塞	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
肋間神経痛	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
脳出血	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0
単麻痺	2 (0.6)	0	0	0
緊張性頭痛	2 (0.6)	0	0	0
一過性脳虚血発作	2 (0.6)	0	0	0
失神	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
コリン作動性症候群	1 (0.3)	0	0	0
味覚異常	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
頭部不快感	1 (0.3)	0	0	0
意識消失	1 (0.3)	0	0	0
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.3)	0	0	0
神経痛	1 (0.3)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)	0	0	0
脊椎炎性脊髄症	1 (0.3)	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
椎骨動脈閉塞	1 (0.3)	0	0	0
認知障害	1 (0.3)	0	0	0
頚動脈狭窄	0	2 (0.6)	0	0
脳血管発作	0	1 (0.3)	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0
異常感覚	0	1 (0.3)	0	0
塞栓性脳卒中	0	1 (0.3)	0	0
老年認知症	0	1 (0.3)	0	0
平衡障害	0	1 (0.3)	0	0
パーキンソン病	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
脳幹卒中	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	71 (20.3)	64 (18.8)	11 (3.2)	12 (3.5)
挫傷	14 (4.0)	8 (2.4)	0	1 (0.3)
ステント内冠動脈再狭窄	13 (3.7)	12 (3.5)	0	1 (0.3)
処置による疼痛	7 (2.0)	1 (0.3)	0	0
冠動脈再狭窄	6 (1.7)	9 (2.6)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
皮下血腫	6 (1.7)	2 (0.6)	5 (1.4)	0
処置による出血	5 (1.4)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)
処置後出血	5 (1.4)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
転倒	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
外傷性出血	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
靭帯捻挫	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
ステント内動脈再狭窄	3 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
裂傷	2 (0.6)	3 (0.9)	0	2 (0.6)
擦過傷	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0
熱傷	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
頭部損傷	2 (0.6)	0	0	0
創合併症	2 (0.6)	0	0	0
歯牙破折	2 (0.6)	0	0	0
尿道損傷	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
節足動物刺傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
外傷性血腫	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
眼部熱性熱傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
創傷出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
動物咬傷	1 (0.3)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.3)	0	0	0
圧迫骨折	1 (0.3)	0	0	0
膝蓋骨骨折	1 (0.3)	0	0	0
引っかき傷	1 (0.3)	0	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
脛骨骨折	1 (0.3)	0	0	0
切開部位出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
脳挫傷	1 (0.3)	0	0	0
処置後合併症	1 (0.3)	0	0	0
処置後心筋梗塞	1 (0.3)	0	0	0
注射に伴う反応	1 (0.3)	0	0	0
橈骨骨折	0	2 (0.6)	0	0
四肢損傷	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)
石綿肺症	0	1 (0.3)	0	0
凍瘡	0	1 (0.3)	0	0
鎖骨骨折	0	1 (0.3)	0	0
脂肪塞栓症	0	1 (0.3)	0	0
骨折	0	1 (0.3)	0	0
外傷性血尿	0	1 (0.3)	0	0
熱射病	0	1 (0.3)	0	0
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.3)	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.3)	0	0
創部分泌	0	1 (0.3)	0	0
血管偽動脈瘤	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肉離れ	0	1 (0.3)	0	0
術後発熱	0	1 (0.3)	0	0
骨格損傷	0	1 (0.3)	0	0
皮膚損傷	0	1 (0.3)	0	0
外傷性頭蓋内出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血管確保合併症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
四肢圧挫損傷	0	1 (0.3)	0	0
外傷後頚部症候群	0	1 (0.3)	0	0
血管障害	63 (18.1)	69 (20.3)	20 (5.7)	13 (3.8)
高血圧	23 (6.6)	26 (7.6)	0	0
出血	15 (4.3)	12 (3.5)	12 (3.4)	7 (2.1)
血腫	9 (2.6)	6 (1.8)	7 (2.0)	5 (1.5)
低血圧	7 (2.0)	6 (1.8)	0	0
起立性低血圧	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
静脈炎	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
再潅流障害	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
コントロール不良の血圧	2 (0.6)	0	0	0
循環虚脱	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
レイノー現象	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
動脈瘤	1 (0.3)	0	0	0
大動脈狭窄	1 (0.3)	0	0	0
動静脈瘻	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
潮紅	1 (0.3)	0	0	0
血管障害	1 (0.3)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	3 (0.9)	0	0
大動脈解離	0	2 (0.6)	0	0
末梢冷感	0	2 (0.6)	0	0
血栓症	0	2 (0.6)	0	0
空気塞栓症	0	1 (0.3)	0	0
動脈硬化症	0	1 (0.3)	0	0
出血性梗塞	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
大腿動脈閉塞	0	1 (0.3)	0	0
血管穿孔	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	45 (12.9)	32 (9.4)	8 (2.3)	3 (0.9)
高尿酸血症	12 (3.4)	5 (1.5)	6 (1.7)	2 (0.6)
糖尿病	9 (2.6)	5 (1.5)	0	0
低血糖症	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0
痛風	5 (1.4)	4 (1.2)	0	0
低カリウム血症	3 (0.9)	4 (1.2)	0	0
脂質異常症	3 (0.9)	4 (1.2)	0	0
高カリウム血症	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
高脂血症	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
食欲減退	2 (0.6)	3 (0.9)	0	1 (0.3)
高血糖	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0
脱水	2 (0.6)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
低アルブミン血症	1 (0.3)	0	0	0
血液量減少症	1 (0.3)	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	2 (0.6)	0	0
電解質失調	0	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	43 (12.3)	31 (9.1)	9 (2.6)	7 (2.1)
血尿	27 (7.7)	19 (5.6)	9 (2.6)	6 (1.8)
乏尿	4 (1.1)	0	0	0
尿道出血	3 (0.9)	0	0	0
腎機能障害	2 (0.6)	5 (1.5)	0	1 (0.3)

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
排尿困難	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
尿管結石	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
頻尿	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
急性腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
腎動脈狭窄症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
水腎症	1 (0.3)	0	0	0
腎結石症	1 (0.3)	0	0	0
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	0	0	0
腎障害	1 (0.3)	0	0	0
尿管狭窄	1 (0.3)	0	0	0
尿道障害	1 (0.3)	0	0	0
尿道痛	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病性腎症	1 (0.3)	0	0	0
慢性腎不全	0	2 (0.6)	0	0
腎萎縮	0	1 (0.3)	0	0
非感染性膀胱炎	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	30 (8.6)	31 (9.1)	4 (1.1)	5 (1.5)
血中尿酸増加	5 (1.4)	5 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.6)
尿中血陽性	3 (0.9)	3 (0.9)	0	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
肝機能検査異常	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.3)
血圧上昇	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
血圧低下	1 (0.3)	5 (1.5)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
好酸球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
体重減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
出血時間延長	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
血中カリウム減少	1 (0.3)	0	0	0
尿中血	1 (0.3)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0	0
心電図異常	1 (0.3)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0	0	0
心拍数減少	1 (0.3)	0	0	0
脂質異常	1 (0.3)	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.3)	0	0
心電図ＱＲＳ群延長	0	1 (0.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.3)	0	0
便潜血陽性	0	1 (0.3)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
細胞マーカー増加	0	1 (0.3)	0	0
眼障害	23 (6.6)	16 (4.7)	3 (0.9)	1 (0.3)
白内障	5 (1.4)	4 (1.2)	0	0
糖尿病網膜症	4 (1.1)	3 (0.9)	0	0
結膜出血	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	0
結膜炎	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0
眼乾燥	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
眼精疲労	2 (0.6)	0	0	0
網膜出血	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
閉塞隅角緑内障	1 (0.3)	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.3)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	0	0
黄斑浮腫	1 (0.3)	0	0	0
網膜滲出物	1 (0.3)	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.3)	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0
脈絡網膜障害	1 (0.3)	0	0	0
眼出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)
緑内障	0	2 (0.6)	0	0
結膜浮腫	0	1 (0.3)	0	0
眼痛	0	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	18 (5.2)	18 (5.3)	5 (1.4)	6 (1.8)
肝機能異常	10 (2.9)	9 (2.6)	5 (1.4)	3 (0.9)
脂肪肝	4 (1.1)	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	6 (1.8)	0	2 (0.6)

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0	0	0
胆石症	1 (0.3)	0	0	0
肝嚢胞	1 (0.3)	0	0	0
過形成性胆嚢症	1 (0.3)	0	0	0
胆嚢ポリープ	1 (0.3)	0	0	0
肝損傷	1 (0.3)	0	0	0
アルコール性肝疾患	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胆嚢炎	0	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	17 (4.9)	11 (3.2)	2 (0.6)	2 (0.6)
回転性めまい	6 (1.7)	5 (1.5)	0	1 (0.3)
耳出血	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
耳鳴	4 (1.1)	2 (0.6)	0	0
片耳難聴	1 (0.3)	0	0	0
耳垢栓塞	1 (0.3)	0	0	0
突発難聴	1 (0.3)	0	0	0
耳茸	0	1 (0.3)	0	0
鼓膜穿孔	0	1 (0.3)	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	14 (4.0)	23 (6.8)	5 (1.4)	11 (3.2)
貧血	9 (2.6)	10 (2.9)	2 (0.6)	5 (1.5)
好酸球増加症	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
血小板減少症	0	4 (1.2)	0	2 (0.6)
播種性血管内凝固	0	1 (0.3)	0	0
リンパ節症	0	1 (0.3)	0	0
好中球減少症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.3)	0	0
汎血球減少症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	8 (2.3)	6 (1.8)	0	0
女性化乳房	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
前立腺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
前立腺腫大	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
前立腺結石	1 (0.3)	0	0	0
性器発疹	1 (0.3)	0	0	0
陰茎出血	1 (0.3)	0	0	0
子宮頚部出血	1 (0.3)	0	0	0
骨盤痛	0	1 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.4)	13 (3.8)	0	0
脂肪腫	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
肺の悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
神経腫	1 (0.3)	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.3)	0	0	0
卵巣新生物	1 (0.3)	0	0	0
膀胱癌	0	2 (0.6)	0	0

表 3　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例	チカグレロル 90 mg 群 349 例	クロピドグレル 75 mg 群 340 例
胃癌	0	2 (0.6)	0	0
角膜の良性新生物	0	1 (0.3)	0	0
リンパ節転移	0	1 (0.3)	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.3)	0	0
大腸腺腫	0	1 (0.3)	0	0
消化管間質性腫瘍	0	1 (0.3)	0	0
線維性組織球腫	0	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
季節性アレルギー	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
複合アレルギー	1 (0.3)	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.3)	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	1 (0.3)	0	0
食物アレルギー	0	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
表皮融解	1 (0.3)	0	0	0
膵胆管合流異常	0	1 (0.3)	0	0

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）
* 治験担当医師による判定。

表 4　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
全有害事象発現例数 (%)	33 (86.8)	30 (75.0)	8 (21.1)	3 (7.5)
胃腸障害	22 (57.9)	11 (27.5)	2 (5.3)	2 (5.0)
便秘	9 (23.7)	3 (7.5)	0	1 (2.5)
消化不良	4 (10.5)	2 (5.0)	0	0
悪心	4 (10.5)	2 (5.0)	0	0
上腹部痛	3 (7.9)	0	0	0
下痢	3 (7.9)	0	0	0
上部消化管出血	2 (5.3)	1 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.5)
胃炎	2 (5.3)	0	0	0
嘔吐	2 (5.3)	0	0	0
腹部膨満	1 (2.6)	2 (5.0)	0	0
腹部不快感	1 (2.6)	0	0	0
萎縮性胃炎	1 (2.6)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.6)	0	0	0
胃腸出血	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
消化器痛	1 (2.6)	0	0	0
血便排泄	1 (2.6)	0	0	0
消化性潰瘍	1 (2.6)	0	0	0
歯痛	1 (2.6)	0	0	0
機械的イレウス	1 (2.6)	0	0	0
おくび	0	1 (2.5)	0	0
食道炎	0	1 (2.5)	0	0
歯周病	0	1 (2.5)	0	0
歯周炎	0	1 (2.5)	0	0
埋伏歯	0	1 (2.5)	0	0

表 4　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (50.0)	13 (32.5)	5 (13.2)	0
呼吸困難	7 (18.4)	5 (12.5)	4 (10.5)	0
咳嗽	6 (15.8)	4 (10.0)	0	0
湿性咳嗽	3 (7.9)	2 (5.0)	0	0
鼻漏	3 (7.9)	0	0	0
鼻出血	2 (5.3)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.6)	0
急性肺水腫	1 (2.6)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0
喀血	1 (2.6)	0	0	0
鼻閉塞	1 (2.6)	0	0	0
肺水腫	1 (2.6)	0	0	0
しゃっくり	0	1 (2.5)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.5)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (2.5)	0	0
神経系障害	17 (44.7)	12 (30.0)	0	0
浮動性めまい	13 (34.2)	9 (22.5)	0	0
頭痛	4 (10.5)	3 (7.5)	0	0
振戦	1 (2.6)	0	0	0
代謝性脳症	1 (2.6)	0	0	0
感覚鈍麻	0	4 (10.0)	0	0
記憶障害	0	1 (2.5)	0	0
錯感覚	0	1 (2.5)	0	0

表 4　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (28.9)	8 (20.0)	0	0
発熱	4 (10.5)	4 (10.0)	0	0
胸痛	3 (7.9)	0	0	0
浮腫	2 (5.3)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (2.6)	2 (5.0)	0	0
無力症	1 (2.6)	0	0	0
易刺激性	1 (2.6)	0	0	0
医療機器合併症	1 (2.6)	0	0	0
異物感	1 (2.6)	0	0	0
疲労	0	1 (2.5)	0	0
全身性浮腫	0	1 (2.5)	0	0
代謝および栄養障害	9 (23.7)	5 (12.5)	0	0
低カリウム血症	2 (5.3)	3 (7.5)	0	0
高カリウム血症	2 (5.3)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (2.6)	1 (2.5)	0	0
アシドーシス	1 (2.6)	0	0	0
糖尿病	1 (2.6)	0	0	0
耐糖能障害	1 (2.6)	0	0	0
低血糖症	1 (2.6)	0	0	0
食欲減退	1 (2.6)	0	0	0
痛風	0	1 (2.5)	0	0
高リン酸塩血症	0	1 (2.5)	0	0
高尿酸血症	0	1 (2.5)	0	0

表 4　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
心臓障害	9 (23.7)	3 (7.5)	0	0
急性心筋梗塞	2 (5.3)	1 (2.5)	0	0
心房細動	2 (5.3)	0	0	0
洞性徐脈	1 (2.6)	1 (2.5)	0	0
不安定狭心症	1 (2.6)	0	0	0
徐脈	1 (2.6)	0	0	0
うっ血性心不全	1 (2.6)	0	0	0
心筋梗塞	1 (2.6)	0	0	0
心室細動	1 (2.6)	0	0	0
大動脈弁疾患	1 (2.6)	0	0	0
狭心症	0	1 (2.5)	0	0
感染症および寄生虫症	8 (21.1)	6 (15.0)	0	0
上気道感染	3 (7.9)	2 (5.0)	0	0
尿路感染	2 (5.3)	0	0	0
蜂巣炎	1 (2.6)	1 (2.5)	0	0
膿瘍	1 (2.6)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (2.6)	0	0	0
爪真菌症	1 (2.6)	0	0	0
肺炎	1 (2.6)	0	0	0
鼻炎	1 (2.6)	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (2.6)	0	0	0
化膿	1 (2.6)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	2 (5.0)	0	0
毛包炎	0	1 (2.5)	0	0

表 4　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
帯状疱疹	0	1 (2.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (18.4)	4 (10.0)	0	1 (2.5)
蕁麻疹	3 (7.9)	0	0	0
そう痒症	2 (5.3)	1 (2.5)	0	0
湿疹	2 (5.3)	0	0	0
多汗症	2 (5.3)	0	0	0
浮腫性硬化症	1 (2.6)	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (2.6)	0	0	0
斑状出血	0	2 (5.0)	0	0
ざ瘡	0	1 (2.5)	0	0
全身性そう痒症	0	1 (2.5)	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	5 (13.2)	6 (15.0)	0	0
四肢痛	3 (7.9)	0	0	0
筋骨格痛	2 (5.3)	0	0	0
関節痛	1 (2.6)	1 (2.5)	0	0
背部痛	0	1 (2.5)	0	0
頚部痛	0	1 (2.5)	0	0
椎間板突出	0	1 (2.5)	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (2.5)	0	0
鼡径部腫瘤	0	1 (2.5)	0	0
血管障害	5 (13.2)	5 (12.5)	1 (2.6)	0
血腫	2 (5.3)	0	1 (2.6)	0
低血圧	2 (5.3)	0	0	0
大動脈狭窄	1 (2.6)	0	0	0
蒼白	1 (2.6)	0	0	0

表 4　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
出血	0	2 (5.0)	0	0
動静脈瘻	0	1 (2.5)	0	0
高血圧	0	1 (2.5)	0	0
間欠性跛行	0	1 (2.5)	0	0
精神障害	5 (13.2)	1 (2.5)	0	0
不眠症	5 (13.2)	0	0	0
身体疾患による精神障害	1 (2.6)	0	0	0
睡眠障害	0	1 (2.5)	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (10.5)	0	0	0
貧血	4 (10.5)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (10.5)	0	0	0
膀胱拡大	1 (2.6)	0	0	0
排尿困難	1 (2.6)	0	0	0
血尿	1 (2.6)	0	0	0
腎結石症	1 (2.6)	0	0	0
夜間頻尿	1 (2.6)	0	0	0
尿閉	1 (2.6)	0	0	0
尿異常	1 (2.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.9)	5 (12.5)	0	0
挫傷	1 (2.6)	1 (2.5)	0	0
創し開	1 (2.6)	0	0	0
四肢損傷	1 (2.6)	0	0	0
足関節部骨折	0	1 (2.5)	0	0
熱傷	0	1 (2.5)	0	0
関節損傷	0	1 (2.5)	0	0

表 4　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
靭帯断裂	0	1 (2.5)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (5.3)	2 (5.0)	0	0
良性前立腺肥大症	1 (2.6)	0	0	0
乳房圧痛	1 (2.6)	0	0	0
前立腺炎	1 (2.6)	0	0	0
陰茎分泌物	1 (2.6)	0	0	0
骨盤痛	0	1 (2.5)	0	0
性機能不全	0	1 (2.5)	0	0
眼障害	2 (5.3)	0	0	0
結膜炎	1 (2.6)	0	0	0
霧視	1 (2.6)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.6)	3 (7.5)	0	0
骨髄異形成症候群	1 (2.6)	0	0	0
脂肪腫	0	1 (2.5)	0	0
甲状腺新生物	0	1 (2.5)	0	0
女性乳癌	0	1 (2.5)	0	0
肝胆道系障害	1 (2.6)	1 (2.5)	0	0
アルコール性肝疾患	1 (2.6)	0	0	0
急性胆嚢炎	0	1 (2.5)	0	0
胆石症	0	1 (2.5)	0	0
耳および迷路障害	1 (2.6)	0	0	0
耳鳴	1 (2.6)	0	0	0

表 4　　有害事象の因果関係別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例	チカグレロル 90 mg 群 38 例	クロピドグレル 75 mg 群 40 例
臨床検査	0	1 (2.5)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (2.5)	0	0

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）
* 治験担当医師による判定。

2.7.4.7.1.3 PLATO 試験

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
全有害事象発現例数　（%）	6714(72.7)	6398(69.6)	1746(18.9)	1143(12.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2389(25.9)	1720(18.7)	535(5.8)	242(2.6)
呼吸困難	1104(12.0)	598(6.5)	195(2.1)	48(0.5)
鼻出血	558(6.0)	308(3.4)	314(3.4)	159(1.7)
咳嗽	452(4.9)	427(4.6)	7(0.1)	8(0.1)
労作性呼吸困難	176(1.9)	127(1.4)	5(0.1)	5(0.1)
肺水腫	64(0.7)	71(0.8)	0(0.0)	1(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	58(0.6)	41(0.4)	3(0.0)	0(0.0)
喀血	50(0.5)	41(0.4)	19(0.2)	12(0.1)
胸水	50(0.5)	61(0.7)	1(0.0)	1(0.0)
口腔咽頭痛	33(0.4)	22(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
肺塞栓症	31(0.3)	20(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
肺線維症	29(0.3)	27(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
肺うっ血	28(0.3)	33(0.4)	1(0.0)	0(0.0)
急性肺水腫	24(0.3)	27(0.3)	2(0.0)	2(0.0)
ラ音	23(0.2)	24(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
湿性咳嗽	22(0.2)	21(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
肺高血圧症	18(0.2)	22(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
喘息	17(0.2)	27(0.3)	0(0.0)	1(0.0)
気胸	16(0.2)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肺気腫	15(0.2)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸不全	15(0.2)	18(0.2)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
慢性気管支炎	14(0.2)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
発声障害	14(0.2)	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	14(0.2)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
鼻閉	13(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
無気肺	12(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
鼻漏	12(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
気管支痙攣	11(0.1)	15(0.2)	1(0.0)	1(0.0)
胸水症	10(0.1)	18(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
喘鳴	10(0.1)	13(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
安静時呼吸困難	9(0.1)	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
肺障害	8(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
夜間呼吸困難	8(0.1)	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
起坐呼吸	8(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
頻呼吸	8(0.1)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
無呼吸	7(0.1)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
発作性夜間呼吸困難	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸障害	6(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔うっ血	6(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
過換気	5(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
低酸素症	5(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻茸	5(0.1)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
嚥下性肺炎	5(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
低音性連続性ラ音	5(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭出血	4(0.0)	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
胸膜炎	4(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
肺腫瘤	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	4(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
咽喉刺激感	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性呼吸窮迫症候群	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性呼吸不全	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
咽喉乾燥	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
しゃっくり	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上気道分泌増加	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺浸潤	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
閉塞性気道障害	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜痛	3(0.0)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
後鼻漏	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺血管障害	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸性アルカローシス	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咽喉絞扼感	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
息詰まり感	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喉頭浮腫	2(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
鼻乾燥	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻中隔弯曲	2(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸時疼痛	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭浮腫	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜線維症	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺臓炎	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
肺石灰化	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺出血	2(0.0)	3(0.0)	2(0.0)	2(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
呼吸停止	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸窮迫	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
変色痰	2(0.0)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
胸郭出血	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
上気道の炎症	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管運動性鼻炎	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
声帯ポリープ	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性咳嗽	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性咽頭炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胞隔炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支出血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
気管支閉塞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
横隔膜ヘルニア	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性好酸球性肺炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高炭酸ガス血症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低換気	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支分泌増加	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
間質性肺疾患	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
喉頭痙攣	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下気道の炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺硬化	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
縦隔出血	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻粘膜障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔分泌過多	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭の炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
扁平呼吸	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜石灰化	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺胞出血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
肺門腫瘤	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸異常	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
いびき	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上気道性喘鳴	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管の炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
あくび	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
線維化性胞隔炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
無呼吸発作	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
窒息	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
誤嚥	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳低酸素症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支分泌物貯留	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支狭窄	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
息詰まり	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
横隔膜麻痺	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血胸	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	3(0.0)
喉頭ポリープ	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喉頭狭窄	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺嚢胞	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
縦隔血腫	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
鼻部不快感	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜摩擦音	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
肺動脈高血圧症	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺血腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸抑制	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気道うっ血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気道出血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
季節性鼻炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
窒息感	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身性硬化症肺	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
扁桃嚢胞	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管憩室	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管痛	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管狭窄	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上気道うっ血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
声帯嚢胞	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
声帯障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1971(21.3)	1832(19.9)	370(4.0)	253(2.8)
悪心	397(4.3)	346(3.8)	39(0.4)	19(0.2)
下痢	342(3.7)	304(3.3)	17(0.2)	20(0.2)
嘔吐	234(2.5)	215(2.3)	13(0.1)	9(0.1)
便秘	202(2.2)	237(2.6)	8(0.1)	10(0.1)
消化不良	185(2.0)	168(1.8)	21(0.2)	18(0.2)
上腹部痛	174(1.9)	184(2.0)	23(0.2)	24(0.3)
腹痛	134(1.5)	110(1.2)	10(0.1)	6(0.1)
歯肉出血	84(0.9)	65(0.7)	49(0.5)	32(0.3)
胃炎	71(0.8)	81(0.9)	10(0.1)	10(0.1)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
胃腸出血	65(0.7)	61(0.7)	44(0.5)	33(0.4)
直腸出血	57(0.6)	36(0.4)	36(0.4)	15(0.2)
鼓腸	46(0.5)	57(0.6)	6(0.1)	6(0.1)
痔出血	36(0.4)	30(0.3)	15(0.2)	9(0.1)
腹部膨満	35(0.4)	31(0.3)	1(0.0)	2(0.0)
胃食道逆流性疾患	34(0.4)	33(0.4)	1(0.0)	1(0.0)
歯痛	31(0.3)	26(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
メレナ	28(0.3)	16(0.2)	11(0.1)	8(0.1)
血便排泄	27(0.3)	23(0.3)	17(0.2)	3(0.0)
吐血	24(0.3)	16(0.2)	10(0.1)	5(0.1)
腹部不快感	22(0.2)	31(0.3)	1(0.0)	2(0.0)
びらん性胃炎	20(0.2)	18(0.2)	5(0.1)	1(0.0)
痔核	19(0.2)	16(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃不快感	19(0.2)	24(0.3)	1(0.0)	3(0.0)
十二指腸炎	17(0.2)	23(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
胃障害	17(0.2)	22(0.2)	1(0.0)	1(0.0)
胃潰瘍	15(0.2)	11(0.1)	5(0.1)	0(0.0)
口内乾燥	14(0.2)	18(0.2)	1(0.0)	0(0.0)
おくび	14(0.2)	14(0.2)	1(0.0)	4(0.0)
裂孔ヘルニア	14(0.2)	26(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
嚥下障害	12(0.1)	15(0.2)	1(0.0)	0(0.0)
下腹部痛	11(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
出血性胃潰瘍	11(0.1)	6(0.1)	11(0.1)	4(0.0)
上部消化管出血	11(0.1)	10(0.1)	6(0.1)	7(0.1)
心窩部不快感	10(0.1)	7(0.1)	2(0.0)	1(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
食道炎	10(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
肛門出血	9(0.1)	11(0.1)	3(0.0)	6(0.1)
十二指腸潰瘍	9(0.1)	10(0.1)	2(0.0)	1(0.0)
出血性十二指腸潰瘍	9(0.1)	2(0.0)	5(0.1)	2(0.0)
口腔内出血	9(0.1)	5(0.1)	1(0.0)	1(0.0)
慢性膵炎	9(0.1)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
結腸ポリープ	8(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	2(0.0)
萎縮性胃炎	8(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
胃酸過多	8(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
鼡径ヘルニア	8(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
歯周炎	8(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
十二指腸胃逆流	7(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
変色便	7(0.1)	6(0.1)	3(0.0)	2(0.0)
腹腔内血腫	7(0.1)	5(0.1)	2(0.0)	3(0.0)
後腹膜出血	7(0.1)	3(0.0)	2(0.0)	2(0.0)
齲歯	6(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
胃ポリープ	6(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸出血	6(0.1)	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
急性膵炎	6(0.1)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
直腸ポリープ	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
逆流性食道炎	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	2(0.0)
裂肛	5(0.1)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
腸憩室	5(0.1)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
びらん性十二指腸炎	5(0.1)	5(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	1(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
消化器痛	5(0.1)	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
膵炎	5(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	2(0.0)
消化性潰瘍	5(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
大腸炎	4(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
排便回数増加	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
過敏性腸症候群	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性消化性潰瘍	4(0.0)	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
吐き戻し	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
後腹膜血腫	4(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
腹部圧痛	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アフタ性口内炎	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
憩室	3(0.0)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
胃出血	3(0.0)	8(0.1)	0(0.0)	5(0.1)
出血性胃炎	3(0.0)	3(0.0)	2(0.0)	3(0.0)
歯肉炎	3(0.0)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腸管ポリープ	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔内潰瘍形成	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
直腸炎	3(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
歯の障害	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹部ヘルニア	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門そう痒症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血性下痢	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
小腸炎	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
びらん性食道炎	2(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
胃十二指腸出血	2(0.0)	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
胃十二指腸炎	2(0.0)	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
出血性胃腸潰瘍	2(0.0)	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
歯肉腫脹	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
口唇出血	2(0.0)	3(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
口唇腫脹	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嚥下痛	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹膜炎	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭食道憩室	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小腸閉塞	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口内炎	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
舌腫脹	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
舌出血	2(0.0)	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
臍ヘルニア	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
閉塞を伴う腹部ヘルニア	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹壁血腫	1(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
空気嚥下	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
痔瘻	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門ポリープ	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門潰瘍	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
穿孔性虫垂炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹水	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
バレット食道	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
便通不規則	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
呼気臭	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
便習慣変化	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
口唇炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
セリアック病	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
便意切迫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性腸憩室炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性腸憩室	1(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
食道憩室	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性腸炎	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
便失禁	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
硬便	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃粘膜肥厚	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸の炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化管運動障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化管壊死	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸音異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸潰瘍	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃食道炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉障害	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
舌炎	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
麻痺性イレウス	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸管機能障害	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸閉塞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹腔内出血	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
大腸出血	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
大腸穿孔	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇変色	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇浮腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
弛緩歯	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下部消化管出血	1(0.0)	4(0.0)	1(0.0)	4(0.0)
マロリー・ワイス症候群	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食道食物嵌入	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食道ポリープ	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
食道潰瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔扁平苔癬	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔粘膜疹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔内痛	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
排便痛	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口蓋障害	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膵臓障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯周病	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇色素沈着	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気腹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
逆流性胃炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
レッチング	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
後腹膜線維症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ｓ状結腸炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌苔	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌浮腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
変色歯	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯の磨耗	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹部腫瘤	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹壁出血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
異常便	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アルコール性膵炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門直腸不快感	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
潰瘍性大腸炎	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
十二指腸瘢痕	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸管皮膚瘻	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸膀胱瘻	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糞塊	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腿ヘルニア	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食中毒	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃アトニー	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃イレウス	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃黄色腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肥厚性胃炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉嚢胞	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉痛	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉潰瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
潰瘍性歯肉炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌痛	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性びらん性胃炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
口の感覚鈍麻	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
胃排出不全	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
絞扼性鼠径ヘルニア	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸管虚血	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇血腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇痛	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食道出血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
食道痛	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食道痙攣	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食道静脈瘤出血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔内分泌物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔そう痒症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膵腫大	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膵腫瘤	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口の錯感覚	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結腸直腸ポリープ	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門周囲痛	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
直腸分泌物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
直腸裂	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
直腸しぶり	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
唾液腺腫大	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
流涎過多	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸間膜血栓症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌水疱形成	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌変色	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌発疹	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
舌血腫	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	2(0.0)
舌潰瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯の脱落	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食道静脈瘤	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸の軸捻転	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	1946(21.1)	2009(21.9)	63(0.7)	68(0.7)
心房細動	390(4.2)	418(4.6)	2(0.0)	4(0.0)
徐脈	269(2.9)	270(2.9)	22(0.2)	19(0.2)
心不全	214(2.3)	236(2.6)	2(0.0)	1(0.0)
心室性頻脈	184(2.0)	193(2.1)	1(0.0)	4(0.0)
動悸	112(1.2)	105(1.1)	1(0.0)	2(0.0)
狭心症	107(1.2)	101(1.1)	2(0.0)	2(0.0)
洞性徐脈	99(1.1)	75(0.8)	5(0.1)	6(0.1)
心室性期外収縮	98(1.1)	103(1.1)	0(0.0)	1(0.0)
うっ血性心不全	78(0.8)	70(0.8)	1(0.0)	2(0.0)
心室細動	71(0.8)	88(1.0)	0(0.0)	2(0.0)
頻脈	70(0.8)	75(0.8)	2(0.0)	1(0.0)
心原性ショック	60(0.6)	71(0.8)	0(0.0)	1(0.0)
心臓内血栓	60(0.6)	56(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	55(0.6)	73(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
上室性頻脈	42(0.5)	41(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
上室性期外収縮	39(0.4)	33(0.4)	1(0.0)	0(0.0)
心嚢液貯留	37(0.4)	46(0.5)	3(0.0)	1(0.0)
心停止	35(0.4)	45(0.5)	3(0.0)	1(0.0)
心膜炎	35(0.4)	30(0.3)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
洞性頻脈	32(0.3)	28(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
心房粗動	31(0.3)	36(0.4)	0(0.0)	1(0.0)
第二度房室ブロック	30(0.3)	22(0.2)	3(0.0)	1(0.0)
完全房室ブロック	29(0.3)	36(0.4)	5(0.1)	7(0.1)
第一度房室ブロック	23(0.2)	26(0.3)	2(0.0)	2(0.0)
急性心不全	23(0.2)	21(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
不整脈	22(0.2)	20(0.2)	1(0.0)	1(0.0)
慢性心不全	21(0.2)	19(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
左室機能不全	18(0.2)	22(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
左室不全	18(0.2)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心臓瘤	16(0.2)	35(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
心室性不整脈	16(0.2)	13(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
房室ブロック	14(0.2)	12(0.1)	1(0.0)	3(0.0)
心拡大	13(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
頻脈性不整脈	12(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
左脚ブロック	11(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心臓弁膜疾患	11(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心タンポナーデ	10(0.1)	15(0.2)	2(0.0)	2(0.0)
冠動脈解離	10(0.1)	15(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
期外収縮	10(0.1)	25(0.3)	0(0.0)	1(0.0)
結節性調律	10(0.1)	8(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
洞不全症候群	10(0.1)	9(0.1)	2(0.0)	1(0.0)
徐脈性不整脈	9(0.1)	11(0.1)	2(0.0)	3(0.0)
洞房ブロック	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	8(0.1)	13(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
上室性不整脈	8(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心肺停止	8(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
心房頻脈	7(0.1)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈疾患	7(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ドレスラー症候群	7(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
僧帽弁逸脱	7(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
洞停止	7(0.1)	12(0.1)	0(0.0)	3(0.0)
三尖弁閉鎖不全症	7(0.1)	17(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
チアノーゼ	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
僧帽弁疾患	6(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室壁運動低下	6(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
右脚ブロック	5(0.1)	14(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
心臓性喘息	5(0.1)	5(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
冠動脈狭窄	5(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
冠状動脈血栓症	5(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
拡張機能障害	5(0.1)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
左室肥大	5(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
結節性不整脈	5(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
洞性不整脈	5(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈弁狭窄	4(0.0)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈穿孔	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肥大型心筋症	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
虚血性心筋症	4(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心障害	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心筋症	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
電気収縮解離	3(0.0)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
心臓弁閉鎖不全	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
左房拡張	3(0.0)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心筋虚血	3(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心嚢内出血	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
右室不全	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室破裂	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性左室不全	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈弁疾患	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈弁硬化症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈攣縮	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心細動	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心筋梗塞	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心筋断裂	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳頭筋断裂	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
再潅流性不整脈	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
固有心室調律	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
右房拡張	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ストレス心筋症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室機能不全	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻脈性固有心室調律	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性冠動脈症候群	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不安定狭心症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈硬化症	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心房破裂	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
心房血栓症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
二束ブロック	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脚ブロック	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心不快感	1(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心粗動	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心偽動脈瘤	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心肺不全	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
うっ血性心筋症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈塞栓症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室拡張	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
僧帽弁石灰化	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
僧帽弁硬化症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
僧帽弁狭窄症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心筋炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心筋心膜炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳頭筋障害	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心膜摩擦音	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
トルサード　ド　ポアン	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室無収縮	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室奇異性壁運動	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性心筋梗塞	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性右室不全	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心房内伝導時間遅延	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心肥大	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心血管障害	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
腱索断裂	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性肺性心	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠状動脈瘤	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈不全	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈閉塞	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心房拡張	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
解離性冠動脈瘤	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧性心筋症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧性心疾患	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低心拍出量症候群	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心膜疾患	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
収縮性心膜炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
拘束性心筋症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リウマチ性心疾患	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鎖骨下冠動脈スチール症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発作性頻脈	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室肥大	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室リモデリング	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室性頻脈性不整脈	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
移動性ペースメーカー	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身障害および投与局所様態	1856(20.1)	1776(19.3)	145(1.6)	97(1.1)
非心臓性胸痛	344(3.7)	306(3.3)	2(0.0)	2(0.0)
疲労	295(3.2)	296(3.2)	8(0.1)	4(0.0)
胸痛	288(3.1)	323(3.5)	5(0.1)	2(0.0)
発熱	266(2.9)	261(2.8)	1(0.0)	2(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
末梢性浮腫	211(2.3)	228(2.5)	5(0.1)	6(0.1)
無力症	181(2.0)	191(2.1)	12(0.1)	7(0.1)
血管穿刺部位血腫	160(1.7)	104(1.1)	45(0.5)	35(0.4)
胸部不快感	78(0.8)	82(0.9)	2(0.0)	0(0.0)
血管穿刺部位出血	41(0.4)	30(0.3)	15(0.2)	12(0.1)
倦怠感	40(0.4)	20(0.2)	5(0.1)	3(0.0)
注射部位血腫	29(0.3)	20(0.2)	14(0.2)	4(0.0)
疼痛	26(0.3)	24(0.3)	1(0.0)	0(0.0)
注射部位出血	25(0.3)	14(0.2)	11(0.1)	6(0.1)
末梢冷感	24(0.3)	36(0.4)	2(0.0)	1(0.0)
高熱	20(0.2)	17(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
穿刺部位出血	18(0.2)	14(0.2)	7(0.1)	3(0.0)
浮腫	16(0.2)	24(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
悪寒	15(0.2)	22(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
突然死	14(0.2)	22(0.2)	1(0.0)	3(0.0)
冷感	11(0.1)	8(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
死亡	10(0.1)	15(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
心突然死	10(0.1)	21(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位疼痛	9(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
易刺激性	9(0.1)	2(0.0)	2(0.0)	1(0.0)
不快感	8(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
歩行障害	8(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
カテーテル留置部位出血	7(0.1)	8(0.1)	3(0.0)	2(0.0)
運動耐性低下	7(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
局所腫脹	7(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
血管穿刺部位疼痛	7(0.1)	10(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
捻髪音	6(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬物不耐性	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
熱感	6(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
穿刺部位疼痛	6(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
炎症	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
インフルエンザ様疾患	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位静脈炎	5(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
圧痕浮腫	5(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口渇	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位血腫	4(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	2(0.0)
嚢胞	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
異常感	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身性浮腫	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
治癒不良	4(0.0)	7(0.1)	1(0.0)	1(0.0)
異物感	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腋窩痛	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓死	3(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
顔面浮腫	3(0.0)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
低体温	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位出血	3(0.0)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
多臓器不全	3(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
全身性炎症反応症候群	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
医薬品副作用	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位過敏反応	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
カテーテル合併症	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位浮腫	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位静脈炎	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
滲出液	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顔面痛	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
異常高熱	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
創部炎症	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位びらん	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位血管外漏出	2(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
注射部位炎症	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位疼痛	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位静脈炎	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
分泌物分泌	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
苦悶感	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫脹	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
温度変化不耐症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
偶発的死亡	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位熱傷	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位紅斑	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位分泌物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位紅斑	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬剤離脱症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔内泡沫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身健康状態低下	1(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
重力性浮腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性嚢胞	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
ヘルニア	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
空腹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
埋込み部位滲出液	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入に伴う反応	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位刺激感	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位腫脹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位分泌物	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
注射部位不快感	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位浮腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位腫脹	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
限局性浮腫	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘤	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
粘膜の炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小結節	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
穿刺部位反応	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
潰瘍	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
潰瘍性出血	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
評価不能の事象	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
静脈穿刺部位炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管穿刺部位分泌物	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
血管穿刺部位知覚異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管穿刺部位反応	1(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
内臓痛	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位出血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位血腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位刺激感	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位反応	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
石灰沈着症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位関連反応	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル関連血栓	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬効増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂肪織増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
埋込み部位過敏反応	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
炎症性疼痛	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位血管外漏出	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位浮腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位紅斑	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位血栓	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位潰瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位小水疱	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
人工挿入物の機械的合併症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨盤腔内腫瘤	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
穿刺部位硬結	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	1511(16.4)	1377(15.0)	70(0.8)	55(0.6)
頭痛	600(6.5)	535(5.8)	24(0.3)	16(0.2)
浮動性めまい	418(4.5)	355(3.9)	24(0.3)	13(0.1)
失神	100(1.1)	76(0.8)	3(0.0)	3(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
錯感覚	67(0.7)	66(0.7)	1(0.0)	2(0.0)
脳血管発作	65(0.7)	46(0.5)	3(0.0)	5(0.1)
感覚鈍麻	54(0.6)	52(0.6)	1(0.0)	0(0.0)
血管迷走神経性失神	28(0.3)	35(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
頚動脈狭窄	25(0.3)	16(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
振戦	25(0.3)	19(0.2)	1(0.0)	1(0.0)
筋緊張低下	20(0.2)	21(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
失神寸前の状態	20(0.2)	13(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
一過性脳虚血発作	20(0.2)	26(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
虚血性脳卒中	19(0.2)	26(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
脳症	13(0.1)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
精神運動亢進	13(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
頚動脈硬化症	12(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
体位性めまい	12(0.1)	13(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
片頭痛	12(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
神経痛	12(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
坐骨神経痛	12(0.1)	22(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
記憶障害	11(0.1)	14(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
末梢性ニューロパチー	11(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	11(0.1)	23(0.3)	1(0.0)	1(0.0)
糖尿病性ニューロパチー	10(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
血管性脳症	9(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
健忘	8(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嗜眠	7(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
意識消失	7(0.1)	13(0.1)	0(0.0)	1(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
睡眠の質低下	7(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
下肢静止不能症候群	7(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
平衡障害	6(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
灼熱感	6(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳出血	6(0.1)	4(0.0)	5(0.1)	3(0.0)
痙攣	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
味覚異常	6(0.1)	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
出血性卒中	6(0.1)	5(0.1)	3(0.0)	2(0.0)
不全片麻痺	6(0.1)	4(0.0)	1(0.0)	2(0.0)
脳梗塞	5(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
構語障害	5(0.1)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭蓋内出血	5(0.1)	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)
椎骨脳底動脈不全	5(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
手根管症候群	4(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
脳虚血	4(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
注意力障害	4(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肋間神経痛	4(0.0)	9(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
精神的機能障害	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳動脈硬化症	3(0.0)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
認知症	3(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
顔面神経麻痺	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顔面不全麻痺	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
蟻走感	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腓骨神経麻痺	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
くも膜下出血	3(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
無嗅覚	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
失外套症候群	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
くも膜嚢胞	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
運動失調	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳浮腫	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳血管不全	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚髄神経根痛	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚腕症候群	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
意識レベルの低下	2(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
ジスキネジー	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
高血圧性脳症	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ラクナ梗塞	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経炎	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経学的症状	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不全麻痺	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
パーキンソン病	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嗅覚錯誤	2(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
脊髄障害	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
緊張性頭痛	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
無動	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前向性健忘	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
自律神経失調	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
粘膜の灼熱感	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚動脈洞症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
小脳梗塞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小脳症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大脳動脈血栓症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳嚢胞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大脳障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚原性頭痛	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
群発頭痛	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
認知障害	1(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
局在性痙攣	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アルツハイマー型認知症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
塞栓性脳梗塞	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
てんかん	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性脳梗塞	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
頭部不快感	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
片麻痺	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水頭症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋緊張亢進	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭蓋内圧上昇	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
虚血性脳梗塞	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腰髄神経根障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神遅滞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝性脳症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前兆を伴う片頭痛	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
運動障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重症筋無力症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
神経圧迫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
パーキンソニズム	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
部分発作	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小発作てんかん	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
横隔神経麻痺	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多発ニューロパチー	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アルコール性多発ニューロパチー	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘルペス後神経痛	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ポリオ後症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経根痛	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経根炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚髄神経根炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感覚障害	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
会話障害	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
視床出血	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血栓性脳卒中	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中毒性脳症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
三叉神経痛	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
刺激無反応	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
声帯不全麻痺	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴神経炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
味覚消失	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
意識変容状態	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
失語症	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
失行症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
脳幹梗塞	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳幹部虚血	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
脳幹卒中	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚動脈疾患	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚動脈閉塞	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
馬尾症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大脳動脈狭窄	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大脳萎縮	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大脳石灰化	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳微小血管症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳血管障害	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
複雑部分発作	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
協調運動異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肘部管症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
労作性めまい	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
書字障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不全失語症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ジストニー	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
塞栓性脳卒中	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
錐体外路障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
知覚過敏	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
過眠症	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
味覚減退	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嗅覚減退	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
低酸素脳症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭蓋内血腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不随意性筋収縮	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋痙直	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
横断性脊髄炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ミオクローヌス	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ナルコレプシー	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
幻痛	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
初老期認知症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
進行性核上性麻痺	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
偽性根症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
錐体路症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上腕の神経根炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鎮静	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
老年認知症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感覚消失	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊髄圧迫	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
第６脳神経麻痺	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1247(13.5)	1193(13.0)	22(0.2)	21(0.2)
背部痛	329(3.6)	301(3.3)	3(0.0)	0(0.0)
四肢痛	196(2.1)	211(2.3)	4(0.0)	1(0.0)
筋骨格系胸痛	142(1.5)	130(1.4)	0(0.0)	3(0.0)
関節痛	141(1.5)	127(1.4)	2(0.0)	5(0.1)
筋骨格痛	140(1.5)	134(1.5)	1(0.0)	1(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
筋肉痛	133(1.4)	146(1.6)	6(0.1)	5(0.1)
筋痙縮	61(0.7)	53(0.6)	2(0.0)	0(0.0)
頚部痛	45(0.5)	42(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
骨関節炎	28(0.3)	38(0.4)	1(0.0)	2(0.0)
肢径部痛	26(0.3)	27(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
骨痛	25(0.3)	30(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
筋力低下	24(0.3)	18(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
関節炎	20(0.2)	25(0.3)	0(0.0)	2(0.0)
関節腫脹	17(0.2)	18(0.2)	2(0.0)	1(0.0)
痛風性関節炎	15(0.2)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格硬直	12(0.1)	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
骨端症	12(0.1)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
変形性脊椎炎	12(0.1)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格不快感	9(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顎痛	9(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
滑液包炎	8(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
側腹部痛	8(0.1)	8(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
椎間板突出	8(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重感	7(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腱炎	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨粗鬆症	5(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肋軟骨炎	4(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋炎	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
横紋筋融解	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性関節症	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
単関節炎	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋拘縮	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リウマチ性多発筋痛	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
滑液嚢腫	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
滑膜炎	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
関節障害	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
椎間板変性症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
四肢不快感	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋緊張	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肋間筋肉痛	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
強直性脊椎炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
反応性関節炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
背部障害	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨腫脹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
軟骨炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋膜炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼡径部腫瘤	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
椎間板障害	1(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
関節硬直	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
靭帯炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下肢腫瘤	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
運動性低下	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
筋萎縮	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋肉内出血	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
筋膜疼痛症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ミオパチー	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋硬化症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨溶解	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨減少症	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
関節周囲炎	1(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
関節リウマチ	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
側弯症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊柱管狭窄症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊椎関節障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腱石灰化	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腱障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
弾発指	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
軟骨疾患	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ばち状指	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尾骨痛	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
指炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
デュプイトラン拘縮	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
線維筋痛	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
瘻孔	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
足変形	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
関節滲出液	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋肉疲労	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋固縮	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋攣縮	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
骨壊死	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多発性関節炎	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊椎障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊椎炎	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊椎すべり症	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
交感神経性後頚部症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腱鞘炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
開口障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
手関節変形	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	1243(13.5)	1204(13.1)	6(0.1)	8(0.1)
尿路感染	184(2.0)	161(1.8)	1(0.0)	2(0.0)
鼻咽頭炎	170(1.8)	150(1.6)	0(0.0)	1(0.0)
肺炎	133(1.4)	177(1.9)	2(0.0)	1(0.0)
気管支炎	120(1.3)	127(1.4)	1(0.0)	0(0.0)
上気道感染	79(0.9)	73(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
インフルエンザ	75(0.8)	71(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸炎	50(0.5)	37(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
気道感染	41(0.4)	43(0.5)	1(0.0)	1(0.0)
膀胱炎	32(0.3)	37(0.4)	1(0.0)	1(0.0)
副鼻腔炎	30(0.3)	21(0.2)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
気管支肺炎	21(0.2)	21(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
蜂巣炎	21(0.2)	18(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
帯状疱疹	19(0.2)	15(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭炎	18(0.2)	26(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
敗血症	18(0.2)	24(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
下気道感染	16(0.2)	18(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス感染	16(0.2)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
術後創感染	13(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
慢性腎盂腎炎	13(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
創傷感染	13(0.1)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
歯膿瘍	12(0.1)	14(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
憩室炎	11(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
丹毒	11(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
鼻炎	11(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肺感染	10(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
中耳炎	10(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性胃腸炎	9(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸感染	9(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯感染	9(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
気管気管支炎	9(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
真菌感染	8(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性気道感染	8(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
耳感染	7(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
感染	7(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
縦隔炎	7(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
ブドウ球菌感染	7(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
喉頭炎	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
菌血症	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
迷路炎	5(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔カンジダ症	5(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腎盂腎炎	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿道炎	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
虫垂炎	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔ヘルペス	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚感染	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮下組織膿瘍	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿路性敗血症	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膿瘍	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
四肢膿瘍	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性扁桃炎	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
細菌感染	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カンジダ症	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
せつ	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
壊疽	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
会陰部感染	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
切開部位感染	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪真菌症	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後感染	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌性敗血症	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
足部白癬	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
扁桃炎	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
膣感染	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔膿瘍	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門膿瘍	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動静脈グラフト部位感染	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性関節炎	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染性関節炎	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル関連感染	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心内膜炎	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
エンテロウイルス感染	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カリシウイルス性胃腸炎	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉膿瘍	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘリコバクター性胃炎	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘリコバクター感染	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ｃ型肝炎	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
麦粒腫	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎感染	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
限局性感染	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔感染	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精巣炎	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨髄炎	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外耳炎	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺結核	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
敗血症性ショック	2(0.0)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
梅毒	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管炎	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性尿路感染	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性下痢	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性鼻炎	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性上気道感染	2(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腹部膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
軟部組織膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性副鼻腔炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
真菌性肛門感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
虫垂膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
無症候性細菌尿	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳房蜂巣炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支拡張症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カンジダ尿	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル敗血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染性胆嚢炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性扁桃炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腸菌性膀胱炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
医療機器関連感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染性下痢	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
包虫症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮内膜炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
エンドトキシンショック	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
感染性小腸結腸炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
類丹毒	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅色陰癬	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腸菌性敗血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腸菌性尿路感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼感染	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
熱性感染症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
毛包炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性胃炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
サルモネラ菌性胃腸炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
真菌性性器感染	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉感染	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
移植片感染	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血腫感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ｂ型肝炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性肝炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
単純ヘルペス	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヒストプラスマ症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
切開部位膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染性皮脂嚢腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性閉塞性気道疾患の感染性増悪	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
カンジダ性間擦疹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大葉性肺炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ライム病	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染性心筋炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
線虫症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔真菌感染	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
真菌性外耳炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膵膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
会陰膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭扁桃炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
クレブシエラ菌性肺炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
レジオネラ菌性肺炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
プロテウス感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺敗血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯髄炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
穿刺部位膿瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性腎盂腎炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膿疱性皮疹	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎膿瘍	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性気道感染	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
敗血症性静脈炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
セラチア感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚カンジダ	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膿性痰	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌性菌血症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸骨炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
レンサ球菌感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糞線虫症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重複感染	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結核	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿管炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水痘	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性心筋炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外陰部炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外陰部腟カンジダ症	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外陰部腟炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膿創	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹部感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ダニ皮膚炎	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アシネトバクター感染	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
後天性免疫不全症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アメーバ症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ボレリア感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳房膿瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性気管支炎	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カンピロバクター感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
カテーテル留置部位感染	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性副鼻腔炎	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
シトロバクター性敗血症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性結膜炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
デング熱	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
エンテロバクター性菌血症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性腸炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
真菌性食道炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚真菌感染	0(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
ロタウイルス胃腸炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性器膿瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
男性性器感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼠径部膿瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ａ型肝炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘルペスウイルス感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ＨＩＶ感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
切開部位蜂巣炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染性嚢腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染性皮膚潰瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
寄生虫感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位膿瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入部位感染	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
壊疽性鼠径ヘルニア	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位蜂巣炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
椎間板炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性喉頭炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
潜伏結核	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
シュードモナス菌性肺感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ管炎	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
食道カンジダ症	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性中耳炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性中耳炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
寄生虫性胃腸炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪囲炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳下腺炎	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耐性病原体	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭クラミジア感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺炎球菌性敗血症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌性肺炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後蜂巣炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後敗血症	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
シュードモナス感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
穿刺部位感染	0(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
膿皮症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌性縦隔炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ステノトロフォモナス感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発汗熱	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
テニア症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
化膿性血栓静脈炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
癜風	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
トルロプシス感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
トキソプラズマ症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸球菌性尿路感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
真菌性尿路感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝炎ウイルスキャリアー	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性心膜炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性咽頭炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外陰腟真菌感染	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	1231(13.3)	1159(12.6)	149(1.6)	80(0.9)
高血圧	353(3.8)	363(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
低血圧	300(3.2)	306(3.3)	7(0.1)	3(0.0)
血腫	203(2.2)	122(1.3)	115(1.2)	57(0.6)
静脈炎	56(0.6)	50(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
間欠性跛行	44(0.5)	38(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
動脈硬化症	29(0.3)	19(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
出血	29(0.3)	25(0.3)	11(0.1)	7(0.1)
起立性低血圧	28(0.3)	37(0.4)	1(0.0)	0(0.0)
高血圧クリーゼ	19(0.2)	29(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	17(0.2)	19(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈硬化症	16(0.2)	24(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
創傷出血	15(0.2)	12(0.1)	3(0.0)	5(0.1)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
大動脈瘤	13(0.1)	18(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
深部静脈血栓症	12(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	12(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
血管痙攣	12(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
循環虚脱	10(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
潮紅	10(0.1)	7(0.1)	1(0.0)	2(0.0)
末梢性虚血	10(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈狭窄	9(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
末梢血管障害	9(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈障害	8(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血栓性静脈炎	8(0.1)	15(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
動静脈瘻	7(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ショック	7(0.1)	5(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
進行性高血圧	6(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
四肢動脈血栓症	6(0.1)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
大腿動脈瘤	6(0.1)	6(0.1)	1(0.0)	1(0.0)
静脈瘤	6(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
静脈不全	6(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
蒼白	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血栓症	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈拡張	4(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
動脈障害	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
コントロール不良の血圧	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
塞栓症	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
表在性血栓性静脈炎	4(0.0)	4(0.0)	1(0.0)	1(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
血管硬化	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動脈閉塞性疾患	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
動脈解離	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病性血管障害	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腿動脈閉塞	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
再潅流障害	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
静脈血栓症	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
動脈瘤	2(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
血管障害	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈石灰化	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動脈出血	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動脈血栓症	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血圧変動	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血行動態不安定	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
充血	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
高血圧緊急症	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
虚血性四肢痛	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢動脈瘤	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢動脈解離	2(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
レイノー現象	2(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
出血性ショック	2(0.0)	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
鎖骨下動脈狭窄	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管炎	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
動脈瘤破裂	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管異形成	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
大動脈解離	1(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈血栓症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動脈不全	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動脈狭窄	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
閉塞性動脈硬化症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性静脈瘤	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心血管不全	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病性大血管障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
静脈塞栓症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
内皮細胞機能不全	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
四肢壊死	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腿動脈狭窄	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧性血管障害	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低潅流	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液量減少性ショック	1(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	2(0.0)
腸骨動脈狭窄	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸骨動脈血栓症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚静脈拡張	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不安定血圧	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ルリーシュ症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢血管塞栓症	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鎖骨下静脈血栓症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管石灰化	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管拡張	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
静脈痛	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
大静脈血栓症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
静脈出血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
静脈狭窄	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
空気塞栓症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈瘤破裂	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈延長	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動脈破裂	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動脈炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
拡張期高血圧	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液溢出	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腿動脈解離	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸骨動脈閉塞	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
虚血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚静脈血栓症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不安定高血圧	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ浮腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大血管障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
表在性静脈炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢循環不良	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鎖骨下動脈血栓症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
収縮期高血圧	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血行不全	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
四肢静脈血栓症	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1152(12.5)	933(10.2)	380(4.1)	214(2.3)
挫傷	357(3.9)	187(2.0)	225(2.4)	121(1.3)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
処置後出血	192(2.1)	180(2.0)	47(0.5)	27(0.3)
皮下血腫	81(0.9)	29(0.3)	59(0.6)	18(0.2)
ステント内冠動脈再狭窄	54(0.6)	48(0.5)	0(0.0)	2(0.0)
外傷性血腫	49(0.5)	21(0.2)	18(0.2)	5(0.1)
血管偽動脈瘤	46(0.5)	46(0.5)	5(0.1)	10(0.1)
処置による疼痛	44(0.5)	37(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
医療機器内血栓	41(0.4)	55(0.6)	3(0.0)	6(0.1)
転倒・転落	29(0.3)	41(0.4)	0(0.0)	1(0.0)
処置後血腫	29(0.3)	17(0.2)	12(0.1)	4(0.0)
処置後合併症	21(0.2)	19(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
ステント内動脈再狭窄	15(0.2)	20(0.2)	2(0.0)	1(0.0)
外傷性出血	15(0.2)	7(0.1)	7(0.1)	2(0.0)
擦過傷	11(0.1)	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
切開部位痛	10(0.1)	15(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
術中出血	10(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	4(0.0)
皮膚裂傷	10(0.1)	21(0.2)	1(0.0)	2(0.0)
創合併症	9(0.1)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈再狭窄	7(0.1)	16(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
熱傷	7(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
創部分泌	7(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
手首関節骨折	7(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後貧血	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
足関節部骨折	6(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭部損傷	6(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
関節損傷	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
眼窩周囲血腫	6(0.1)	4(0.0)	2(0.0)	2(0.0)
心膜切開後症候群	6(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
創傷	6(0.1)	11(0.1)	2(0.0)	0(0.0)
胸部損傷	5(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼外傷	5(0.1)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
足骨折	5(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
関節捻挫	5(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
四肢損傷	5(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
処置後分泌物	5(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
胸郭手術後合併症	5(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置合併症	5(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肋骨骨折	5(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
上肢骨折	5(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
創し開	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓処置合併症	4(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
大腿骨頚部骨折	4(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上腕骨骨折	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
損傷	4(0.0)	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
関節脱臼	4(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後血尿	4(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
血管処置合併症	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳振盪	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顔面骨骨折	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
栄養補給管合併症	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腿骨骨折	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
前腕骨折	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外傷性血尿	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
手骨折	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
切開部位出血	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	2(0.0)
半月板障害	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋挫傷	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後創合併症	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
処置による低血圧	3(0.0)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
処置後局所反応	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
交通事故	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
硬膜下血腫	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	2(0.0)
椎骨損傷	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アルコール中毒	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
節足動物咬傷	2(0.0)	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
節足動物刺傷	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後錯乱	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
医療機器破損	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顔面損傷	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂肪塞栓症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腓骨骨折	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
股関節部骨折	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
切開部位合併症	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
裂傷	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
靭帯損傷	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
靭帯断裂	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
筋断裂	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
開放創	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
過量投与	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置による高血圧	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎損傷	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
引っかき傷	2(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
骨格損傷	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚損傷	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊椎圧迫骨折	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ステント閉塞	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿道損傷	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
硝子体損傷	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
偶発的過量投与	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動物咬傷	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
背部損傷	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血性気道分泌物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳挫傷	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓ペースメーカー機能不全	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
造影剤反応	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈バイパス血栓症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
医療機器リーク	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
医療機器機能不全	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
椎骨脱臼	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳部損傷	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感電	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
上顎炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
焼痂	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
毒物曝露	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
眼の貫通性外傷	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼内異物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
異物による損傷	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨折	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化管ストーマ合併症	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
切開部位紅斑	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
切開部位血腫	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リードの位置ずれ	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
四肢圧挫損傷	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
四肢外傷性切断	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下肢骨折	1(0.0)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腰椎骨折	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺損傷	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
医療機器合併症	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
医療機器による疼痛	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋損傷	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚部損傷	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経損傷	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨盤骨折	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後瘻孔	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後甲状腺機能低下症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後腫脹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
ワクチン接種後症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外傷後疼痛	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後発熱	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後イレウス	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後血栓症	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
処置による嘔吐	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後精神病	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
橈骨骨折	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
陰嚢血腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
漿液腫	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊椎骨折	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
サンバーン	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腱断裂	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脛骨骨折	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯牙破折	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
輸血反応	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
外傷性骨折	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外傷性頭蓋内出血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
術後尿閉	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿路損傷	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
移植血管合併症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
移植血管閉塞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管偽動脈瘤破裂	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
麻酔による神経系合併症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性吻合部潰瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
術後心機能障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓静脈解離	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腐食性損傷	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鎖骨骨折	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺虚脱	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈再閉塞	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
挿入医療機器の移動	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
坐骨骨折	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
移植片血栓症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸骨骨折	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
切開部位水疱	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
靭帯捻挫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後精神状態変化	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
偶発的多剤過量投与	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膝蓋骨骨折	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹膜透析合併症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳振盪後症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後不快感	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後ヘルニア	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
珪肺症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
軟部組織損傷	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
縫合断裂	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腱損傷	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管出血	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管閉塞	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
尺骨骨折	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ワクチン接種合併症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管損傷	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	845(9.1)	771(8.4)	17(0.2)	14(0.2)
低カリウム血症	149(1.6)	141(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病	108(1.2)	103(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
脂質異常症	94(1.0)	92(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
高コレステロール血症	91(1.0)	79(0.9)	1(0.0)	0(0.0)
高血糖	82(0.9)	65(0.7)	0(0.0)	2(0.0)
痛風	59(0.6)	58(0.6)	7(0.1)	6(0.1)
高脂血症	59(0.6)	45(0.5)	1(0.0)	0(0.0)
低血糖症	44(0.5)	34(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
高尿酸血症	42(0.5)	19(0.2)	5(0.1)	2(0.0)
２型糖尿病	37(0.4)	50(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
耐糖能障害	30(0.3)	25(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
食欲不振	28(0.3)	14(0.2)	1(0.0)	1(0.0)
脱水	23(0.2)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	21(0.2)	24(0.3)	0(0.0)	2(0.0)
コントロール不良の糖尿病	19(0.2)	24(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
低ナトリウム血症	15(0.2)	14(0.2)	1(0.0)	0(0.0)
高カリウム血症	11(0.1)	33(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
高トリグリセリド血症	8(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
低マグネシウム血症	6(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	5(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
低カルシウム血症	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
代謝性アシドーシス	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肥満	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ビタミンＢ１２欠乏	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アシドーシス	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水分過負荷	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
ポダグラ	3(0.0)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
高クレアチニン血症	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液量減少症	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アルカローシス	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病性足病変	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体液貯留	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高ホモシステイン血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高マグネシウム血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高浸透圧状態	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高リン酸塩血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低アルブミン血症	1(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低クロール血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低コレステロール血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低蛋白血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鉄欠乏	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ケトアシドーシス	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳酸アシドーシス	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂質代謝障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
栄養障害	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
代謝症候群	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多飲症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
１型糖尿病	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
黄色板腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
電解質低下	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
電解質失調	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体液平衡失調	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高カルシウム血症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高ナトリウム血症	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液量増加症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低リン酸血症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ケトーシス	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂肪腫症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝性アルカローシス	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝障害	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ビタミンＤ欠乏	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	825(8.9)	688(7.5)	261(2.8)	141(1.5)
発疹	167(1.8)	152(1.7)	27(0.3)	19(0.2)
斑状出血	135(1.5)	51(0.6)	98(1.1)	32(0.3)
そう痒症	89(1.0)	90(1.0)	16(0.2)	11(0.1)
多汗症	72(0.8)	69(0.8)	3(0.0)	5(0.1)
挫傷発生の増加傾向	57(0.6)	27(0.3)	45(0.5)	20(0.2)
蕁麻疹	31(0.3)	50(0.5)	9(0.1)	13(0.1)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
湿疹	28(0.3)	23(0.3)	5(0.1)	1(0.0)
点状出血	27(0.3)	12(0.1)	11(0.1)	6(0.1)
紅斑	25(0.3)	33(0.4)	3(0.0)	1(0.0)
皮膚出血	25(0.3)	8(0.1)	14(0.2)	5(0.1)
アレルギー性皮膚炎	23(0.2)	31(0.3)	5(0.1)	7(0.1)
皮下出血	18(0.2)	5(0.1)	12(0.1)	3(0.0)
脱毛症	17(0.2)	13(0.1)	3(0.0)	1(0.0)
皮膚剥脱	13(0.1)	13(0.1)	1(0.0)	3(0.0)
全身性皮疹	12(0.1)	8(0.1)	4(0.0)	3(0.0)
褥瘡性潰瘍	11(0.1)	8(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
寝汗	10(0.1)	15(0.2)	0(0.0)	2(0.0)
血管浮腫	9(0.1)	6(0.1)	2(0.0)	0(0.0)
冷汗	8(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚炎	7(0.1)	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
皮膚乾燥	7(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚病変	7(0.1)	5(0.1)	1(0.0)	2(0.0)
紅斑性皮疹	6(0.1)	5(0.1)	2(0.0)	2(0.0)
皮膚潰瘍	6(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
丘疹	5(0.1)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
瘢痕痛	5(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水疱	4(0.0)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
薬疹	4(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
乾癬	4(0.0)	14(0.2)	1(0.0)	1(0.0)
紫斑	4(0.0)	1(0.0)	3(0.0)	1(0.0)
斑状丘疹状皮疹	4(0.0)	4(0.0)	1(0.0)	2(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
そう痒性皮疹	4(0.0)	7(0.1)	1(0.0)	1(0.0)
皮膚刺激	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血性水疱	3(0.0)	1(0.0)	2(0.0)	1(0.0)
爪変色	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身性そう痒症	3(0.0)	11(0.1)	0(0.0)	2(0.0)
脂漏性皮膚炎	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ざ瘡	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭部粃糠疹	2(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
アトピー性皮膚炎	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
接触性皮膚炎	2(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
多形紅斑	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
汗腺炎	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
過角化	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嵌入爪	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
間擦疹	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ケロイド瘢痕	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
斑状皮疹	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
瘢痕	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚変色	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚壊死	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮下気腫	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顔面腫脹	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
日光性角化症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
毛細血管炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病性潰瘍	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
発汗障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
環状紅斑	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
毛髪成長異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
男性型多毛症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乏汗症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
瘢痕そう痒感	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白血球破砕性血管炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
網状皮斑	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪ジストロフィー	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経皮膚炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪破損	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚疼痛	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
手掌紅斑	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
光線性皮膚症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
色素沈着障害	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多形日光疹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前癌性皮膚病変	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性そう痒症	1(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
皮膚灼熱感	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚不快感	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚障害	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚びらん	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚亀裂	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚硬結	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚の炎症	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
皮膚線条	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
皮膚腫脹	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
汗腺障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
毛細血管拡張症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中毒性皮疹	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臍出血	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
黄色皮膚	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肢端皮膚炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚嚢腫	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
おむつ皮膚炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
剥脱性皮膚炎	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	2(0.0)
滴状乾癬	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顔面感覚鈍麻	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リニアＩｇＡ病	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂肪織炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ポードレンジ	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼窩周囲浮腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性光線過敏性反応	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
浮腫性硬化症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚色素減少	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚腫瘤	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚のつっぱり感	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	699(7.6)	615(6.7)	14(0.2)	13(0.1)
不安	200(2.2)	170(1.9)	1(0.0)	5(0.1)
不眠症	153(1.7)	181(2.0)	9(0.1)	6(0.1)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
うつ病	103(1.1)	105(1.1)	0(0.0)	1(0.0)
錯乱状態	53(0.6)	48(0.5)	1(0.0)	0(0.0)
睡眠障害	40(0.4)	26(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
失見当識	31(0.3)	24(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
落ち着きのなさ	24(0.3)	17(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
譫妄	19(0.2)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
ストレス	13(0.1)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
激越	12(0.1)	14(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
パニック発作	11(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不安障害	10(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
神経過敏	10(0.1)	18(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
悪夢	10(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
異常な夢	7(0.1)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
抑うつ気分	6(0.1)	8(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
幻覚	6(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
精神病性障害	6(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
睡眠異常	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リビドー減退	4(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感情不安定	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アルコール離脱症候群	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大うつ病	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
身体疾患による精神病性障害	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アルコール乱用	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
怒り	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
振戦譫妄	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
抑うつ症状	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感情的苦悩	2(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
恐怖	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
幻視	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
初期不眠症	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
人格障害	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
反応性精神病	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
緊張	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一過性精神病	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
異常行動	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
急性ストレス反応	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適応障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
攻撃性	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
無感情	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
双極 1 型障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
泣き	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白日夢	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
興味の減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
妄想	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性的興奮障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気分変調性障害	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
情動障害	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
欲求不満	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
短時間睡眠	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リビドー亢進	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リビド消失	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
躁病	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
身体疾患による精神障害	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神状態変化	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呻吟	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気分変化	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
パニック障害	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
妄想症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
被害妄想	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外傷後健忘障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神症状	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
睡眠時驚愕	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
身体表現性心血管系障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
夢遊症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
自殺念慮	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
自殺企図	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アルコール症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
予期不安	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬物乱用	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬物依存	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ディスフェミア	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不快気分	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
絶望感	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
感情の平板化	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性欲障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気力低下	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気分動揺	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不自然な姿勢	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
チック	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
タバコ離脱症状	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	593(6.4)	522(5.7)	63(0.7)	50(0.5)
血尿	174(1.9)	147(1.6)	50(0.5)	39(0.4)
腎不全	93(1.0)	64(0.7)	0(0.0)	1(0.0)
急性腎不全	46(0.5)	42(0.5)	0(0.0)	1(0.0)
排尿困難	44(0.5)	38(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
尿閉	38(0.4)	31(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
腎機能障害	33(0.4)	19(0.2)	2(0.0)	0(0.0)
腎嚢胞	31(0.3)	27(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
慢性腎不全	28(0.3)	21(0.2)	1(0.0)	0(0.0)
尿路結石	21(0.2)	24(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
腎結石症	16(0.2)	23(0.3)	1(0.0)	0(0.0)
白血球尿	15(0.2)	17(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
尿路出血	13(0.1)	6(0.1)	2(0.0)	5(0.1)
夜間頻尿	13(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
蛋白尿	13(0.1)	14(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
乏尿	11(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
中毒性ネフロパシー	10(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腎仙痛	9(0.1)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
頻尿	8(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
尿失禁	6(0.1)	13(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
排尿異常	5(0.1)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎臓痛	5(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿道出血	5(0.1)	2(0.0)	3(0.0)	1(0.0)
腎症	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎下垂症	4(0.0)	8(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
腎動脈狭窄症	4(0.0)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腎障害	4(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
無尿	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱痛	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿管結石	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
多尿	3(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
残尿	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高窒素血症	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱障害	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
非感染性膀胱炎	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病性腎症	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水腎症	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膿尿	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎出血	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
切迫性尿失禁	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱出血	2(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
膀胱ポリープ	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
排尿躊躇	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿路閉塞	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱腫瘤	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
着色尿	1(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
出血性膀胱炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
糸球体腎炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高尿酸尿症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
失禁	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿意切迫	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎硬化症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ネフローゼ症候群	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
腎動脈瘤	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎動脈血栓症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎萎縮	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎梗塞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎腫瘤	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有痛性排尿困難	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿道障害	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
尿道閉塞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿道痛	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿道狭窄	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿路痛	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱膨満	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
膀胱脱	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱痙縮	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱結石	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膜性糸球体腎炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
微少病変糸球体腎炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
ミクロアルブミン尿	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
閉塞性尿路疾患	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿管出血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿路の炎症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	554(6.0)	513(5.6)	49(0.5)	37(0.4)
血圧上昇	50(0.5)	62(0.7)	0(0.0)	1(0.0)
血中クレアチニン増加	49(0.5)	26(0.3)	1(0.0)	1(0.0)
ヘモグロビン減少	38(0.4)	52(0.6)	14(0.2)	13(0.1)
血中ブドウ糖増加	36(0.4)	37(0.4)	1(0.0)	0(0.0)
体重減少	28(0.3)	21(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23(0.2)	19(0.2)	5(0.1)	2(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23(0.2)	18(0.2)	4(0.0)	2(0.0)
体温上昇	22(0.2)	18(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
体重増加	21(0.2)	19(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	20(0.2)	29(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
肝酵素上昇	20(0.2)	21(0.2)	2(0.0)	1(0.0)
血中尿酸増加	18(0.2)	12(0.1)	4(0.0)	3(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
心雑音	17(0.2)	15(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	16(0.2)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
血中カリウム減少	15(0.2)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能検査異常	15(0.2)	9(0.1)	0(0.0)	2(0.0)
尿中血陽性	13(0.1)	10(0.1)	3(0.0)	2(0.0)
グリコヘモグロビン増加	12(0.1)	18(0.2)	1(0.0)	1(0.0)
出血時間延長	10(0.1)	4(0.0)	8(0.1)	3(0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	10(0.1)	13(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(0.1)	8(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
白血球数増加	8(0.1)	7(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
心電図ＱＴ延長	7(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺特異性抗原増加	7(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心拍数増加	6(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高比重リポ蛋白減少	6(0.1)	5(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
便潜血	6(0.1)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
血中コレステロール増加	5(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
耐糖能低下	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低比重リポ蛋白増加	5(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
動脈雑音	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.0)	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中ブドウ糖減少	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中カリウム増加	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
血圧低下	4(0.0)	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
血中トリグリセリド増加	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中尿素増加	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	4(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸音異常	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓負荷試験異常	4(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚動脈雑音	4(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
ヘマトクリット減少	4(0.0)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
心拍数減少	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
便潜血陽性	4(0.0)	7(0.1)	2(0.0)	3(0.0)
酸素飽和度低下	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血小板数減少	4(0.0)	12(0.1)	2(0.0)	2(0.0)
血小板数増加	4(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
血沈亢進	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
トロポニン増加	4(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
血中コレステロール異常	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチン増加	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中ブドウ糖異常	3(0.0)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
駆出率減少	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好酸球数増加	3(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
胃内ｐＨ低下	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝酵素異常	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
トロポニンＩ増加	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿量減少	3(0.0)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
血管造影	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中ブドウ糖変動	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中ナトリウム減少	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体温低下	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸部Ｘ線異常	2(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
心エコー像異常	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腿動脈雑音	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
フィブリンＤダイマー増加	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘモグロビン異常	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘモグロビン増加	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心音異常	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低比重リポ蛋白異常	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球数増加	2(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿蛋白	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アポリポ蛋白増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠血管造影	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
杆状核好中球数増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中カルシウム減少	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中クロール増加	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
血中コレステロール減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中乳酸増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中メトヘモグロビン陽性	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
起立血圧	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
収縮期血圧低下	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中ナトリウム異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中尿素異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中尿素減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
骨密度減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸音	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
二酸化炭素減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心筋酵素増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心拍出量低下	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
強心剤濃度増加	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
中心静脈圧上昇	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心筋虚血の心電図所見	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図変化	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図ＰＲ延長	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図再分極異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図ＳＴ部分異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図Ｔ波逆転	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好酸球百分率増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糸球体濾過率減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ糖負荷試験異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘマトクリット異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液学的検査異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心拍数不整	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ｂ型肝炎抗原陽性	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ｂ型肝炎ウイルス検査	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ｃ型肝炎抗体陽性	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
深吸気量減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ＩＮＲ増加	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼圧上昇	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
軽鎖分析値増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リパーゼ減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リパーゼ増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂質異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球数減少	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球数増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
平均赤血球ヘモグロビン増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
平均赤血球容積増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
後骨髄球数増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査陽性	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
単球数減少	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
単球数増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中ミオグロビン増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球数異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球数減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血小板数異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺特異性抗原異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脈拍異常	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脈圧上昇	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中赤血球陽性	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
赤血球分布幅増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸数減少	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿比重増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喀痰異常	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌検出試験陽性	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
便中ヘモグロビン・ハプトグロビン複合体増加	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿検査異常	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中ケトン体陽性	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中白血球陽性	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中アルブミン陽性	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
抗喘息薬濃度治療量以上	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
抗ＧＡＤ抗体陽性	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
抗ＨＢｓ抗体	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
抗精神病薬濃度増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体液細菌検出	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喀痰細菌検出	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルブミン減少	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中カルシウム増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチン異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチニン異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液培養陽性	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中鉄減少	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中マグネシウム異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中カリウム異常	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血圧異常	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中尿酸異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図異常	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図ＱＲＳ群延長	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図ＳＴ部分上昇	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心拍数異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ｂ型肝炎表面抗原	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
脂質増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中亜硝酸塩陽性	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膵酵素増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ポリメラーゼ連鎖反応	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
プロテインＣ増加	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
総蛋白減少	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
総蛋白増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脈圧低下	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
バーセル陽性	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
赤血球数増加	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎機能検査異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸数増加	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
総コレステロール／ＨＤＬ比増加	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍マーカー上昇	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎超音波検査異常	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿沈渣陽性	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中ウロビリン陽性	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頚静脈圧上昇	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白血球数減少	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	2(0.0)
血液およびリンパ系障害	362(3.9)	309(3.4)	115(1.2)	62(0.7)
貧血	178(1.9)	154(1.7)	37(0.4)	21(0.2)
特発性血腫	76(0.8)	31(0.3)	58(0.6)	18(0.2)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
血小板減少症	34(0.4)	39(0.4)	9(0.1)	7(0.1)
鉄欠乏性貧血	14(0.2)	14(0.2)	2(0.0)	3(0.0)
白血球増加症	11(0.1)	15(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ節症	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
出血性貧血	4(0.0)	4(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
出血性素因	4(0.0)	3(0.0)	2(0.0)	3(0.0)
白血球減少症	4(0.0)	5(0.1)	2(0.0)	2(0.0)
リンパ節炎	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少症	4(0.0)	3(0.0)	2(0.0)	2(0.0)
正色素性正球性貧血	4(0.0)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
好酸球増加症	3(0.0)	6(0.1)	1(0.0)	1(0.0)
低色素性貧血	3(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
血小板血症	3(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
溶血性貧血	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
リンパ球増加症	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小球性貧血	2(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
腎性貧血	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
赤血球増加症	2(0.0)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
巨赤芽球性貧血	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
播種性血管内凝固	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
顆粒球減少症	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
高グロブリン血症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球減少症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
単球減少症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
単球増加症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
好中球増加症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
汎血球減少症	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
血小板障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脾臓障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脾臓病変	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脾腫	1(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白血球障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大球性貧血	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
凝血異常	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	2(0.0)
出血性障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
縦隔リンパ節腫脹	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪性貧血	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脾嚢胞	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害	217(2.3)	191(2.1)	12(0.1)	9(0.1)
回転性めまい	142(1.5)	120(1.3)	5(0.1)	4(0.0)
耳鳴	21(0.2)	21(0.2)	2(0.0)	2(0.0)
耳出血	11(0.1)	7(0.1)	5(0.1)	3(0.0)
難聴	9(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
耳痛	8(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
頭位性回転性めまい	6(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
感音性難聴	5(0.1)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴力低下	4(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳垢栓塞	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
片耳難聴	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳不快感	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
聴覚障害	2(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
急性前庭症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳閉	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
内耳障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
内耳の炎症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
メニエール病	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中耳障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乗物酔い	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感音性聴力低下	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼓膜障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前庭障害	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前庭神経炎	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳そう痒症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴覚過敏	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳突部障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中耳滲出液	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳漏	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳管炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
老人性難聴	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
突発難聴	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	210(2.3)	155(1.7)	29(0.3)	14(0.2)
白内障	35(0.4)	34(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
結膜出血	24(0.3)	9(0.1)	16(0.2)	4(0.0)
動脈硬化性網膜症	20(0.2)	18(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
視力低下	17(0.2)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
霧視	12(0.1)	16(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
眼出血	10(0.1)	7(0.1)	5(0.1)	4(0.0)
遠視	10(0.1)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	9(0.1)	12(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
眼痛	9(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病性網膜症	8(0.1)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
視力障害	8(0.1)	8(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
硝子体障害	8(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
複視	7(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
近視	7(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
眼乾燥	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼球突出症	5(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
網膜血管障害	5(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
網膜症	5(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
緑内障	4(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
硝子体出血	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	2(0.0)
一過性黒内障	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
失明	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼球浮腫	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
眼そう痒症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼部腫脹	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
流涙増加	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
黄斑変性	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼充血	2(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
翼状片	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
網膜剥離	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧性網膜症	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
硝子体変性	2(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼の異常感	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性角膜炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乱視	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼炎	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼痙攣	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
核性白内障	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
網脈絡膜症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結膜充血	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
角膜出血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
眼の隈	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼窩障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌性眼症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
滲出性網膜症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼のアレルギー	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
眼脂	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼刺激	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼運動障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼出血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
眼瞼浮腫	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼下垂	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
黄斑症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
飛蚊症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
眼部不快感	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
黄疸眼	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
視神経萎縮	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全眼球炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
光視症	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
瞼裂斑	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
老視	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
瞳孔不同	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
網膜動脈閉塞	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
網膜色素脱失	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
網膜出血	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
強膜出血	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
暗点	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
境界域緑内障	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脈絡網膜炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼の炎症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼窩浮腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
視神経乳頭浮腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
後嚢部混濁	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
固定瞳孔	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
瞳孔反射障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
網膜動脈塞栓症	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
網膜炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
斜視	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
硝子体脱失	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
硝子体混濁	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	151(1.6)	166(1.8)	28(0.3)	15(0.2)
勃起不全	41(0.4)	49(0.5)	3(0.0)	0(0.0)
良性前立腺肥大症	25(0.3)	24(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
女性化乳房	14(0.2)	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
不正子宮出血	8(0.1)	3(0.0)	5(0.1)	1(0.0)
前立腺炎	8(0.1)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腟出血	8(0.1)	7(0.1)	6(0.1)	3(0.0)
乳房痛	7(0.1)	6(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
精巣上体炎	4(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
月経過多	4(0.0)	8(0.1)	1(0.0)	5(0.1)
子宮出血	4(0.0)	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)
乳房血腫	3(0.0)	1(0.0)	3(0.0)	1(0.0)
性機能不全	3(0.0)	11(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
閉経期症状	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
卵巣嚢胞	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺症	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腟分泌物	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腺筋症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
無排卵性出血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
乳房腫瘤	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳房腫脹	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
射精障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
線維嚢胞性乳腺疾患	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性器出血	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
性器脱	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血精液症	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
機能性子宮出血	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
乳頭障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性器浮腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
卵巣嚢胞破裂	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨盤底筋力低下	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨盤痛	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
陰茎出血	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺出血	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	1(0.0)
前立腺上皮内新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺腫大	1(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腟潰瘍	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
外陰腟そう痒症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
萎縮性外陰腟炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳房嚢胞	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺結石	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮内膜肥厚	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性器分泌物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
生殖器痛	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳頭痛	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
陰茎障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
閉経後出血	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	2(0.0)
前立腺圧痛	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺障害	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
陰嚢浮腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精巣浮腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精巣痛	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮腟脱	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腟紅斑	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腟の炎症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腟病変	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腟逆流	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	125(1.4)	150(1.6)	1(0.0)	2(0.0)
基底細胞癌	9(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺癌	9(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肺新生物	8(0.1)	10(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
結腸癌	7(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺の悪性新生物	6(0.1)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腎新生物	5(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
甲状腺新生物	5(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱癌	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性リンパ性白血病	3(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
髄膜腫	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺腺腫	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
直腸癌	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱新生物	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱移行上皮癌	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
脳新生物	2(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳癌	2(0.0)	9(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肺腺癌	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ腫	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎癌	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍出血	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹部新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性骨髄性白血病	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
腺癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副腎新生物	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨の良性新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
十二指腸の良性新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺の良性新生物	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊髄の良性新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移性乳癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支癌	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
盲腸のカルチノイド腫瘍	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮頚部新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性白血病	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
大腸腺腫	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
結腸直腸癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮内膜癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃癌	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
消化器癌	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化器新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経膠芽細胞腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管腫	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝臓血管腫	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝腺腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移性肝癌	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝新生物	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂肪腫	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳房脂肪腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移性肺癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球性リンパ腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪性黒色腫	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪性新生物進行	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪性胸水	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
メラノサイト性母斑	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨転移	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移性新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多発性骨髄腫	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨髄化生	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚の新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔新生物	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
再発膵癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜中皮腫	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
真性多血症	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移性前立腺癌	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚乳頭腫	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小腸癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
扁平上皮癌	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精巣癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
甲状腺腺腫	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移性甲状腺癌	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴神経腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副腎腺腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ｂ細胞性リンパ腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳房の良性新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚良性新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮の良性新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨の悪性新生物	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移性脳悪性腫瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
十二指腸のカルチノイド腫瘍	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結腸新生物	0(0.0)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸管腺腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸管腺癌	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喉頭癌	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
平滑筋腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇および口腔内癌	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
口唇新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
癌性リンパ管症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
表皮内悪性黒色腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝転移	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺転移	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨髄線維症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨髄増殖性疾患	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪性新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸腺新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前立腺新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳頭新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食道癌	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
卵巣癌	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳頭腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨盤新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
化膿性肉芽腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
後腹膜新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂漏性角化症	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移性肺小細胞癌	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺小細胞癌、病期不明	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脊髄新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚有棘細胞癌	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌新生物	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宮平滑筋腫	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
肝胆道系障害	124(1.3)	141(1.5)	6(0.1)	3(0.0)
胆石症	36(0.4)	33(0.4)	1(0.0)	1(0.0)
脂肪肝	17(0.2)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肝腫大	13(0.1)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
慢性胆嚢炎	12(0.1)	13(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
胆嚢炎	10(0.1)	15(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
肝障害	8(0.1)	12(0.1)	1(0.0)	0(0.0)
急性胆嚢炎	7(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
高ビリルビン血症	7(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胆道仙痛	5(0.1)	5(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
胆管結石	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胆嚢ポリープ	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝嚢胞	3(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
胆嚢痛	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝不全	2(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
肝病変	2(0.0)	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
肝細胞損傷	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
黄疸	2(0.0)	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
胆管炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性肝炎	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胆嚢障害	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胆嚢壊死	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝石灰化	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝硬変	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	1(0.0)	9(0.1)	1(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
肝臓痛	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中毒性肝炎	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
肝脾腫大	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝損傷	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝細胞融解性肝炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝萎縮	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝臓うっ血	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
肝炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
急性肝炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水腫性胆嚢炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
虚血性肝炎	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
門脈圧亢進症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌障害	62(0.7)	61(0.7)	1(0.0)	1(0.0)
甲状腺機能低下症	25(0.3)	23(0.3)	1(0.0)	0(0.0)
甲状腺機能亢進症	21(0.2)	17(0.2)	0(0.0)	1(0.0)
甲状腺腫	9(0.1)	16(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
甲状腺炎	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副腎機能亢進症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副甲状腺機能亢進症	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下垂体依存性クッシング症候群	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
甲状腺障害	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中毒性結節性甲状腺腫	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副腎障害	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副腎機能不全	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
副腎腫瘤	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
甲状腺中毒クリーゼ	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害	61(0.7)	62(0.7)	3(0.0)	8(0.1)
薬物過敏症	18(0.2)	17(0.2)	1(0.0)	3(0.0)
過敏症	14(0.2)	17(0.2)	2(0.0)	4(0.0)
造影剤アレルギー	8(0.1)	6(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
アナフィラキシーショック	6(0.1)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
季節性アレルギー	5(0.1)	4(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食物アレルギー	4(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヨウ素アレルギー	3(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
植物アレルギー	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ワクチンアレルギー	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アナフィラキシー反応	1(0.0)	7(0.1)	0(0.0)	1(0.0)
アレルギー性浮腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
節足動物咬傷アレルギー	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
金属アレルギー	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ラテックスアレルギー	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外科および内科処置	14(0.2)	12(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈バイパス	7(0.1)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈手術	3(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓除細動	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下肢切断	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
経皮的冠インターベンション	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後ドレナージ	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓手術	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
心臓ペースメーカー挿入	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
免疫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
植込み型除細動器挿入	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸腔ドレナージ	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	13(0.1)	27(0.3)	1(0.0)	0(0.0)
重複腎	2(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心房中隔欠損症	1(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
先天性嚢胞性腎疾患	1(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
メッケル憩室炎	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸奇形	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性動静脈奇形	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)
腎奇形	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
混合型高脂血症	1(0.0)	5(0.1)	0(0.0)	0(0.0)
腎無形成	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎発育不全	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
甲状舌管嚢胞	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
椎骨動脈形成不全	1(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
炭水化物代謝障害	0(0.0)	2(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇裂	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮様嚢腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臍帯ヘルニア	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
遺伝子突然変異	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ジルベール症候群	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
陰嚢水腫	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋ジストロフィー	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
包茎	0(0.0)	3(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 5　　有害事象の因果関係別集計（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない		因果関係が否定できない*	
	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例	チカグレロル 90 mg 群 9235 例	クロピドグレル 75 mg 群 9186 例
βサラセミア	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室中隔欠損症	0(0.0)	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
社会環境	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
閉経	1(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

事象名：MedDRA/J 11.1　　例数（%）
*治験担当医師による判定

2.7.4.7.1.4 PEGASUS 試験

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
全有害事象発現例数 (%)	262 (87.6)	274 (91.6)	256 (86.2)	142 (47.5)	146 (48.8)	50 (16.8)
感染症および寄生虫症	133 (44.5)	150 (50.2)	138 (46.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	86 (28.8)	99 (33.1)	88 (29.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	8 (2.7)	6 (2.0)	7 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	8 (2.7)	5 (1.7)	11 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	6 (2.0)	7 (2.3)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	5 (1.7)	5 (1.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	4 (1.3)	12 (4.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	3 (1.0)	5 (1.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
膀胱炎	3 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (1.0)	13 (4.3)	10 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
爪囲炎	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	2 (0.7)	7 (2.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
四肢膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.3)	5 (1.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
アデノイド咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性 C 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性下痢	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
鼓膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
須毛瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	20 (6.7)	23 (7.7)	13 (4.4)	0 (0.0)	4 (1.3)	1 (0.3)
胃癌	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管筋脂肪腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃新生物	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸管腺腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜悪性中皮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性肉芽腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺新生物	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性角化症	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性腺腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管間質性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄線維症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚の新生物	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
口腔線維腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
多形性腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
甲状腺新生物	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌新生物	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍出血	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	56 (18.7)	67 (22.4)	10 (3.4)	48 (16.1)	54 (18.1)	7 (2.4)
内出血発生の増加傾向	39 (13.0)	50 (16.7)	5 (1.7)	38 (12.7)	47 (15.7)	5 (1.7)
鉄欠乏性貧血	6 (2.0)	4 (1.3)	2 (0.7)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
特発性血腫	5 (1.7)	4 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大球性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性貧血	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
正色素性正球性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
小球性貧血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特発性出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
免疫系障害	6 (2.0)	7 (2.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	4 (1.3)	6 (2.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシーショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バセドウ病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	48 (16.1)	49 (16.4)	36 (12.1)	7 (2.3)	5 (1.7)	3 (1.0)
糖尿病	18 (6.0)	16 (5.4)	17 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高尿酸血症	17 (5.7)	8 (2.7)	4 (1.3)	7 (2.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
痛風	5 (1.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脂質異常症	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	5 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
鉄欠乏	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
ビタミン B1 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	12 (4.0)	12 (4.0)	13 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	8 (2.7)	7 (2.3)	11 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニコチン依存	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
故意の自傷行為	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体表現性心血管系障害	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺既遂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心気症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心因性疼痛障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体表現性障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	34 (11.4)	49 (16.4)	40 (13.5)	2 (0.7)	5 (1.7)	2 (0.7)
浮動性めまい	9 (3.0)	13 (4.3)	9 (3.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
頚動脈狭窄	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	4 (1.3)	9 (3.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	3 (1.0)	8 (2.7)	7 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間神経痛	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳底動脈狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大脳動脈狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
頭蓋内動脈瘤	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経不全麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老年認知症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷走神経障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎骨脳底動脈不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後頭神経痛	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸郭出口症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三叉神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	33 (11.0)	39 (13.0)	22 (7.4)	10 (3.3)	12 (4.0)	1 (0.3)
白内障	14 (4.7)	14 (4.7)	13 (4.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	4 (1.3)	10 (3.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	8 (2.7)	0 (0.0)
眼乾燥	4 (1.3)	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜出血	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)
眼瞼炎	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体剥離	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性涙道狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼びらん	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜混濁	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼瞼出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑変性	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑円孔	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	13 (4.3)	13 (4.3)	18 (6.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
回転性めまい	5 (1.7)	7 (2.3)	8 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
耳鳴	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感音性難聴	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内リンパ水腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メニエール病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発難聴	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
鼓膜穿孔	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	22 (7.4)	25 (8.4)	20 (6.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)
心房細動	5 (1.7)	10 (3.3)	8 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性心不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拡大	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室肥大	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三束ブロック	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞不全症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	20 (6.7)	37 (12.4)	18 (6.1)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
高血圧	10 (3.3)	19 (6.4)	8 (2.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側頭動脈炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈瘤	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈解離	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間欠性跛行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (22.4)	72 (24.1)	47 (15.8)	34 (11.4)	41 (13.7)	13 (4.4)
鼻出血	37 (12.4)	31 (10.4)	11 (3.7)	29 (9.7)	27 (9.0)	11 (3.7)
呼吸困難	8 (2.7)	11 (3.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	6 (2.0)	0 (0.0)
喘息	7 (2.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	6 (2.0)	12 (4.0)	8 (2.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	4 (1.3)	8 (2.7)	1 (0.3)	4 (1.3)	6 (2.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	4 (1.3)	3 (1.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	4 (1.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蓋嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腫瘤	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性呼吸器疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無気肺	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
気管支出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺気腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
喉頭浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
器質化肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸水	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自然気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拘束性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	110 (36.8)	102 (34.1)	90 (30.3)	30 (10.0)	26 (8.7)	8 (2.7)
便秘	16 (5.4)	11 (3.7)	22 (7.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
下痢	15 (5.0)	20 (6.7)	15 (5.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)
齲歯	11 (3.7)	5 (1.7)	12 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	9 (3.0)	6 (2.0)	8 (2.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸ポリープ	8 (2.7)	9 (3.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	7 (2.3)	6 (2.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
上腹部痛	6 (2.0)	5 (1.7)	6 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
悪心	6 (2.0)	8 (2.7)	5 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	5 (1.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉出血	5 (1.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
口内炎	5 (1.7)	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	4 (1.3)	3 (1.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
痔出血	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯周病	4 (1.3)	4 (1.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	3 (1.0)	6 (2.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)
口腔内出血	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.0)	6 (2.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (0.7)	6 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹痛	2 (0.7)	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性腸憩室	2 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)
腸炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
びらん性胃炎	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
機械的イレウス	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
裂肛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸ポリープ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性胃炎	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃腸管血管異形成	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
マロリー・ワイス症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
食道潰瘍出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
レッチング	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腹症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽骨吸収	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
肛門ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バレット食道	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼気臭	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯組織の壊死	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸の炎症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
食道アカラシア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性膵炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周の炎症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
肝胆道系障害	10 (3.3)	15 (5.0)	13 (4.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)
肝機能異常	5 (1.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	3 (1.0)	5 (1.7)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過形成性胆嚢症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管結石	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝硬変	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	60 (20.1)	50 (16.7)	54 (18.2)	16 (5.4)	6 (2.0)	6 (2.0)
湿疹	14 (4.7)	17 (5.7)	11 (3.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
斑状出血	7 (2.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (2.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	5 (1.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	5 (1.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	4 (1.3)	3 (1.0)	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	4 (1.3)	8 (2.7)	7 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
紫斑	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
発疹	4 (1.3)	5 (1.7)	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
過角化	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	1 (0.3)	6 (2.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性血管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射痕	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂腺障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光黒子	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性蕁麻疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表皮下出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
類乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
痒疹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酒さ	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尋常性白斑	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	70 (23.4)	98 (32.8)	84 (28.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)
背部痛	22 (7.4)	26 (8.7)	23 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
関節痛	11 (3.7)	19 (6.4)	16 (5.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋肉痛	8 (2.7)	7 (2.3)	7 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	7 (2.3)	6 (2.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	6 (2.0)	10 (3.3)	10 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	4 (1.3)	7 (2.3)	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
筋骨格痛	3 (1.0)	12 (4.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	3 (1.0)	7 (2.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)	7 (2.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板変性	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉疲労	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膠原病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性関節症	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
椎間板偏位	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
椎間板突出	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎靱帯骨化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	15 (5.0)	23 (7.7)	13 (4.4)	4 (1.3)	6 (2.0)	4 (1.3)
血尿	3 (1.0)	6 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.3)	3 (1.0)
排尿困難	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性膀胱	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎不全	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
尿管結石	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性膀胱炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性腎症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経因性膀胱	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	7 (2.3)	8 (2.7)	10 (3.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	3 (1.0)	7 (2.3)	6 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房嚢胞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺腫大	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精索痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (7.0)	31 (10.4)	29 (9.8)	6 (2.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	7 (2.3)	11 (3.7)	12 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胸部不快感	4 (1.3)	7 (2.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	4 (1.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (0.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器破損	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	14 (4.7)	20 (6.7)	15 (5.1)	8 (2.7)	8 (2.7)	2 (0.7)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
便潜血陽性	4 (1.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血時間延長	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
尿中血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
体重増加	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	86 (28.8)	99 (33.1)	54 (18.2)	42 (14.0)	39 (13.0)	11 (3.7)
挫傷	46 (15.4)	43 (14.4)	9 (3.0)	28 (9.4)	28 (9.4)	3 (1.0)
顔面損傷	8 (2.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
靭帯捻挫	6 (2.0)	10 (3.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性出血	6 (2.0)	7 (2.3)	2 (0.7)	4 (1.3)	4 (1.3)	2 (0.7)
外傷性血腫	5 (1.7)	7 (2.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	5 (1.7)	1 (0.3)
上顆炎	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	4 (1.3)	5 (1.7)	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
転倒	3 (1.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節損傷	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱射病	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
処置後出血	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯牙破折	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥離骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.3)	13 (4.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
筋挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
引っかき傷	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
脊柱損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷出血	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
手首関節骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
脳挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体内異物	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
じん肺症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後血腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による低血圧	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
残胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚損傷	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺創	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
外傷性頭蓋内出血	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
*治験担当医師による判定

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
全有害事象発現例数 (%)	5327 (76.2)	5268 (75.7)	4837 (69.1)	2729 (39.1)	2403 (34.5)	1033 (14.8)
感染症および寄生虫症	1569 (22.5)	1558 (22.4)	1607 (23.0)	30 (0.4)	11 (0.2)	12 (0.2)
鼻咽頭炎	340 (4.9)	347 (5.0)	349 (5.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	217 (3.1)	187 (2.7)	180 (2.6)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿路感染	173 (2.5)	146 (2.1)	134 (1.9)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	130 (1.9)	137 (2.0)	150 (2.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上気道感染	122 (1.7)	116 (1.7)	119 (1.7)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺炎	106 (1.5)	97 (1.4)	111 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
副鼻腔炎	68 (1.0)	74 (1.1)	69 (1.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	57 (0.8)	47 (0.7)	60 (0.9)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	48 (0.7)	73 (1.0)	73 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
膀胱炎	41 (0.6)	32 (0.5)	53 (0.8)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蜂巣炎	39 (0.6)	36 (0.5)	42 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	32 (0.5)	34 (0.5)	55 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	31 (0.4)	30 (0.4)	30 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	28 (0.4)	19 (0.3)	31 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	24 (0.3)	15 (0.2)	22 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	22 (0.3)	35 (0.5)	21 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	22 (0.3)	21 (0.3)	28 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	21 (0.3)	26 (0.4)	25 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	18 (0.3)	22 (0.3)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	18 (0.3)	17 (0.2)	20 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	17 (0.2)	20 (0.3)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	16 (0.2)	16 (0.2)	19 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
ウイルス性胃腸炎	16 (0.2)	19 (0.3)	25 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	16 (0.2)	11 (0.2)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	15 (0.2)	14 (0.2)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	14 (0.2)	12 (0.2)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	13 (0.2)	19 (0.3)	18 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	11 (0.2)	9 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	11 (0.2)	12 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路性敗血症	10 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	10 (0.1)	9 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	9 (0.1)	9 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺炎	8 (0.1)	8 (0.1)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体炎	8 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	8 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	8 (0.1)	8 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	7 (0.1)	10 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	7 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	7 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	7 (0.1)	9 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	7 (0.1)	6 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	7 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	7 (0.1)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	6 (0.1)	15 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	6 (0.1)	14 (0.2)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	6 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	6 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
細菌性肺炎	6 (0.1)	9 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後創感染	6 (0.1)	10 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	6 (0.1)	14 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核	6 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	6 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライム病	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣炎	5 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	5 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	5 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢膿瘍	4 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無症候性細菌尿	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	4 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	4 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
消化管感染	4 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	4 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	4 (0.1)	9 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	4 (0.1)	13 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎盂腎炎	4 (0.1)	9 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管炎	4 (0.1)	8 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボレリア感染	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	3 (0.0)	4 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
肺感染	3 (0.0)	4 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	3 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	3 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	3 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿瘍	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部膿瘍	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性扁桃炎	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	2 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽	2 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性消化管感染	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛径部膿瘍	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫感染	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
C型肝炎	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性胸水	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	2 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎感染	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷路炎	2 (0.0)	3 (0.0)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大葉性肺炎	2 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
鼓膜炎	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道カンジダ症	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後感染	2 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺結核	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルモネラ症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟感染	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前庭神経炎	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膿瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔膿瘍	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性ざ瘡	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アメーバ症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門膿瘍	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性関節炎	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性前立腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ性亀頭炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バルトリン腺膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房膿瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気管支炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癰	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蜂巣炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚管炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性胆嚢炎	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コンゴ・クリミア出血熱	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デング熱	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連敗血症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性壊疽	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤痢	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性湿疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳幹脳炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心内膜炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
ウイルス性腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性菌血症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性腎盂腎炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ウイルス性眼感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性胃腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器カンジダ症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径部感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寄生虫感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性単核症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳様突起炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性髄膜炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊死性筋膜炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経嚢虫症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
眼部単純ヘルペス	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼帯状疱疹	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
慢性中耳炎	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺炎	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
百日咳	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛巣嚢胞	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺感染	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性筋炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気道感染	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
皮膚カンジダ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道炎	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水痘	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性下痢	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性創感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アデノイド咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アメーバ赤痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性肛門感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性食中毒	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
細菌性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱性膿痂疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷部感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
海綿静脈洞血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性 C 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性足感染	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性下痢	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蟯虫症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蓋炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遊走性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
大腸菌感染	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜外膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロタウイルス胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルモネラ菌性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性性器感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性性器感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジアルジア症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
H1N1 インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
A型肝炎	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肝炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス性髄膜脳炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切開部位感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬傷感染	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
感染性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ性間擦疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潜伏結核	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リーシュマニア症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ハンセン病	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性下気道感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ルードウィッヒ口峡炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マラリア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モルガネラ感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ムンプス	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻前庭炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
慢性骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭腫ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寄生虫性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傍脊椎膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
真菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊死性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性直腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偽膜性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス感染	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
陰嚢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ツツガ虫病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性脳症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性精索炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜急性心内膜炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
須毛瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
梅毒	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トキソプラズマ症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気管気管支炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核性胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性尿路感染	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
エルシニア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	349 (5.0)	330 (4.7)	371 (5.3)	9 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)
基底細胞癌	37 (0.5)	35 (0.5)	44 (0.6)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	28 (0.4)	33 (0.5)	37 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	17 (0.2)	11 (0.2)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
扁平上皮癌	12 (0.2)	12 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫	11 (0.2)	6 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	9 (0.1)	10 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
悪性黒色腫	9 (0.1)	9 (0.1)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	8 (0.1)	8 (0.1)	8 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性乳癌	7 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	7 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	7 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺腺腫	7 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚癌	7 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肺癌	6 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	6 (0.1)	6 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性角化症	6 (0.1)	9 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	6 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸腺癌	5 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱新生物	5 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移行上皮癌	5 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎腺腫	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
膀胱癌	4 (0.1)	9 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓血管腫	4 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道癌	4 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎細胞癌	4 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚良性新生物	3 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う乳癌	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性リンパ性白血病	3 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う結腸癌	3 (0.0)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腺癌	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肺腺癌	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚の新生物	3 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う前立腺癌	3 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺新生物	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺新生物	3 (0.0)	7 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アクロコルドン	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
Ｂ細胞性リンパ腫	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱の良性新生物	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺の良性新生物	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓の良性新生物	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維腫	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維性組織球腫	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
胃腸管腺腫	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管腫	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
骨血管腫	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝新生物	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ホジキンリンパ腫	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う膵癌	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
下垂体の良性腫瘍	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸腺腫	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎癌	2 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎新生物	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腫	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腺房細胞癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性骨髄性白血病	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腺癌	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管筋脂肪腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵臓の良性新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
軟部組織の良性新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発膀胱癌	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱乳頭腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱移行上皮癌	1 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う膀胱移行上皮癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼乳頭腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨の肉腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボーエン病	1 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳新生物	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部癌第 0 期	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸直腸癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異形成母斑	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性血小板血症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼腫瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘の巨細胞腫瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経膠芽細胞腫	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝癌	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肝癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ホジキン病	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
炎症性偽腫瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭癌	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平滑筋肉腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒子	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺新生物	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ腫	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原発巣不明の悪性新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜腫	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性髄膜腫	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺転移	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節転移	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う胃癌	1 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う唾液腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄異形成症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄線維症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
母斑出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非小細胞肺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う食道腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う食道癌	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道乳頭腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
遠隔転移を伴う口腔内癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う卵巣癌	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う咽頭癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形性腺腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜悪性中皮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発前立腺癌	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性肉芽腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う直腸癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺癌	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻副鼻腔乳頭腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小細胞肺癌	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在拡大型黒色腫、病期不明	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腺腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う甲状腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う舌癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
腫瘍疼痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管癌	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
棘細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴神経腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腺リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性腺腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肛門癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性星細胞腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣良性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管腺癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発膀胱移行上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う骨癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
男性乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発乳癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブレンナー腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支癌	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝内胆管癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性骨髄性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎明細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜癌第１期	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵管癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う胆嚢癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経節腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管間質性癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管間質性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形性神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭新生物	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
喉頭乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平滑筋腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇および口腔内癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇の悪性新生物、病期不明	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪線維腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門直腸の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性線維性組織球腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表皮内悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縦隔新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う気管支癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う膀胱癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
単クローン性免疫グロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄増殖性疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺新生物	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経内分泌癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経内分泌腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発非ホジキンリンパ腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ホジキンリンパ腫第 1 期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ホジキンリンパ腫第 2 期	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
組織型不明の侵襲性非ホジキンリンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膨大細胞腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔線維腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発中咽頭癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
卵巣癌第 3 期	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラプロテイン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性副甲状腺腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う陰茎癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜中皮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真性多血症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロラクチン産生腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌第 2 期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う腎癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発唾液腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉腫様中皮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
舌新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌の悪性新生物、病期不明	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍出血	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
上咽頭未分化癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	961 (13.8)	863 (12.4)	236 (3.4)	767 (11.0)	648 (9.3)	107 (1.5)
内出血発生の増加傾向	460 (6.6)	419 (6.0)	62 (0.9)	427 (6.1)	373 (5.4)	47 (0.7)
特発性血腫	269 (3.8)	218 (3.1)	41 (0.6)	239 (3.4)	197 (2.8)	30 (0.4)
鉄欠乏性貧血	67 (1.0)	55 (0.8)	30 (0.4)	29 (0.4)	16 (0.2)	8 (0.1)
出血性素因	60 (0.9)	53 (0.8)	8 (0.1)	59 (0.8)	52 (0.7)	7 (0.1)
貧血	54 (0.8)	61 (0.9)	35 (0.5)	21 (0.3)	16 (0.2)	6 (0.1)
出血性貧血	20 (0.3)	23 (0.3)	12 (0.2)	9 (0.1)	8 (0.1)	4 (0.1)
血小板減少症	18 (0.3)	10 (0.1)	15 (0.2)	6 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
正色素性正球性貧血	12 (0.2)	18 (0.3)	3 (0.0)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)
小球性貧血	7 (0.1)	12 (0.2)	5 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)
白血球増加症	6 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
特発性出血	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)
リンパ節症	5 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎性貧血	5 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性疾患の貧血	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏性貧血	4 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大球性貧血	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
悪性疾患下の貧血	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	3 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欠乏性貧血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	2 (0.0)	6 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
溶血性貧血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球増加症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性サラセミア	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
巨赤芽球性貧血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘパリン起因性血小板減少症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球増加症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
葉酸欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再生不良性貧血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
楕円赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
悪性貧血	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾臓梗塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾腫	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	53 (0.8)	52 (0.7)	44 (0.6)	5 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)
季節性アレルギー	22 (0.3)	26 (0.4)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	10 (0.1)	12 (0.2)	9 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)
過敏症	5 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
節足動物刺傷アレルギー	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複合アレルギー	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシーショック	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
造影剤アレルギー	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物アレルギー	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化学物質アレルギー	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ゴム過敏症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物アレルギー	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
金属アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチンアレルギー	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食品添加物に対する反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルコイドーシス	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
内分泌障害	63 (0.9)	59 (0.8)	56 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	34 (0.5)	37 (0.5)	32 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	12 (0.2)	7 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫	7 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バセドウ病	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎機能亢進症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エストロゲン欠乏症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性甲状腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クッシング症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
続発性副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性性腺機能低下	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
続発性性腺機能低下	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
甲状腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性結節性甲状腺腫	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	530 (7.6)	587 (8.4)	544 (7.8)	28 (0.4)	31 (0.4)	23 (0.3)
糖尿病	104 (1.5)	138 (2.0)	140 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
痛風	99 (1.4)	97 (1.4)	70 (1.0)	11 (0.2)	12 (0.2)	4 (0.1)
高尿酸血症	59 (0.8)	51 (0.7)	30 (0.4)	9 (0.1)	8 (0.1)	5 (0.1)
2 型糖尿病	35 (0.5)	48 (0.7)	56 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	31 (0.4)	22 (0.3)	30 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
低カリウム血症	26 (0.4)	38 (0.5)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	24 (0.3)	29 (0.4)	32 (0.5)	4 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)
高コレステロール血症	22 (0.3)	18 (0.3)	23 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
低血糖症	22 (0.3)	33 (0.5)	26 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	20 (0.3)	33 (0.5)	30 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	19 (0.3)	28 (0.4)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	17 (0.2)	11 (0.2)	24 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン D 欠乏	15 (0.2)	11 (0.2)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	10 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	9 (0.1)	13 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	8 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐糖能障害	7 (0.1)	11 (0.2)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	7 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	6 (0.1)	13 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	6 (0.1)	9 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
異常体重減少	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏	5 (0.1)	8 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水分過負荷	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多飲症	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炭水化物不耐症	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低クロール血症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳酸アシドーシス	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低鉄血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液量減少症	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マグネシウム欠乏	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マラスムス	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥満	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
１型糖尿病	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪液質	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
中心性肥満	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
牛乳不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
電解質低下	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
電解質失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
成長障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
葉酸欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物渇望	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インスリン抵抗性	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクトース不耐性	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脂質代謝障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過体重	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B 群欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B1 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン C 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	335 (4.8)	325 (4.7)	314 (4.5)	26 (0.4)	32 (0.5)	21 (0.3)
うつ病	88 (1.3)	84 (1.2)	93 (1.3)	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
不眠症	88 (1.3)	85 (1.2)	70 (1.0)	8 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)
不安	80 (1.1)	95 (1.4)	83 (1.2)	4 (0.1)	10 (0.1)	4 (0.1)
睡眠障害	17 (0.2)	18 (0.3)	17 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
ストレス	8 (0.1)	7 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
易刺激性	7 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
錯乱状態	6 (0.1)	10 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
不安障害	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	5 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
アルコール乱用	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神状態変化	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	4 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	4 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
パニック発作	4 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
感情障害	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
激越	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初期不眠症	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分動揺	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
自殺念慮	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常な夢	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
攻撃性	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
怒り	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
無感情	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯ぎしり	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺既遂	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	2 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビドー減退	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ニコチン依存	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常行動	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール症	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
閉所恐怖症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失見当識	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情的苦悩	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
多幸気分	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
絶望感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
幻視	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
故意の自傷行為	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビドー消失	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大うつ病	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分変化	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経精神症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パニック障害	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
人格変化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心因性勃起機能不全	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体表現性心血管系障害	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神活動過多	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適応障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無オルガズム症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
むちゃ飲み	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
双極１型障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
燃え尽き症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
転換性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
興味の減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欲求不満	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全般性不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混合性幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心気症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心的外傷後ストレス障害	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神的機能代償不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心因性疼痛障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純型統合失調症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体化障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体表現性障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
タバコ乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	908 (13.0)	898 (12.9)	904 (12.9)	124 (1.8)	103 (1.5)	97 (1.4)
浮動性めまい	304 (4.4)	290 (4.2)	261 (3.7)	52 (0.7)	44 (0.6)	40 (0.6)
頭痛	192 (2.7)	175 (2.5)	182 (2.6)	43 (0.6)	31 (0.4)	30 (0.4)
失神	79 (1.1)	83 (1.2)	61 (0.9)	6 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)
感覚鈍麻	46 (0.7)	53 (0.8)	59 (0.8)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
錯感覚	46 (0.7)	36 (0.5)	60 (0.9)	6 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)
坐骨神経痛	35 (0.5)	35 (0.5)	38 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	21 (0.3)	13 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	20 (0.3)	20 (0.3)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	17 (0.2)	11 (0.2)	21 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
嗜眠	17 (0.2)	8 (0.1)	7 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
末梢性ニューロパチー	17 (0.2)	17 (0.2)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	17 (0.2)	25 (0.4)	25 (0.4)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	16 (0.2)	10 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経痛	13 (0.2)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
健忘	10 (0.1)	8 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
糖尿病性ニューロパチー	10 (0.1)	16 (0.2)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	10 (0.1)	9 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
振戦	10 (0.1)	7 (0.1)	15 (0.2)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
意識消失	9 (0.1)	10 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	9 (0.1)	10 (0.1)	12 (0.2)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
下肢静止不能症候群	8 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	7 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	7 (0.1)	6 (0.1)	11 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン病	7 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈硬化症	6 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.2)	3 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)
灼熱感	5 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間神経痛	5 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経圧迫	4 (0.1)	8 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
三叉神経痛	4 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 7 脳神経麻痺	4 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
椎骨脳底動脈不全	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失語症	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈疾患	3 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	3 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知症	3 (0.0)	4 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
労作性めまい	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳症	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性脳症	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚消失	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈閉塞	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳動脈硬化症	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルツハイマー型認知症	2 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
注意力障害	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全片麻痺	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨神経麻痺	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経根障害	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老年認知症	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
緊張性頭痛	2 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
血管性脳症	2 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経ニューロパチー	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軸索型ニューロパチー	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳底動脈狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈血栓症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈洞症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
馬尾症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢痛症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小脳血腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大脳動脈狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大脳萎縮	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
脳梗塞	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳虚血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	1 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面部神経痛	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ファール病	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蟻走感	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大発作痙攣	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性卒中	1 (0.0)	3 (0.0)	8 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.1)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
卒中の出血性変化	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水頭症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過眠症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素性虚血性脳症	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 4 脳神経麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モートン神経痛	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼振	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経不全麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神運動亢進	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不全麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経根炎	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕の神経根炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄神経根炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰仙部神経根炎	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚障害	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚消失	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄性跛行症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄圧迫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
咬舌	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
一過性全健忘	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
尺骨神経炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 6 脳神経麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
迷走神経障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性パーキンソニズム	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視野欠損	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動作時振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
断端痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失声症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腕神経叢障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳幹症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱足症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小脳性運動失調	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳低潅流	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳微小血管症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳小血管疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳脊髄液漏	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
脳血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄圧迫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複合性局所疼痛症候群	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局在性痙攣	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳神経障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱髄性多発ニューロパチー	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
書字障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性振戦	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性頭痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
反射亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室内出血	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白質脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
腰髄神経根障害	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚異常性大腿神経痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性脳症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全単麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性硬化症再発	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋無力症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナルコレプシー	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経根圧迫	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
正常圧水頭症	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後頭神経痛	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立時振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
対麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳神経不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
末梢性感覚運動ニューロパチー	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小発作てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後頭痛	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨神経麻痺	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
根症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
セロトニン症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺激反応遅滞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小径線維ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会話障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄ヘルニア	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸郭出口症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性脳症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
三叉神経障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨ニューラプラキシー	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨神経管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺激無反応	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上位運動ニューロンの病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
第 6 脳神経不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性認知症	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎骨動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白質病変	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	294 (4.2)	307 (4.4)	275 (3.9)	65 (0.9)	51 (0.7)	26 (0.4)
白内障	111 (1.6)	115 (1.7)	129 (1.8)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
結膜出血	46 (0.7)	49 (0.7)	21 (0.3)	36 (0.5)	35 (0.5)	15 (0.2)
霧視	15 (0.2)	15 (0.2)	17 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
緑内障	13 (0.2)	13 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜出血	13 (0.2)	7 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)
眼乾燥	12 (0.2)	12 (0.2)	15 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	10 (0.1)	9 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
眼充血	8 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑変性	7 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	6 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
視力障害	6 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	5 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	5 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
黄斑線維症	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	5 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性涙道狭窄	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
複視	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	4 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
加齢黄斑変性	3 (0.0)	8 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	3 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠視	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体剥離	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体出血	3 (0.0)	6 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
眼出血	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
眼の炎症	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑円孔	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜動脈塞栓症	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性網膜症	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性黒内障	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
弱視	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞隅角緑内障	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化性網膜症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乱視	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失明	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片側失明	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脈絡膜ジストロフィー	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜出血	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
角膜びらん	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼外反	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼運動障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼嚢胞	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼びらん	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前房出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内血腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙液分泌低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水晶体混濁	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑浮腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瞼板腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開放隅角緑内障	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性視神経症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老視	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
翼状片	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜変性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
網膜症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜視	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性角膜ジストロフィー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼皮膚弛緩症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
核性白内障	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脈絡膜血管新生	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜混濁	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞様黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性眼病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌性眼症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼内反	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落屑症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外眼筋障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外眼筋不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
眼瞼出血	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水晶体脱臼	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高眼圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球クローヌスミオクローヌス	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
光視症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
屈折障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜障害	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜滲出物	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜裂孔	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈血栓症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
増殖性網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	158 (2.3)	155 (2.2)	154 (2.2)	24 (0.3)	16 (0.2)	7 (0.1)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
回転性めまい	83 (1.2)	78 (1.1)	73 (1.0)	18 (0.3)	10 (0.1)	6 (0.1)
耳鳴	28 (0.4)	22 (0.3)	21 (0.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	11 (0.2)	10 (0.1)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳出血	8 (0.1)	8 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)
耳垢栓塞	7 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	7 (0.1)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	5 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
難聴	4 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感音性難聴	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片耳難聴	3 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メニエール病	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳漏	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
耳介軟骨膜炎	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自声強聴	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳そう痒症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内リンパ水腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管機能障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴覚障害	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発難聴	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜穿孔	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性前庭症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝音難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
両耳難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳閉	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
耳不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内耳障害	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内耳の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老人性難聴	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷路性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前庭障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	778 (11.1)	809 (11.6)	868 (12.4)	47 (0.7)	40 (0.6)	30 (0.4)
狭心症	187 (2.7)	170 (2.4)	215 (3.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)
心房細動	163 (2.3)	198 (2.8)	178 (2.5)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
心不全	60 (0.9)	66 (0.9)	83 (1.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
動悸	60 (0.9)	70 (1.0)	65 (0.9)	11 (0.2)	11 (0.2)	4 (0.1)
うっ血性心不全	51 (0.7)	58 (0.8)	54 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
徐脈	33 (0.5)	41 (0.6)	40 (0.6)	6 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)
心室性期外収縮	29 (0.4)	36 (0.5)	38 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
慢性心不全	23 (0.3)	16 (0.2)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	22 (0.3)	14 (0.2)	20 (0.3)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	21 (0.3)	25 (0.4)	15 (0.2)	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)
心室性頻脈	21 (0.3)	20 (0.3)	21 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
心房粗動	20 (0.3)	24 (0.3)	24 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	14 (0.2)	8 (0.1)	12 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	13 (0.2)	12 (0.2)	13 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
不整脈	12 (0.2)	9 (0.1)	9 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
洞性頻脈	12 (0.2)	12 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	11 (0.2)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	10 (0.1)	12 (0.2)	20 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	10 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	8 (0.1)	8 (0.1)	8 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
左脚ブロック	8 (0.1)	9 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	8 (0.1)	5 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室不全	7 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞不全症候群	7 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
上室性期外収縮	7 (0.1)	12 (0.2)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	6 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室肥大	6 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓瘤	5 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室血栓症	5 (0.1)	2 (0.0)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心室細動	5 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大動脈弁狭窄	4 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心拡大	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	4 (0.1)	6 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	4 (0.1)	17 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜炎	4 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安定狭心症	3 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房頻脈	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
徐脈性不整脈	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心不全	3 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺停止	3 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓内血栓	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞房ブロック	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性不整脈	3 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性左室不全	2 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心筋症	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性心筋症	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血	2 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室壁運動低下	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈硬化症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
房室ブロック	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	1 (0.0)	7 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
二束ブロック	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓性喘息	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心粗動	1 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心穿孔	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓弁膜疾患	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心原性ショック	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
心腎症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管不全	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
冠動脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室拡張	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドレスラー症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓弁閉鎖不全	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性心疾患	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左房拡張	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低心拍出量症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁石灰化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁逸脱	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋線維症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プリンツメタル狭心症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞停止	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心内膜下虚血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈性不整脈	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三束ブロック	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アダムス・ストークス症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弁疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弁硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性不整脈	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
心不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心肺不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変時性応答不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性肺性心	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈解離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈血栓症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃心臓症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左房肥大	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
微小血管性冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性調律	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発作性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無脈性電気活動	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈性不整脈	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
発作性頻脈	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	565 (8.1)	619 (8.9)	621 (8.9)	24 (0.3)	21 (0.3)	13 (0.2)
高血圧	240 (3.4)	282 (4.1)	290 (4.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)
低血圧	92 (1.3)	97 (1.4)	72 (1.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	32 (0.5)	35 (0.5)	39 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
大動脈瘤	25 (0.4)	23 (0.3)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	21 (0.3)	15 (0.2)	17 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	21 (0.3)	21 (0.3)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間欠性跛行	20 (0.3)	31 (0.4)	32 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	13 (0.2)	9 (0.1)	18 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	13 (0.2)	13 (0.2)	15 (0.2)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
静脈瘤	10 (0.1)	16 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	8 (0.1)	9 (0.1)	18 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	8 (0.1)	19 (0.3)	12 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢血管障害	8 (0.1)	7 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
進行性高血圧	7 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈狭窄	6 (0.1)	4 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	6 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液溢出	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈血栓症	5 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈不全	5 (0.1)	2 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	4 (0.1)	8 (0.1)	8 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)
末梢性虚血	4 (0.1)	3 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
レイノー現象	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧変動	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
本態性高血圧症	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈瘤破裂	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈硬化症	2 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈血栓症	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化症	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の血圧	2 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
循環虚脱	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿動脈閉塞	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
動脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管硬化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈拡張	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈閉塞性疾患	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
青趾症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性血管障害	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期高血圧	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢壊死	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿動脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小指球ハンマー症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血液量減少性ショック	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹腔内血腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
蒼白	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
穿通性アテローム動脈硬化性潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管塞栓症	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期高血圧	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側頭動脈炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管石灰化	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
断薬性高血圧	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈解離	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈破裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈十二指腸瘻	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
紅痛症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿動脈塞栓症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
充血	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧緊急症	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
低潅流	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸骨動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ルリーシュ症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈瘤	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不良	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ショック	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性ショック	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スチール症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下動脈狭窄	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上大静脈症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管破裂	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
静脈性血管瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1967 (28.1)	1738 (25.0)	977 (14.0)	1262 (18.1)	972 (14.0)	293 (4.2)
呼吸困難	1087 (15.6)	865 (12.4)	309 (4.4)	829 (11.9)	593 (8.5)	139 (2.0)
鼻出血	511 (7.3)	422 (6.1)	156 (2.2)	425 (6.1)	332 (4.8)	123 (1.8)
咳嗽	140 (2.0)	194 (2.8)	177 (2.5)	10 (0.1)	5 (0.1)	10 (0.1)
労作性呼吸困難	119 (1.7)	131 (1.9)	76 (1.1)	33 (0.5)	47 (0.7)	11 (0.2)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
慢性閉塞性肺疾患	85 (1.2)	82 (1.2)	83 (1.2)	2 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)
喘息	37 (0.5)	26 (0.4)	20 (0.3)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
喀血	23 (0.3)	37 (0.5)	22 (0.3)	16 (0.2)	27 (0.4)	12 (0.2)
口腔咽頭痛	19 (0.3)	12 (0.2)	21 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	18 (0.3)	29 (0.4)	41 (0.6)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	17 (0.2)	13 (0.2)	14 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
安静時呼吸困難	14 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	8 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	14 (0.2)	9 (0.1)	17 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	12 (0.2)	5 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
発声障害	11 (0.2)	4 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腫瘤	11 (0.2)	11 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	9 (0.1)	11 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラ音	9 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	8 (0.1)	10 (0.1)	22 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)
慢性気管支炎	7 (0.1)	14 (0.2)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肺気腫	7 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起坐呼吸	7 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
胸水	6 (0.1)	13 (0.2)	19 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜痛	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	6 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	5 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胸膜炎	5 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	5 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺線維症	5 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	4 (0.1)	1 (0.0)	8 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
夜間呼吸困難	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
肺うっ血	4 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	4 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	4 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無気肺	3 (0.0)	7 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
息詰まり	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過換気	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	3 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
肺障害	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭出血	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺高血圧症	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道の炎症	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低音性連続性ラ音	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	3 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無呼吸	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
窒息	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
気管支閉塞	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支分泌物貯留	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
減呼吸	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
肺浸潤	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻茸	2 (0.0)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻中隔弯曲	2 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性気道障害	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道うっ血	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性横隔膜性内臓転位	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支反応性亢進	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
息詰まり感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性呼吸不全	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発作性夜間呼吸困難	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蓋嚢胞	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蓋浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特発性肺線維症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道分泌増加	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭腫瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻部不快感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
副鼻腔分泌過多	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭嚢	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸異常	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
呼吸抑制	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くしゃみ	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
いびき	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀痰増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻呼吸	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉絞扼感	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
扁桃肥大	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声帯白斑症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺水腫	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性呼吸器疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性胞隔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮痛剤喘息症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動誘発喘息	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
気管支拡張症	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
びまん性汎細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レフレル症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺硬化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻甲介肥大	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
器質化肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭嚢腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭の炎症	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ピックウィック症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜癒着	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜線維症	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自然気胸	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
呼気延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺動脈性肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺胞内嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道出血	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
拘束性肺疾患	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色痰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
窒息感	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
胸部出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声帯ポリープ	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
あくび	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1478 (21.2)	1498 (21.5)	1312 (18.8)	468 (6.7)	437 (6.3)	273 (3.9)
下痢	210 (3.0)	228 (3.3)	173 (2.5)	52 (0.7)	56 (0.8)	28 (0.4)
悪心	139 (2.0)	149 (2.1)	131 (1.9)	60 (0.9)	55 (0.8)	35 (0.5)
消化不良	119 (1.7)	127 (1.8)	123 (1.8)	26 (0.4)	28 (0.4)	25 (0.4)
便秘	109 (1.6)	112 (1.6)	110 (1.6)	15 (0.2)	11 (0.2)	11 (0.2)
上腹部痛	107 (1.5)	117 (1.7)	128 (1.8)	26 (0.4)	34 (0.5)	31 (0.4)
胃炎	92 (1.3)	87 (1.3)	105 (1.5)	27 (0.4)	12 (0.2)	13 (0.2)
胃食道逆流性疾患	87 (1.2)	75 (1.1)	86 (1.2)	10 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.1)
腹痛	70 (1.0)	88 (1.3)	81 (1.2)	16 (0.2)	17 (0.2)	11 (0.2)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
歯肉出血	67 (1.0)	46 (0.7)	18 (0.3)	53 (0.8)	34 (0.5)	15 (0.2)
大腸ポリープ	52 (0.7)	66 (0.9)	43 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
齲歯	50 (0.7)	46 (0.7)	49 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	50 (0.7)	41 (0.6)	51 (0.7)	10 (0.1)	7 (0.1)	6 (0.1)
鼠径ヘルニア	47 (0.7)	49 (0.7)	58 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	44 (0.6)	29 (0.4)	40 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	40 (0.6)	40 (0.6)	22 (0.3)	24 (0.3)	24 (0.3)	14 (0.2)
腹部不快感	38 (0.5)	41 (0.6)	36 (0.5)	14 (0.2)	16 (0.2)	8 (0.1)
痔核	37 (0.5)	49 (0.7)	34 (0.5)	3 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)
胃潰瘍	36 (0.5)	18 (0.3)	15 (0.2)	11 (0.2)	4 (0.1)	5 (0.1)
痔出血	33 (0.5)	31 (0.4)	23 (0.3)	21 (0.3)	21 (0.3)	11 (0.2)
放屁	31 (0.4)	28 (0.4)	14 (0.2)	9 (0.1)	14 (0.2)	6 (0.1)
血便排泄	31 (0.4)	28 (0.4)	17 (0.2)	19 (0.3)	16 (0.2)	13 (0.2)
腹部膨満	30 (0.4)	22 (0.3)	20 (0.3)	9 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.1)
胃腸出血	26 (0.4)	30 (0.4)	8 (0.1)	17 (0.2)	23 (0.3)	7 (0.1)
裂孔ヘルニア	25 (0.4)	26 (0.4)	24 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
憩室	23 (0.3)	19 (0.3)	22 (0.3)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	22 (0.3)	28 (0.4)	17 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性胃潰瘍	17 (0.2)	15 (0.2)	6 (0.1)	14 (0.2)	9 (0.1)	4 (0.1)
びらん性胃炎	15 (0.2)	17 (0.2)	10 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
口内乾燥	14 (0.2)	27 (0.4)	10 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)
食道炎	14 (0.2)	14 (0.2)	16 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臍ヘルニア	13 (0.2)	16 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	12 (0.2)	6 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	11 (0.2)	19 (0.3)	7 (0.1)	9 (0.1)	15 (0.2)	4 (0.1)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
出血性腸憩室	10 (0.1)	12 (0.2)	2 (0.0)	9 (0.1)	10 (0.1)	1 (0.0)
嚥下障害	10 (0.1)	13 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	10 (0.1)	6 (0.1)	10 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	9 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)
弛緩歯	8 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内出血	8 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
膵炎	8 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	8 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
十二指腸潰瘍	7 (0.1)	12 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
おくび	7 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
変色便	7 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)
口内炎	7 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性臍ヘルニア	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部ヘルニア	6 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	6 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.0)
バレット食道	6 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大腸炎	6 (0.1)	13 (0.2)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
萎縮性胃炎	6 (0.1)	7 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腸管ポリープ	6 (0.1)	14 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	6 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)
直腸ポリープ	6 (0.1)	8 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	5 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃腸潰瘍	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マロリー・ワイス症候群	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
慢性膵炎	5 (0.1)	9 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
歯周病	5 (0.1)	7 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	4 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門ポリープ	4 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性食道炎	4 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸血管奇形	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性びらん性胃炎	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
イレウス	4 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸出血	4 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
腸閉塞	4 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	4 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜水疱形成	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性消化性潰瘍	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
歯の障害	4 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	3 (0.0)	6 (0.1)	17 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
痔瘻	3 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便習慣変化	3 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇炎	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
セリアック病	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	3 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室穿孔	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	3 (0.0)	4 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
胃ポリープ	3 (0.0)	10 (0.1)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃炎	3 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
消化器痛	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯肉退縮	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道狭窄	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化性潰瘍	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肛門周囲痛	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹壁血腫	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹水	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デュラフォア血管奇形	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便失禁	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃障害	2 (0.0)	8 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
胃出血	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
胃十二指腸炎	2 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸管血管異形成	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃腸管血管異形成	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸ポリープ出血	2 (0.0)	5 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
歯肉の炎症	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐血	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
胃酸過多	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺性イレウス	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃排出不全	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
排便回数減少	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰ヘルニア	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機械的イレウス	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食道痙攣	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道潰瘍出血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
膵萎縮	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵嚢胞	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レッチング	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
小腸出血	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌出血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の磨耗	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	2 (0.0)	11 (0.2)	2 (0.0)	1 (0.0)	7 (0.1)	2 (0.0)
閉塞を伴う腹部ヘルニア	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常便	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性食道ウエッブ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腹症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性膵炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門皮膚垂	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性肛門潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂粘液嚢胞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼気臭	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
顕微鏡的大腸炎	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血性下痢	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
出血性腸憩室炎	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
食道憩室炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸ポリープ	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸胃逆流	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
細菌叢異常症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性腸炎	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
腸膀胱瘻	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性十二指腸炎	1 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
胃粘膜紅斑	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃粘膜肥厚	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管びらん	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道括約筋機能不全	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉紅斑	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
絞扼性臍径ヘルニア	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内ヘルニア	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管虚血	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性大腸潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内白斑症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
口唇潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜血管閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔浮腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
食道痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性食道炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
排便痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵管閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ファーター乳頭狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭食道憩室	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ひだ舌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
歯の知覚過敏	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の沈着物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
埋伏歯	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食道静脈瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸捻転	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部癒着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部硬直	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
腹壁出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹壁腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空気嚥下	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽骨吸収	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アマルガム刺青	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門そう痒症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門括約筋無緊張症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃石	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便通不規則	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
偽性結腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便意切迫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯組織の壊死	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜ヘルニア	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜垂炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬便	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
閉塞性大腿ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿孔性胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性胃炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性胃十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸の炎症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管穿孔	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸音異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
歯肉障害	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉肥厚	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
閉塞性臍径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管粘膜肥厚	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸重積症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸潰瘍	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸穿孔	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
口唇出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
巨大結腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸メラノーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘液便	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道アカラシア	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
食道腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道閉塞症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道破裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道潰瘍	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
潰瘍性食道炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔瘻	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔扁平苔癬	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口蓋浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周の炎症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈圧亢進性胃障害	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偽憩室疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偽性ポリポーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
直腸裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
逆流性胃炎	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺結石	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脆弱歯	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌水疱形成	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
舌変色	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌障害	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌浮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	98 (1.4)	142 (2.0)	125 (1.8)	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)
胆石症	36 (0.5)	35 (0.5)	46 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	16 (0.2)	22 (0.3)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	8 (0.1)	19 (0.3)	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	8 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	7 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
急性胆嚢炎	5 (0.1)	14 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胆嚢炎	5 (0.1)	14 (0.2)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道仙痛	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝嚢胞	4 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢障害	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
胆嚢ポリープ	2 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管結石	1 (0.0)	9 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
胆管嚢胞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢コレステリン沈着症	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝線維症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性肝炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腫大	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝脾腫大	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過形成性胆嚢症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道ジスキネジア	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管瘻	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝硬変	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性肝内胆管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝病変	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
肝腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞損傷	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腫性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢摘出術後症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	633 (9.1)	574 (8.2)	494 (7.1)	259 (3.7)	209 (3.0)	91 (1.3)
斑状出血	146 (2.1)	106 (1.5)	17 (0.2)	126 (1.8)	88 (1.3)	11 (0.2)
そう痒症	83 (1.2)	72 (1.0)	62 (0.9)	24 (0.3)	22 (0.3)	12 (0.2)
発疹	81 (1.2)	76 (1.1)	78 (1.1)	20 (0.3)	15 (0.2)	18 (0.3)
湿疹	36 (0.5)	41 (0.6)	35 (0.5)	7 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)
多汗症	32 (0.5)	44 (0.6)	38 (0.5)	11 (0.2)	11 (0.2)	3 (0.0)
皮膚出血	31 (0.4)	28 (0.4)	5 (0.1)	27 (0.4)	26 (0.4)	4 (0.1)
乾癬	19 (0.3)	9 (0.1)	9 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	18 (0.3)	17 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚炎	17 (0.2)	8 (0.1)	17 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
蕁麻疹	17 (0.2)	16 (0.2)	21 (0.3)	3 (0.0)	3 (0.0)	8 (0.1)
皮膚嚢腫	15 (0.2)	11 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	14 (0.2)	10 (0.1)	11 (0.2)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
紅斑	11 (0.2)	8 (0.1)	8 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
日光角化症	10 (0.1)	11 (0.2)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	10 (0.1)	11 (0.2)	16 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)
皮膚潰瘍	10 (0.1)	11 (0.2)	17 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	9 (0.1)	14 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.1)	11 (0.2)	4 (0.1)
爪破損	8 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	7 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	7 (0.1)	4 (0.1)	11 (0.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
紫斑	7 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)
そう痒性皮疹	7 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
過角化	6 (0.1)	6 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	6 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	5 (0.1)	10 (0.1)	8 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)
紅斑性皮疹	5 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	4 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	4 (0.1)	11 (0.2)	13 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性足病変	4 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	4 (0.1)	3 (0.0)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管浮腫	3 (0.0)	8 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
アトピー性皮膚炎	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
円形脱毛症	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血性水疱	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	2 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾性壊疽	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	2 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)
斑状皮疹	2 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕痛	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	2 (0.0)	2 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
日光黒子	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
冷汗	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚エリテマトーデス	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚サルコイドーシス	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性水疱	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
雀卵斑	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅色症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪変色	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性血管炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
多毛症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
間擦疹	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
苔癬様角化症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性リポジストロフィー	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機械性蕁麻疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪床出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪成長異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射痕	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲脱落症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌紅斑	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
類乾癬	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
光線過敏性反応	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
老人性紫斑	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小水疱性皮疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂腺障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂腺過形成	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
皮膚腫瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚臭異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚局面	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性蕁麻疹	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眉毛下垂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
キャンベル・ドゥ・モルガン斑	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝斑	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚弛緩症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滴状乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表皮下出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
毛髪成長異常	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内方発育毛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
網状皮斑	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ腫様丘疹症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性脂肪類壊死症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経皮膚炎	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
神経障害性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪織炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ばら色粃糠疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前癌性皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酒さ	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素脱失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚のべとつき感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下気腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂毛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
尋常性白斑	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1131 (16.2)	1225 (17.6)	1356 (19.4)	38 (0.5)	50 (0.7)	28 (0.4)
背部痛	195 (2.8)	226 (3.2)	226 (3.2)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	169 (2.4)	205 (2.9)	204 (2.9)	5 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)
四肢痛	144 (2.1)	146 (2.1)	176 (2.5)	10 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)
筋肉痛	121 (1.7)	135 (1.9)	159 (2.3)	4 (0.1)	10 (0.1)	7 (0.1)
変形性関節症	112 (1.6)	133 (1.9)	149 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	90 (1.3)	98 (1.4)	123 (1.8)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋痙縮	84 (1.2)	83 (1.2)	87 (1.2)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
関節炎	48 (0.7)	43 (0.6)	55 (0.8)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	39 (0.6)	51 (0.7)	52 (0.7)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
変形性脊椎症	30 (0.4)	27 (0.4)	29 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	27 (0.4)	31 (0.4)	45 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	26 (0.4)	19 (0.3)	27 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	22 (0.3)	22 (0.3)	31 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	22 (0.3)	24 (0.3)	42 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	19 (0.3)	14 (0.2)	26 (0.4)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	18 (0.3)	15 (0.2)	14 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	17 (0.2)	19 (0.3)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風性関節炎	16 (0.2)	5 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	14 (0.2)	18 (0.3)	25 (0.4)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
骨粗鬆症	14 (0.2)	8 (0.1)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	13 (0.2)	13 (0.2)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	12 (0.2)	11 (0.2)	13 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
帯径部痛	11 (0.2)	6 (0.1)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎	11 (0.2)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ	11 (0.2)	11 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	10 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板変性症	9 (0.1)	12 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	8 (0.1)	16 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	8 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋軟骨炎	7 (0.1)	2 (0.0)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨端症	7 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足変形	6 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格不快感	6 (0.1)	5 (0.1)	16 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	6 (0.1)	11 (0.2)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デュプイトラン拘縮	5 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外骨腫	5 (0.1)	12 (0.2)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	5 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	5 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性関節炎	5 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	5 (0.1)	11 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	5 (0.1)	15 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	4 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
骨喪失	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部脊柱管狭窄症	3 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	3 (0.0)	9 (0.1)	14 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
関節滲出液	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
頚部腫瘤	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨軟骨炎	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨減少症	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解症	3 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
リウマチ性障害	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱障害	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩腫瘤	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨侵食	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維筋痛	2 (0.0)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板圧迫	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節強直	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板変性	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
運動性低下	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単関節炎	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉疲労	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋固縮	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間筋肉痛	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオパチー	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	2 (0.0)	8 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭窄性腱鞘炎	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
斜頚	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節障害	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節石灰化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱膜瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨疾患	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間関節症候群	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘻孔	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風結節	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性関節症	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
椎間板偏位	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝関節変形	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モルフェア	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉内出血	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
筋浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回帰性リウマチ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬性関節症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恥骨痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ熱	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老人性強直性脊椎骨増殖症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
重感	1 (0.0)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎炎	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	1 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強直性脊椎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
樽状胸	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨嚢腫	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸壁腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膠原病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
指炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱付着部症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
指変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折の変形治癒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折による偽関節	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
封入体筋炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節拘縮	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節摩擦音	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節ロック	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節内遊離体	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
脊柱前弯症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
中足骨痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋萎縮	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋拘縮	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
項部硬直	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨炎	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性骨炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経後骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底腱膜線維腫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性筋炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
姿勢異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨吸収亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
仙腸骨炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎靭帯骨化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
脊椎分離	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
交感神経性後頚部症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱石灰化	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	0 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間孔狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎骨棘	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
楔状椎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	444 (6.4)	450 (6.5)	372 (5.3)	93 (1.3)	128 (1.8)	60 (0.9)
血尿	125 (1.8)	150 (2.2)	78 (1.1)	65 (0.9)	100 (1.4)	49 (0.7)
腎結石症	60 (0.9)	45 (0.6)	41 (0.6)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	38 (0.5)	35 (0.5)	27 (0.4)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
腎嚢胞	33 (0.5)	22 (0.3)	23 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	27 (0.4)	39 (0.6)	32 (0.5)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
腎機能障害	22 (0.3)	29 (0.4)	16 (0.2)	6 (0.1)	7 (0.1)	3 (0.0)
慢性腎不全	20 (0.3)	21 (0.3)	24 (0.3)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
頻尿	19 (0.3)	23 (0.3)	15 (0.2)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	16 (0.2)	18 (0.3)	11 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	16 (0.2)	11 (0.2)	12 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	15 (0.2)	17 (0.2)	19 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
排尿困難	13 (0.2)	18 (0.3)	17 (0.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	13 (0.2)	15 (0.2)	11 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿管結石	12 (0.2)	9 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	10 (0.1)	9 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
尿路結石	7 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	7 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	7 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
非感染性膀胱炎	6 (0.1)	3 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	6 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性膀胱	6 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱結石	5 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性腎症	4 (0.1)	8 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿道結石	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
失禁	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓痛	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎前性腎不全	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高窒素血症	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
尿路出血	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腎炎	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性尿路疾患	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎萎縮	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管狭窄	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道狭窄	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿異常	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿生殖器出血	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
膀胱憩室	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱痙縮	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
着色尿	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
高尿酸尿症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿尿	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎動脈の動脈硬化症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎動脈狭窄症	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎損傷	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎腫瘤	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹圧性尿失禁	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道出血	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿道閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱ポリープ	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿躊躇	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿流量減少	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿臭異常	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿貯留腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱機能障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱壁肥厚	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱頚部硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱出口部閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱脱	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
膀胱タンポナーデ	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
間質性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膜性増殖性糸球体腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膜性糸球体腎炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン尿	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性腎症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管間糸球体硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球尿	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部尿路症状	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミクロアルブミン尿	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経因性膀胱	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤部尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎前性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎尿細管性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有痛性排尿困難	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿細管間質性腎炎	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外尿道口狭窄	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切迫性尿失禁	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路の炎症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
尿路痛	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	247 (3.5)	244 (3.5)	254 (3.6)	21 (0.3)	20 (0.3)	13 (0.2)
良性前立腺肥大症	100 (1.4)	98 (1.4)	94 (1.3)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
勃起不全	38 (0.5)	50 (0.7)	43 (0.6)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
前立腺炎	19 (0.3)	20 (0.3)	20 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺腫大	13 (0.2)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	10 (0.1)	8 (0.1)	11 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
腟出血	7 (0.1)	8 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)
血精液症	5 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
後天性陰嚢水瘤	4 (0.1)	7 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経後出血	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
前立腺症	4 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫脹	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性外陰腟炎	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亀頭包皮炎	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部嚢胞	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱瘤	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜増殖症	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器出血	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乳頭痛	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤痛	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺出血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部そう痒症	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
精巣嚢胞	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣痛	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮腟脱	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性包茎	1 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房石灰化	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房嚢胞	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房線維化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房圧痛	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺結石	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性交出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜肥厚	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
乳頭腫脹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣壊死	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎出血	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
陰茎浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ペイロニー病	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
持続勃起症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
精巣肥大	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮ポリープ	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟嚢胞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精索静脈瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房分泌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部上皮異形成	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
射精障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性生殖器瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器びらん	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
性器発疹	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
器質性勃起機能不全	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤内嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会陰痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺閉塞	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
陰嚢血瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
陰嚢浮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精索痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精液瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
子宮脱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟分泌物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腟脱	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	855 (12.2)	918 (13.2)	996 (14.2)	112 (1.6)	104 (1.5)	64 (0.9)
非心臓性胸痛	316 (4.5)	341 (4.9)	374 (5.3)	8 (0.1)	7 (0.1)	8 (0.1)
疲労	190 (2.7)	205 (2.9)	207 (3.0)	33 (0.5)	38 (0.5)	27 (0.4)
末梢性浮腫	110 (1.6)	124 (1.8)	173 (2.5)	4 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.1)
無力症	55 (0.8)	60 (0.9)	58 (0.8)	19 (0.3)	14 (0.2)	7 (0.1)
胸部不快感	48 (0.7)	59 (0.8)	57 (0.8)	12 (0.2)	6 (0.1)	3 (0.0)
胸痛	33 (0.5)	40 (0.6)	53 (0.8)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
局所腫脹	32 (0.5)	32 (0.5)	33 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
発熱	24 (0.3)	23 (0.3)	25 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
倦怠感	23 (0.3)	23 (0.3)	27 (0.4)	10 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)
死亡	19 (0.3)	17 (0.2)	25 (0.4)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
心突然死	19 (0.3)	19 (0.3)	26 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	12 (0.2)	3 (0.0)	7 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
疼痛	10 (0.1)	9 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
歩行障害	7 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	7 (0.1)	11 (0.2)	12 (0.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	5 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
治癒不良	5 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
顔面浮腫	4 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管穿刺部位内出血	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	3 (0.0)	9 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器機能不良	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
突然死	3 (0.0)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管穿刺部位血腫	3 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)
腋窩痛	2 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器バッテリー問題	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物不耐性	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位疼痛	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位血腫	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
注射部位出血	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
腫瘤	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧痛	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医薬品副作用	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器破損	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器位置異常	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器リード損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器リード不具合	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪壊死	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪組織増加	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びくびく感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ヘルニア痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空腹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位異常感覚	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
粘膜出血	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
壊死	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
活動状態低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異物感	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
苦悶感	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織の炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
温度変化不耐症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種部位血腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓死	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
医療機器の使用期間終了	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器材質の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
溺死	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動耐性低下	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉芽腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重力性浮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
異常高熱	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位血腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬結	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器合併症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化生	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小結節	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ポリープ	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の異味	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気象変化過敏	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ステントグラフトエンドリーク	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恥骨上痛	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連の血栓症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍性出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	408 (5.8)	433 (6.2)	426 (6.1)	66 (0.9)	65 (0.9)	46 (0.7)
血中クレアチニン増加	66 (0.9)	64 (0.9)	70 (1.0)	16 (0.2)	17 (0.2)	21 (0.3)
血圧上昇	53 (0.8)	69 (1.0)	57 (0.8)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
ヘモグロビン減少	27 (0.4)	19 (0.3)	12 (0.2)	10 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)
血中ブドウ糖増加	24 (0.3)	30 (0.4)	29 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
体重減少	24 (0.3)	31 (0.4)	31 (0.4)	3 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)
前立腺特異性抗原増加	16 (0.2)	19 (0.3)	28 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	14 (0.2)	16 (0.2)	13 (0.2)	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
体重増加	14 (0.2)	24 (0.3)	23 (0.3)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	12 (0.2)	12 (0.2)	18 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	12 (0.2)	8 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	12 (0.2)	4 (0.1)	9 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	11 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	9 (0.1)	9 (0.1)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	8 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中テストステロン減少	7 (0.1)	2 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	7 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (0.1)	6 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
便潜血陽性	5 (0.1)	15 (0.2)	2 (0.0)	3 (0.0)	10 (0.1)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率減少	4 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数不整	4 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.0)	7 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	3 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
血中コレステロール増加	3 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	3 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸音異常	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	3 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.0)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
白血球数増加	3 (0.0)	6 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
出血時間延長	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	2 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓負荷試験異常	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈雑音	2 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター検査陽性	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (0.0)	6 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血清フェリチン増加	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウエスト周囲径増加	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗核抗体陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中葉酸減少	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖異常	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期血圧低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧上昇	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中結晶陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿培養陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＰＲ延長	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常Ｔ波	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃内 pH 低下	1 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
握力低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症マーカー上昇	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数増加	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足脈拍減少	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板形態異常	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大型血小板比率増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
尿中蛋白陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺機能検査値低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脈拍欠損	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QOL 低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸数増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清フェリチン減少	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍マーカー上昇	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱超音波検査異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アンドロゲン異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈雑音	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コリンエステラーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中電解質減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中鉄減少	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血中副甲状腺ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢の血圧差	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
強心剤濃度増加	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝固時間延長	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心室肥大の心電図所見	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心エコー像異常	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 PR 短縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QRS 群延長	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 ST 部分下降	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心電図変化	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
検査結果偽陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃内 pH 上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ヘマトクリット増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ヘモグロビン陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
心音異常	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道スキャン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
B 型インフルエンザウイルス検査陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深吸気量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LDL／HDL 比減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リパーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季肋下肝触知	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝スキャン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節触知	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数増加	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房撮影異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数減少	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
打診異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢脈拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨動脈脈拍減少	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ因子陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋血流スキャン異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀痰異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
負荷心エコー像異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイロキシン増加	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
トレポネーマ検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎超音波検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿量増加	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頚静脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 減少	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン D 減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1081 (15.5)	1049 (15.1)	708 (10.1)	497 (7.1)	443 (6.4)	106 (1.5)
挫傷	376 (5.4)	349 (5.0)	108 (1.5)	287 (4.1)	254 (3.7)	50 (0.7)
外傷性血腫	193 (2.8)	160 (2.3)	45 (0.6)	123 (1.8)	107 (1.5)	20 (0.3)
転倒	62 (0.9)	76 (1.1)	70 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	55 (0.8)	57 (0.8)	49 (0.7)	8 (0.1)	10 (0.1)	3 (0.0)
外傷性出血	51 (0.7)	49 (0.7)	12 (0.2)	38 (0.5)	36 (0.5)	10 (0.1)
処置後出血	33 (0.5)	24 (0.3)	15 (0.2)	15 (0.2)	10 (0.1)	5 (0.1)
四肢損傷	30 (0.4)	29 (0.4)	25 (0.4)	5 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)
靱帯捻挫	24 (0.3)	37 (0.5)	31 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷出血	24 (0.3)	18 (0.3)	5 (0.1)	20 (0.3)	14 (0.2)	4 (0.1)
擦過傷	23 (0.3)	21 (0.3)	15 (0.2)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
肋骨骨折	21 (0.3)	23 (0.3)	25 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	19 (0.3)	26 (0.4)	18 (0.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面損傷	17 (0.2)	6 (0.1)	5 (0.1)	10 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
外傷性血尿	16 (0.2)	4 (0.1)	10 (0.1)	10 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)
半月板損傷	16 (0.2)	12 (0.2)	23 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
外傷性頭蓋内出血	16 (0.2)	14 (0.2)	9 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
関節損傷	15 (0.2)	18 (0.3)	18 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	14 (0.2)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	13 (0.2)	20 (0.3)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
交通事故	13 (0.2)	10 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	13 (0.2)	16 (0.2)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足関節部骨折	11 (0.2)	18 (0.3)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	11 (0.2)	11 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	11 (0.2)	8 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱断裂	11 (0.2)	8 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	10 (0.1)	4 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
手骨折	10 (0.1)	15 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後貧血	9 (0.1)	9 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	9 (0.1)	9 (0.1)	18 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	9 (0.1)	10 (0.1)	11 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による出血	9 (0.1)	9 (0.1)	10 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
大腿骨骨折	8 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	8 (0.1)	10 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脛骨骨折	8 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	8 (0.1)	10 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
処置後血腫	7 (0.1)	12 (0.2)	10 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)
橈骨骨折	7 (0.1)	9 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	6 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
上腕骨骨折	6 (0.1)	10 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	6 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	6 (0.1)	9 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	6 (0.1)	7 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面骨骨折	5 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	5 (0.1)	7 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後血尿	5 (0.1)	9 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)
引っかき傷	5 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	5 (0.1)	4 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	5 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	4 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋脳損傷	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇損傷	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール中毒	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚椎骨折	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部損傷	3 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨骨折	3 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳振盪	3 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯断裂	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢外傷性切断	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎骨折	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後挫傷	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
肺挫傷	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
軟部組織損傷	3 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸椎骨折	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
各種物質毒性	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的過量投与	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物による引っかき傷	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
剥離骨折	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部損傷	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨挫傷	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
第2度熱傷	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第3度熱傷	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼外傷	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内異物	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱射病	2 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切開部位出血	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
瘢痕ヘルニア	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
損傷	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢圧挫損傷	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢骨折	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋挫傷	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪裂離	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲出血	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
外傷性気胸	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後創合併症	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恥骨骨折	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩甲骨骨折	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
骨格損傷	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺創	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス骨折	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
滑膜断裂	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的中毒	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寛骨臼骨折	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻酔合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈再狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
石綿肺症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨亀裂	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳ヘルニア	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内部臓器の熱傷	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 1 度熱傷	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈再狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨損傷	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜擦過傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線性膀胱炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳部損傷	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼挫傷	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体内異物	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
熱疲労	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切開部位痛	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性瘢痕ヘルニア	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性外傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚椎神経根損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過量投与	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲挫傷	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲血腫	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈再狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
じん肺症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃手術後症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後合併症	1 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
処置後下痢	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後分泌物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後瘻孔	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
外傷後頚部症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房切除後リンパ浮腫症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後イレウス	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後呼吸不全	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後胸部処置合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜切開後症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
処置合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線性直腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フューム吸引性呼吸障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚損傷	1 (0.0)	8 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
皮膚創傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋骨骨折	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎骨折	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スポーツ損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストーマ部出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縫合関連合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨骨折	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後尿閉	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植血管合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管処置合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管偽動脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部分泌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労働災害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的製品曝露	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吻合合併症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
吻合部狭窄	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性吻合部潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気圧性中耳炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬刺傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳挫傷	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道熱傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一酸化炭素中毒	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化学性腹膜炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化学物質中毒	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜擦過傷	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
椎骨脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳道擦過傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感電	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
焼痂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毒性物質曝露	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜外血腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼の貫通性外傷	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前腕骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尾骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ガス中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸吻合合併症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎の骨折	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節包断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発骨折	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋損傷	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
溺水	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線骨壊死	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵液漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈再閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
人工関節周囲骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎弓切除後症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後ドレーン排液持続	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
処置後尿漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後発熱	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置によるめまい	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による低血圧	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置部位反応	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨神経損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線関連痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
残胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎血腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
反復性挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
漿液腫	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋底骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚椎部脊髄損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾破裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血胸	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植血管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管グラフト血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　有害事象の因果関係別集計（投与期間中）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
創離開	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
*治験担当医師による判定

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
全有害事象発現例数 (%)	264 (88.3)	275 (92.0)	262 (88.2)	142 (47.5)	146 (48.8)	51 (17.2)
感染症および寄生虫症	144 (48.2)	161 (53.8)	146 (49.2)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	93 (31.1)	103 (34.4)	93 (31.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	10 (3.3)	5 (1.7)	11 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	8 (2.7)	6 (2.0)	7 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	6 (2.0)	9 (3.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	6 (2.0)	12 (4.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	6 (2.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	5 (1.7)	4 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	5 (1.7)	6 (2.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	4 (1.3)	4 (1.3)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	3 (1.0)	5 (1.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (1.0)	14 (4.7)	11 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染性皮膚嚢腫	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	2 (0.7)	8 (2.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
四肢膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.3)	5 (1.7)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.3)	6 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アデノイド咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性 C 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性下痢	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偽膜性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
須毛瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (8.0)	25 (8.4)	17 (5.7)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
胃癌	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	2 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸腺癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管筋脂肪腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃新生物	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸管腺腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚型リンパ腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜悪性中皮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性肉芽腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺新生物	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性角化症	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
良性腺腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣良性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う子宮頚部癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管間質性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇および口腔内癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄線維症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚の新生物	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔線維腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
多形性腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
甲状腺新生物	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌新生物	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍出血	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	57 (19.1)	69 (23.1)	10 (3.4)	48 (16.1)	54 (18.1)	7 (2.4)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
内出血発生の増加傾向	40 (13.4)	50 (16.7)	5 (1.7)	38 (12.7)	47 (15.7)	5 (1.7)
鉄欠乏性貧血	6 (2.0)	5 (1.7)	2 (0.7)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
特発性血腫	5 (1.7)	4 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.3)	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大球性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性貧血	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小球性貧血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特発性出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
免疫系障害	7 (2.3)	7 (2.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	5 (1.7)	6 (2.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシーショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バセドウ病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	52 (17.4)	53 (17.7)	38 (12.8)	7 (2.3)	5 (1.7)	3 (1.0)
糖尿病	19 (6.4)	19 (6.4)	17 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高尿酸血症	18 (6.0)	8 (2.7)	5 (1.7)	7 (2.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
痛風	5 (1.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	3 (1.0)	4 (1.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
脱水	3 (1.0)	3 (1.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B1 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	15 (5.0)	18 (6.0)	16 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	11 (3.7)	11 (3.7)	14 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニコチン依存	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
故意の自傷行為	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体表現性心血管系障害	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺既遂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
心気症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心因性疼痛障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体表現性障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	38 (12.7)	52 (17.4)	42 (14.1)	2 (0.7)	5 (1.7)	2 (0.7)
浮動性めまい	10 (3.3)	13 (4.3)	9 (3.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
頚動脈狭窄	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	5 (1.7)	9 (3.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	3 (1.0)	10 (3.3)	8 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間神経痛	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳底動脈狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大脳動脈狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経不全麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老年認知症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷走神経障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎骨脳底動脈不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後頭神経痛	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸郭出口症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三叉神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	35 (11.7)	40 (13.4)	27 (9.1)	10 (3.3)	12 (4.0)	1 (0.3)
白内障	16 (5.4)	15 (5.0)	16 (5.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
結膜出血	4 (1.3)	10 (3.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	8 (2.7)	0 (0.0)
眼乾燥	4 (1.3)	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜出血	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)
眼精疲労	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体剥離	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性涙道狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼びらん	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜混濁	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼瞼出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
眼瞼浮腫	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑変性	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑線維症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑円孔	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	13 (4.3)	14 (4.7)	18 (6.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
回転性めまい	5 (1.7)	8 (2.7)	8 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
耳鳴	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感音性難聴	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内リンパ水腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メニエール病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発難聴	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	26 (8.7)	28 (9.4)	23 (7.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)
心房細動	6 (2.0)	11 (3.7)	8 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
うっ血性心不全	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性心不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拡大	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室肥大	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞不全症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三束ブロック	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左脚ブロック	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心不全	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	23 (7.7)	42 (14.0)	20 (6.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
高血圧	13 (4.3)	19 (6.4)	9 (3.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側頭動脈炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈瘤	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈解離	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間欠性跛行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
鎖骨下静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈出血	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71 (23.7)	77 (25.8)	50 (16.8)	34 (11.4)	41 (13.7)	13 (4.4)
鼻出血	38 (12.7)	31 (10.4)	11 (3.7)	29 (9.7)	27 (9.0)	11 (3.7)
呼吸困難	9 (3.0)	11 (3.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	6 (2.0)	0 (0.0)
喘息	7 (2.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	6 (2.0)	12 (4.0)	8 (2.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	4 (1.3)	8 (2.7)	1 (0.3)	4 (1.3)	6 (2.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	4 (1.3)	4 (1.3)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	4 (1.3)	6 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
湿性咳嗽	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蓋嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻茸	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腫瘤	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
鼻漏	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性呼吸器疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無気肺	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺気腫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
器質化肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸水	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自然気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拘束性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃の炎症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	115 (38.5)	109 (36.5)	97 (32.7)	30 (10.0)	26 (8.7)	9 (3.0)
便秘	20 (6.7)	15 (5.0)	24 (8.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
下痢	17 (5.7)	20 (6.7)	18 (6.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
齲歯	12 (4.0)	5 (1.7)	12 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	10 (3.3)	7 (2.3)	10 (3.4)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)
大腸ポリープ	9 (3.0)	10 (3.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	7 (2.3)	7 (2.3)	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
上腹部痛	6 (2.0)	5 (1.7)	7 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
悪心	6 (2.0)	8 (2.7)	6 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	5 (1.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉出血	5 (1.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
歯周病	5 (1.7)	4 (1.3)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	5 (1.7)	4 (1.3)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	4 (1.3)	3 (1.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
痔出血	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
十二指腸炎	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	3 (1.0)	7 (2.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)
口腔内出血	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.0)	6 (2.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (0.7)	6 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹痛	2 (0.7)	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性腸憩室	2 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)
腸炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
胃潰瘍	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
びらん性胃炎	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
機械的イレウス	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸ポリープ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性胃炎	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃腸管血管異形成	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
舌炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単径ヘルニア	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
腸閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
マロリー・ワイス症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
食道潰瘍出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レッチング	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腹症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽骨吸収	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バレット食道	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼気臭	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯組織の壊死	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸の炎症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸粘膜障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
食道アカラシア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性膵炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周の炎症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	12 (4.0)	17 (5.7)	17 (5.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)
肝機能異常	5 (1.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	3 (1.0)	6 (2.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過形成性胆嚢症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆管結石	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
アルコール性肝硬変	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	62 (20.7)	50 (16.7)	58 (19.5)	16 (5.4)	6 (2.0)	6 (2.0)
湿疹	15 (5.0)	17 (5.7)	12 (4.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
斑状出血	7 (2.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (2.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	6 (2.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	5 (1.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	4 (1.3)	3 (1.0)	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	4 (1.3)	8 (2.7)	7 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
紫斑	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
発疹	4 (1.3)	5 (1.7)	10 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
過角化	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	2 (0.7)	6 (2.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
過敏性血管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射痕	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂腺障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光黒子	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性蕁麻疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表皮下出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
類乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
痒疹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酒さ	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
皮膚びらん	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尋常性白斑	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	75 (25.1)	103 (34.4)	89 (30.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)
背部痛	25 (8.4)	26 (8.7)	27 (9.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
関節痛	11 (3.7)	20 (6.7)	16 (5.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋肉痛	9 (3.0)	7 (2.3)	8 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	8 (2.7)	6 (2.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	6 (2.0)	11 (3.7)	11 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	4 (1.3)	8 (2.7)	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	4 (1.3)	9 (3.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	3 (1.0)	12 (4.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)	9 (3.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板変性	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉疲労	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膠原病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性関節症	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
椎間板偏位	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎靱帯骨化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	0 (0.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱石灰化	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	16 (5.4)	28 (9.4)	18 (6.1)	4 (1.3)	6 (2.0)	4 (1.3)
血尿	3 (1.0)	7 (2.3)	6 (2.0)	1 (0.3)	4 (1.3)	3 (1.0)
排尿困難	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性膀胱	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎不全	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
尿管結石	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性膀胱炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性腎症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経因性膀胱	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	7 (2.3)	8 (2.7)	14 (4.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	3 (1.0)	7 (2.3)	9 (3.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房嚢胞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺腫大	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚管ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精索痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (8.7)	32 (10.7)	31 (10.4)	6 (2.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	8 (2.7)	11 (3.7)	12 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
末梢性浮腫	5 (1.7)	3 (1.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	4 (1.3)	7 (2.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
倦怠感	4 (1.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (0.7)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器破損	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	17 (5.7)	22 (7.4)	17 (5.7)	8 (2.7)	8 (2.7)	2 (0.7)
便潜血陽性	4 (1.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
肝酵素上昇	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血時間延長	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
尿中血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
体重増加	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	93 (31.1)	106 (35.5)	57 (19.2)	42 (14.0)	39 (13.0)	11 (3.7)
挫傷	46 (15.4)	43 (14.4)	9 (3.0)	28 (9.4)	28 (9.4)	3 (1.0)
顔面損傷	8 (2.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
擦過傷	6 (2.0)	6 (2.0)	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
靭帯捻挫	6 (2.0)	10 (3.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性出血	6 (2.0)	7 (2.3)	2 (0.7)	4 (1.3)	4 (1.3)	2 (0.7)
外傷性血腫	5 (1.7)	8 (2.7)	4 (1.3)	4 (1.3)	5 (1.7)	1 (0.3)
上顎炎	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	3 (1.0)	6 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節損傷	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱射病	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
裂傷	2 (0.7)	16 (5.4)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
靭帯損傷	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後出血	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
引っかき傷	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯牙破折	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥離骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷出血	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
手首関節骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
脳挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍瘡	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体内異物	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
じん肺症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃手術後症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後血腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による低血圧	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 8　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	299 例	299 例	297 例	299 例	299 例	297 例
恥骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
残胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚損傷	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺創	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
*治験担当医師による判定

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
全有害事象発現例数 (%)	5448 (78.0)	5383 (77.4)	4993 (71.4)	2743 (39.3)	2415 (34.7)	1045 (14.9)
感染症および寄生虫症	1825 (26.1)	1754 (25.2)	1763 (25.2)	31 (0.4)	12 (0.2)	13 (0.2)
鼻咽頭炎	369 (5.3)	364 (5.2)	377 (5.4)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	245 (3.5)	209 (3.0)	191 (2.7)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿路感染	232 (3.3)	183 (2.6)	163 (2.3)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	155 (2.2)	137 (2.0)	142 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ	145 (2.1)	145 (2.1)	160 (2.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上気道感染	134 (1.9)	125 (1.8)	125 (1.8)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
副鼻腔炎	79 (1.1)	82 (1.2)	73 (1.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	66 (0.9)	51 (0.7)	65 (0.9)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	59 (0.8)	78 (1.1)	87 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
膀胱炎	49 (0.7)	42 (0.6)	64 (0.9)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蜂巣炎	45 (0.6)	42 (0.6)	46 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	43 (0.6)	34 (0.5)	35 (0.5)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	40 (0.6)	40 (0.6)	59 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	28 (0.4)	21 (0.3)	31 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	27 (0.4)	16 (0.2)	25 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	25 (0.4)	35 (0.5)	22 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	24 (0.3)	26 (0.4)	27 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	23 (0.3)	24 (0.3)	29 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	21 (0.3)	22 (0.3)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
敗血症	21 (0.3)	25 (0.4)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	20 (0.3)	23 (0.3)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路性敗血症	20 (0.3)	5 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
ウイルス感染	20 (0.3)	19 (0.3)	21 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	19 (0.3)	15 (0.2)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	18 (0.3)	21 (0.3)	27 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	18 (0.3)	14 (0.2)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	18 (0.3)	21 (0.3)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	17 (0.2)	13 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺炎	16 (0.2)	9 (0.1)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	15 (0.2)	21 (0.3)	20 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	14 (0.2)	11 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	13 (0.2)	7 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	11 (0.2)	9 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体炎	10 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	10 (0.1)	9 (0.1)	8 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	10 (0.1)	9 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	9 (0.1)	9 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後創感染	9 (0.1)	10 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	8 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	8 (0.1)	14 (0.2)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	8 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	8 (0.1)	9 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	8 (0.1)	10 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	8 (0.1)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	8 (0.1)	6 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢膿瘍	7 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	7 (0.1)	11 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
細菌感染	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	7 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
外耳炎	7 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	7 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	6 (0.1)	15 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	6 (0.1)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	6 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣炎	6 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	6 (0.1)	15 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	6 (0.1)	16 (0.2)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核	6 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無症候性細菌尿	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽	5 (0.1)	6 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	5 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	5 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	5 (0.1)	4 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大葉性肺炎	5 (0.1)	6 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライム病	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	5 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管炎	5 (0.1)	8 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	4 (0.1)	9 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	4 (0.1)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
腎感染	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	4 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	4 (0.1)	15 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後感染	4 (0.1)	3 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎盂腎炎	4 (0.1)	9 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿瘍	3 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型肺炎	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボレリア感染	3 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	3 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	3 (0.0)	4 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性消化管感染	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	3 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性胸水	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝膿瘍	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	3 (0.0)	6 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道カンジダ症	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼帯状疱疹	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	3 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	3 (0.0)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	3 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
腹部膿瘍	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部敗血症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部膿瘍	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性扁桃炎	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門膿瘍	2 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性前立腺炎	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気管支炎	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺アスペルギルス症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心内膜炎	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
会陰部膿瘍	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会陰部感染	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫感染	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
C 型肝炎	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷路炎	2 (0.0)	4 (0.1)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜炎	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺結核	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルモネラ症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道炎	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣感染	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前庭神経炎	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰膣真菌感染	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
眼瞼膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔膿瘍	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性ざ瘡	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アメーバ症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿孔性虫垂炎	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性関節炎	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ性亀頭炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バルトリン腺膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房膿瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性滑液包炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癰	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蜂巣炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚管炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性胆嚢炎	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.0)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コンゴ・クリミア出血熱	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デング熱	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連敗血症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性壊疽	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤痢	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性湿疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気腫性胆嚢炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳幹脳炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性心内膜炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性菌血症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌感染	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性腎盂腎炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳蜂巣炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
ウイルス性眼感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性胃腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器カンジダ症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寄生虫感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性単核症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性下気道感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳様突起炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性髄膜炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膿瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊死性筋膜炎	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経嚢虫症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部単純ヘルペス	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
慢性中耳炎	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺炎	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
陰茎感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯冠周囲炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
百日咳	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛巣嚢胞	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後蜂巣炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後肺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロピオニバクテリウム感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺感染	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性筋炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性気道感染	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロッキー山紅斑熱	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
皮膚細菌感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性カンジダ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水痘	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性下痢	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウエストナイルウイルス感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性創感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性免疫不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アデノイド咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アメーバ赤痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
真菌性肛門感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鳥インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性食中毒	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱性膿痂疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷部感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
海綿静脈洞血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳トキソプラズマ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸壁膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性 C 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
クロストリジウム性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性足感染	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性下痢	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蟯虫症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蓋炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遊走性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜外膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性食道炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃炎	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロタウイルス胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルモネラ菌性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性性器感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
男性性器感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジアルジア症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
H1N1 インフルエンザ	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
A型肝炎	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肝炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性食道炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス性髄膜脳炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切開部位感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬傷感染	0 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ性間擦疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潜伏結核	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リーシュマニア症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ハンセン病	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
リステリア性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性下気道感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ルードウィッヒ口峡炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マラリア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モルガネラ感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ムンプス	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻前庭炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭腫ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傍脊椎膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
直腸周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レジオネラ菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊死性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性直腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偽膜性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性菌血症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス感染	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿気胸	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後腹膜膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ツツガ虫病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
敗血症性脳症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シャント感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性精索炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿性痰	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜急性心内膜炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
須毛瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
梅毒	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トキソプラズマ症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気管気管支炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核性胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性尿路感染	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
細菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エルシニア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	480 (6.9)	428 (6.2)	423 (6.0)	10 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)
前立腺癌	43 (0.6)	37 (0.5)	42 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	42 (0.6)	41 (0.6)	46 (0.7)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	22 (0.3)	14 (0.2)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺の悪性新生物	20 (0.3)	10 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	14 (0.2)	14 (0.2)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
遠隔転移を伴う肺癌	14 (0.2)	11 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	13 (0.2)	14 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫	11 (0.2)	7 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	10 (0.1)	9 (0.1)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	10 (0.1)	8 (0.1)	8 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱新生物	9 (0.1)	8 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	9 (0.1)	8 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚癌	9 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性乳癌	8 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	8 (0.1)	6 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う前立腺癌	8 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺腺腫	8 (0.1)	7 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸腺癌	7 (0.1)	7 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う結腸癌	7 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	7 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
膵癌	6 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性角化症	6 (0.1)	9 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移行上皮癌	6 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎腺腫	5 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱癌	5 (0.1)	15 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道癌	5 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う膵癌	5 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎細胞癌	5 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う乳癌	4 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓血管腫	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腺癌	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ腫	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚の新生物	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎癌	4 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎新生物	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小細胞肺癌	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腺癌	3 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚良性新生物	3 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺の良性新生物	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱移行上皮癌	3 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性リンパ性白血病	3 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸新生物	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管腫	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
遠隔転移を伴う肺腺癌	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺新生物	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非小細胞肺癌	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体の良性腫瘍	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸腺癌	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺新生物	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺新生物	3 (0.0)	8 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	3 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アクロコルドン	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
急性骨髄性白血病	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 細胞性リンパ腫	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱の良性新生物	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓の良性新生物	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボーエン病	2 (0.0)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維腫	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維性組織球腫	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢癌	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸管腺腫	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
骨血管腫	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝新生物	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管腺癌	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭癌	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原発巣不明の悪性新生物	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う胃癌	2 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ホジキンリンパ腫	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸腺腫	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う直腸癌	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腫	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腺房細胞癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エナメル上皮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管筋脂肪腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵臓の良性新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織の良性新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発膀胱癌	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱乳頭腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
遠隔転移を伴う膀胱移行上皮癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼乳頭腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う骨癌	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨の肉腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳新生物	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支肺胞上皮癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部癌第 0 期	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真珠腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸直腸癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異形成母斑	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性血小板血症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼腫瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3 第 4 期	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腺腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘の巨細胞腫瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経膠芽細胞腫	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝癌	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肝癌	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ホジキン病	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症性偽腫瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平滑筋肉腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒子	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発肺癌、細胞タイプ不明	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺癌第 1 期、細胞タイプ不明	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚型リンパ腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ファーター膨大部の悪性新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性胸水	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜腫	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性髄膜腫	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺転移	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節転移	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵転移	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う気管支癌	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う唾液腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄異形成症候群	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
骨髄線維症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄増殖性疾患	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
母斑出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う食道腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う食道癌	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道乳頭腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う口腔内癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う卵巣癌	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パンコースト腫瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う咽頭癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形性腺腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜悪性中皮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発前立腺癌	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性肉芽腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸 S 状結腸癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う腎癌	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎膨大細胞腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺癌	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
鼻副鼻腔乳頭腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在拡大型黒色腫、病期不明	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腺腫	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う甲状腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う舌癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃癌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍熱	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍疼痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管癌	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路新生物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
棘細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴神経腫	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腺リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性腺腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肛門癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性星細胞腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型線維黄色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣良性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管腺癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発膀胱移行上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨癌	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発乳癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
ブレンナー腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支癌	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う子宮頚部癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝内胆管癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脈絡膜黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎明細胞癌	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸直腸腺癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜癌	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜癌第 1 期	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
類上皮性中皮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵管癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢腺癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う胆嚢癌	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経節腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う消化器癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器癌	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管間質性癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管間質性腫瘍	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形性神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
皮膚血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭新生物	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平滑筋腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇および口腔内癌	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇の悪性新生物、病期不明	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪線維腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門直腸の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腹水	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性線維性組織球腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表皮内悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
縦隔新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨転移	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う膀胱癌	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転移部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単クローン性免疫グロブリン血症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性新生物	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺新生物	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経内分泌癌	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経内分泌腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発非ホジキンリンパ腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ホジキンリンパ腫第 1 期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ホジキンリンパ腫第 2 期	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
組織型不明の侵襲性非ホジキンリンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膨大細胞腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔線維腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発中咽頭癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣癌第 3 期	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラプロテイン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性副甲状腺腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎扁平上皮癌	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う陰茎癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜中皮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真性多血症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロラクチン産生腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌第 2 期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
再発腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発唾液腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉腫様中皮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸癌	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾臓周辺帯リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌の悪性新生物、病期不明	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う移行上皮癌	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍出血	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
上咽頭未分化癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道癌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1011 (14.5)	901 (12.9)	278 (4.0)	772 (11.0)	650 (9.3)	109 (1.6)
内出血発生の増加傾向	465 (6.7)	420 (6.0)	65 (0.9)	427 (6.1)	374 (5.4)	48 (0.7)
特発性血腫	275 (3.9)	222 (3.2)	46 (0.7)	241 (3.4)	197 (2.8)	31 (0.4)
鉄欠乏性貧血	79 (1.1)	63 (0.9)	34 (0.5)	29 (0.4)	16 (0.2)	8 (0.1)
貧血	67 (1.0)	67 (1.0)	46 (0.7)	22 (0.3)	17 (0.2)	6 (0.1)
出血性素因	60 (0.9)	53 (0.8)	8 (0.1)	59 (0.8)	52 (0.7)	7 (0.1)
出血性貧血	24 (0.3)	24 (0.3)	15 (0.2)	9 (0.1)	8 (0.1)	4 (0.1)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血小板減少症	21 (0.3)	16 (0.2)	21 (0.3)	8 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
正色素性正球性貧血	15 (0.2)	21 (0.3)	4 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)
小球性貧血	9 (0.1)	13 (0.2)	9 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)
白血球増加症	6 (0.1)	11 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
白血球減少症	6 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	6 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎性貧血	6 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特発性出血	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)
慢性疾患の貧血	5 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏性貧血	5 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	5 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大球性貧血	4 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
悪性疾患下の貧血	4 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	4 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	3 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欠乏性貧血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
溶血性貧血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縦隔リンパ節腫脹	2 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球増加症	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾腫	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性サラセミア	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
葉酸欠乏性貧血	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
巨赤芽球性貧血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄機能不全	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝固因子欠乏症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
溶血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘパリン起因性血小板減少症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球増加症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球大小不同症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
再生不良性貧血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
楕円赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝固亢進	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性貧血	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球増加症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾臓出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾臓梗塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	59 (0.8)	61 (0.9)	52 (0.7)	5 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)
季節性アレルギー	23 (0.3)	28 (0.4)	19 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	13 (0.2)	13 (0.2)	12 (0.2)	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)
過敏症	5 (0.1)	7 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
節足動物刺傷アレルギー	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複合アレルギー	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシーショック	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
造影剤アレルギー	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物アレルギー	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化学物質アレルギー	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ゴム過敏症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物アレルギー	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
金属アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
植物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチンアレルギー	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低γグロブリン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食品添加物に対する反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルコイドーシス	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	74 (1.1)	70 (1.0)	63 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	43 (0.6)	43 (0.6)	35 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	13 (0.2)	9 (0.1)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫	9 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バセドウ病	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎機能亢進症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
副甲状腺機能亢進症	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エストロゲン欠乏症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性甲状腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クッシング症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
続発性副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性性腺機能低下	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
続発性性腺機能低下	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺嚢腫	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性結節性甲状腺腫	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	629 (9.0)	669 (9.6)	619 (8.8)	28 (0.4)	33 (0.5)	25 (0.4)
糖尿病	126 (1.8)	155 (2.2)	156 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)
痛風	106 (1.5)	110 (1.6)	82 (1.2)	11 (0.2)	12 (0.2)	4 (0.1)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
高尿酸血症	66 (0.9)	56 (0.8)	38 (0.5)	9 (0.1)	8 (0.1)	5 (0.1)
2 型糖尿病	47 (0.7)	51 (0.7)	63 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	38 (0.5)	26 (0.4)	33 (0.5)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
低カリウム血症	35 (0.5)	49 (0.7)	26 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脱水	34 (0.5)	33 (0.5)	24 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	31 (0.4)	34 (0.5)	39 (0.6)	4 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)
低血糖症	30 (0.4)	38 (0.5)	28 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	28 (0.4)	35 (0.5)	35 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	22 (0.3)	21 (0.3)	23 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高カリウム血症	21 (0.3)	18 (0.3)	31 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ビタミン D 欠乏	15 (0.2)	13 (0.2)	25 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	12 (0.2)	7 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	12 (0.2)	14 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	10 (0.1)	15 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	9 (0.1)	11 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	9 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐糖能障害	7 (0.1)	12 (0.2)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水分過負荷	6 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	6 (0.1)	13 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏	6 (0.1)	8 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常体重減少	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	4 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多飲症	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
炭水化物不耐症	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低クロール血症	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液量減少症	2 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳酸アシドーシス	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪液質	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモクロマトーシス	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低鉄血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マグネシウム欠乏	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マラスムス	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥満	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異食症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 型糖尿病	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中心性肥満	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
牛乳不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病合併症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
電解質低下	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
電解質失調	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
成長障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
葉酸欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物渇望	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高アンモニア血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ホモシステイン血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	7 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インスリン抵抗性	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクトース不耐性	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脂質代謝障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	0 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過体重	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B 群欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B1 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン C 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	393 (5.6)	374 (5.4)	365 (5.2)	26 (0.4)	32 (0.5)	21 (0.3)
うつ病	110 (1.6)	102 (1.5)	113 (1.6)	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
不眠症	102 (1.5)	100 (1.4)	85 (1.2)	8 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)
不安	100 (1.4)	108 (1.6)	97 (1.4)	4 (0.1)	10 (0.1)	4 (0.1)
睡眠障害	17 (0.2)	19 (0.3)	20 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
錯乱状態	10 (0.1)	11 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
ストレス	9 (0.1)	7 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	7 (0.1)	7 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ気分	6 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
アルコール乱用	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安障害	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神状態変化	5 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情障害	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経過敏	4 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	4 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
パニック発作	4 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
激越	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺既遂	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初期不眠症	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分動揺	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
自殺念慮	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常な夢	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
攻撃性	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
怒り	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
無感情	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯ぎしり	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	2 (0.0)	12 (0.2)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビドー減退	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
大うつ病	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニコチン依存	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
落ち着きのなさ	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常行動	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール症	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉所恐怖症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失見当識	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情的苦悩	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
多幸気分	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
絶望感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全般性不安障害	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
幻視	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
故意の自傷行為	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
怠惰	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビドー消失	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分変化	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経精神症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パニック障害	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
人格変化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心的外傷後ストレス障害	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心因性勃起機能不全	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体表現性心血管系障害	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神活動過多	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適応障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
無オルガズム症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
むちゃ飲み	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
双極 1 型障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
燃え尽き症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転換性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
興味の減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恐怖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欲求不満	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混合性幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心気症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神的機能代償不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神症状	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心因性疼痛障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病的行動	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純型統合失調症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体化障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体表現性障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
タバコ乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1037 (14.8)	1006 (14.5)	988 (14.1)	125 (1.8)	104 (1.5)	98 (1.4)
浮動性めまい	328 (4.7)	314 (4.5)	275 (3.9)	52 (0.7)	44 (0.6)	40 (0.6)
頭痛	211 (3.0)	188 (2.7)	191 (2.7)	43 (0.6)	31 (0.4)	30 (0.4)
失神	91 (1.3)	103 (1.5)	78 (1.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)
感覚鈍麻	58 (0.8)	64 (0.9)	61 (0.9)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
錯感覚	48 (0.7)	40 (0.6)	63 (0.9)	6 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)
坐骨神経痛	43 (0.6)	37 (0.5)	41 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	27 (0.4)	21 (0.3)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	21 (0.3)	23 (0.3)	19 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	20 (0.3)	9 (0.1)	7 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
末梢性ニューロパチー	19 (0.3)	20 (0.3)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	18 (0.3)	13 (0.2)	21 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
失神寸前の状態	18 (0.3)	28 (0.4)	29 (0.4)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	17 (0.2)	11 (0.2)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経痛	14 (0.2)	7 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	13 (0.2)	9 (0.1)	16 (0.2)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
糖尿病性ニューロパチー	12 (0.2)	18 (0.3)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	12 (0.2)	10 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
下肢静止不能症候群	12 (0.2)	7 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
健忘	11 (0.2)	9 (0.1)	15 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
虚血性脳卒中	11 (0.2)	12 (0.2)	19 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	9 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	9 (0.1)	11 (0.2)	4 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	9 (0.1)	11 (0.2)	12 (0.2)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
頚動脈硬化症	8 (0.1)	8 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン病	8 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	7 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.2)	3 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)
てんかん	7 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	5 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	5 (0.1)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知症	5 (0.1)	7 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
出血性卒中	5 (0.1)	3 (0.0)	10 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.1)
肋間神経痛	5 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経圧迫	5 (0.1)	10 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎骨脳底動脈不全	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳動脈硬化症	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	4 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳症	4 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三叉神経痛	4 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 7 脳神経麻痺	4 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
失語症	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈疾患	3 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルツハイマー型認知症	3 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
注意力障害	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性めまい	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全片麻痺	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性脳症	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素性虚血性脳症	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
頭蓋内動脈瘤	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨神経麻痺	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄性跛行症	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
血管性脳症	3 (0.0)	7 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚消失	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈瘤	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈閉塞	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	2 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
脳梗塞	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大発作痙攣	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内出血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白質脳症	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	2 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経根障害	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老年認知症	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄圧迫	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 6 脳神経麻痺	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
自律神経ニューロパチー	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軸索型ニューロパチー	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大脳基底核梗塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
脳底動脈狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳浮腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳幹梗塞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈血栓症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈洞症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
馬尾症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢痛症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小脳血腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大脳動脈狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大脳萎縮	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳虚血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳小血管疾患	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	1 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複合性局所疼痛症候群	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症疾患多発ニューロパチー	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肘部管症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳軟化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面部神経痛	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ファール病	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蟻走感	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卒中の出血性変化	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
水頭症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過眠症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 4 脳神経麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳梗塞	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モートン神経痛	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性硬化症再発	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脊髄症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューロミオパチー	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼振	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経不全麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神運動亢進	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不全麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
根症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経根炎	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕の神経根炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄神経根炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰仙部神経根炎	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
安静時振戦	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚障害	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚消失	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん重積状態	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
側頭葉てんかん	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬舌	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
一過性全健忘	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横静脈洞血栓症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨神経炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷走神経障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性パーキンソニズム	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視野欠損	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動作時振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
断端痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失声症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腕神経叢障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳損傷	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳幹症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱足症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
中枢神経系病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小脳性運動失調	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小脳症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳低潅流	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳微小血管症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳脊髄液漏	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄圧迫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局在性痙攣	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳神経障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振動覚低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱髄性多発ニューロパチー	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
書字障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性振戦	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性頭痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ホルネル症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血性昏睡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
反射亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 3 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室内出血	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腰髄神経根障害	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚異常性大腿神経痛	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性脳症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全単麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋無力症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナルコレプシー	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経根圧迫	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
正常圧水頭症	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後頭神経痛	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立時振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
対麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳神経不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小発作てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後頭痛	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨神経麻痺	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
破裂性脳動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
セロトニン症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺激反応遅滞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小径線維ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会話障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄ヘルニア	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視床出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸郭出口症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性脳症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
三叉神経障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨ニューラプラキシー	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨神経管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
刺激無反応	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上位運動ニューロンの病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿毒症性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 6 脳神経不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性認知症	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎骨動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎骨動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声帯麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白質病変	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	323 (4.6)	341 (4.9)	301 (4.3)	66 (0.9)	51 (0.7)	27 (0.4)
白内障	127 (1.8)	127 (1.8)	140 (2.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
結膜出血	49 (0.7)	53 (0.8)	23 (0.3)	37 (0.5)	35 (0.5)	15 (0.2)
霧視	19 (0.3)	15 (0.2)	19 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
網膜出血	15 (0.2)	8 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)
眼乾燥	14 (0.2)	13 (0.2)	16 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	13 (0.2)	16 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	10 (0.1)	11 (0.2)	15 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
黄斑変性	8 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	8 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼痛	7 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
流涙増加	6 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
視力障害	6 (0.1)	5 (0.1)	10 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	5 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	5 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑線維症	5 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	5 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
加齢黄斑変性	4 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性涙道狭窄	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	4 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	3 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠視	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体剥離	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体出血	3 (0.0)	8 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
片側失明	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼出血	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
眼の炎症	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑円孔	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜動脈塞栓症	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性網膜症	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜視	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性黒内障	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
弱視	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞隅角緑内障	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化性網膜症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乱視	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失明	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脈絡膜ジストロフィー	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜出血	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜びらん	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼外反	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼運動障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼嚢胞	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼びらん	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (0.0)	3 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前房出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内血腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙液分泌低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水晶体混濁	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑浮腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瞼板腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
開放隅角緑内障	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性視神経症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老視	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
翼状片	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜変性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロサ・ハント症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体混濁	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性角膜ジストロフィー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼皮膚弛緩症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
核性白内障	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脈絡膜血管新生	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜混濁	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞様黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
糖尿病性眼病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌性眼症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼内反	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落屑症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外眼筋障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外眼筋不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼出血	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
注視麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水晶体脱臼	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高眼圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球クローヌスミオクローヌス	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
光視症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
屈折障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜障害	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜滲出物	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜裂孔	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈血栓症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
増殖性網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン A 欠乏性眼障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	176 (2.5)	165 (2.4)	170 (2.4)	24 (0.3)	16 (0.2)	7 (0.1)
回転性めまい	90 (1.3)	83 (1.2)	80 (1.1)	18 (0.3)	10 (0.1)	6 (0.1)
耳鳴	29 (0.4)	23 (0.3)	23 (0.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	15 (0.2)	12 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳垢栓塞	8 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳出血	8 (0.1)	8 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)
耳痛	8 (0.1)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	6 (0.1)	7 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
難聴	4 (0.1)	2 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感音性難聴	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片耳難聴	3 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メニエール病	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳漏	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜穿孔	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
急性前庭症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳介軟骨膜炎	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自声強聴	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳そう痒症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内リンパ水腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管機能障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴覚障害	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳の炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発難聴	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前庭障害	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝音難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
両耳難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳閉	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内耳障害	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内耳の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老人性難聴	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷路性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	983 (14.1)	969 (13.9)	1008 (14.4)	48 (0.7)	40 (0.6)	33 (0.5)
狭心症	231 (3.3)	198 (2.8)	237 (3.4)	5 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)
心房細動	216 (3.1)	253 (3.6)	234 (3.3)	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
心不全	97 (1.4)	89 (1.3)	106 (1.5)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
うっ血性心不全	85 (1.2)	75 (1.1)	75 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
動悸	68 (1.0)	81 (1.2)	69 (1.0)	11 (0.2)	11 (0.2)	4 (0.1)
徐脈	43 (0.6)	50 (0.7)	44 (0.6)	7 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)
心室性期外収縮	37 (0.5)	41 (0.6)	42 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
慢性心不全	34 (0.5)	21 (0.3)	25 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	31 (0.4)	29 (0.4)	35 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
洞性徐脈	27 (0.4)	27 (0.4)	19 (0.3)	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)
心室性頻脈	27 (0.4)	31 (0.4)	23 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
頻脈	23 (0.3)	19 (0.3)	21 (0.3)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	19 (0.3)	20 (0.3)	28 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	16 (0.2)	13 (0.2)	11 (0.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
洞性頻脈	15 (0.2)	12 (0.2)	14 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	15 (0.2)	9 (0.1)	14 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	14 (0.2)	14 (0.2)	16 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	12 (0.2)	11 (0.2)	7 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	12 (0.2)	7 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	10 (0.1)	9 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック	9 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
左脚ブロック	9 (0.1)	10 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	9 (0.1)	11 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性心筋症	9 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室不全	9 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞不全症候群	9 (0.1)	9 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
左室肥大	8 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
上室性期外収縮	8 (0.1)	14 (0.2)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弁狭窄	7 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	7 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	7 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心肺停止	6 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	6 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜炎	6 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室細動	6 (0.1)	12 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	5 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓瘤	5 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心不全	5 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室血栓症	5 (0.1)	5 (0.1)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心拡大	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	5 (0.1)	19 (0.3)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安定狭心症	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心原性ショック	4 (0.1)	9 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	4 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性左室不全	3 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房頻脈	3 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
房室ブロック	3 (0.0)	7 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	3 (0.0)	9 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
徐脈性不整脈	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心臓内血栓	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血	3 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
洞房ブロック	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性不整脈	3 (0.0)	7 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性不整脈	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心腎症候群	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心筋症	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドレスラー症候群	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	2 (0.0)	7 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室壁運動低下	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈硬化症	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
二束ブロック	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓性喘息	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心粗動	1 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肥大	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心穿孔	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓弁膜疾患	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管不全	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
伝導障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室拡張	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓弁閉鎖不全	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
高血圧性心疾患	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左房拡張	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低心拍出量症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁石灰化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁逸脱	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋線維症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢内出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プリンツメタル狭心症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右室不全	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞停止	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心内膜下虚血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈性不整脈	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発作性頻脈	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三束ブロック	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室機能不全	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室不全	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アダムス・ストークス症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弁疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弁硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心タンポナーデ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性心筋症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
心肺不全	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変時性応答不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性肺性心	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈解離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈血栓症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
チアノーゼ	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃心臓症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左房肥大	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
微小血管性冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性不整脈	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性調律	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発作性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無脈性電気活動	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈性不整脈	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血管障害	667 (9.5)	716 (10.3)	704 (10.1)	25 (0.4)	21 (0.3)	13 (0.2)
高血圧	281 (4.0)	317 (4.6)	320 (4.6)	7 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)
低血圧	113 (1.6)	119 (1.7)	91 (1.3)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	36 (0.5)	40 (0.6)	41 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
大動脈瘤	34 (0.5)	32 (0.5)	24 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	25 (0.4)	26 (0.4)	28 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	24 (0.3)	21 (0.3)	20 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
間欠性跛行	23 (0.3)	36 (0.5)	35 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	17 (0.2)	12 (0.2)	25 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	14 (0.2)	13 (0.2)	15 (0.2)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
静脈瘤	13 (0.2)	17 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	9 (0.1)	10 (0.1)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈狭窄	8 (0.1)	5 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	8 (0.1)	19 (0.3)	13 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢血管障害	8 (0.1)	9 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈不全	8 (0.1)	4 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
進行性高血圧	7 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈血栓症	6 (0.1)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性虚血	6 (0.1)	4 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	6 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液溢出	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	5 (0.1)	8 (0.1)	8 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)
静脈炎	5 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈瘤破裂	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レイノー現象	4 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
大動脈血栓症	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化症	3 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧変動	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
本態性高血圧症	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢壊死	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蒼白	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大動脈硬化症	2 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈拡張	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の血圧	2 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
循環虚脱	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿動脈瘤	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿動脈閉塞	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管硬化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈解離	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈閉塞性疾患	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
青趾症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性血管障害	1 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期高血圧	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
高血圧緊急症	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小指球ハンマー症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液量減少性ショック	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹腔内血腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頚静脈血栓症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性高血圧	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿通性アテローム動脈硬化性潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈瘤	1 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管塞栓症	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上大静脈症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期高血圧	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側頭動脈炎	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤性潰瘍	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管石灰化	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大静脈血栓症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
断薬性高血圧	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈解離破裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈破裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
大動脈十二指腸瘻	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈出血	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
紅痛症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿動脈塞栓症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
充血	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低潅流	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸骨動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ルリーシュ症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不良	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎血管性高血圧	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ショック	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性ショック	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スチール症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨下動脈狭窄	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管破裂	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈性血管瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
静脈出血	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2057 (29.4)	1826 (26.2)	1083 (15.5)	1263 (18.1)	973 (14.0)	294 (4.2)
呼吸困難	1115 (16.0)	893 (12.8)	337 (4.8)	830 (11.9)	594 (8.5)	139 (2.0)
鼻出血	519 (7.4)	432 (6.2)	167 (2.4)	425 (6.1)	332 (4.8)	123 (1.8)
咳嗽	154 (2.2)	210 (3.0)	190 (2.7)	11 (0.2)	5 (0.1)	10 (0.1)
労作性呼吸困難	131 (1.9)	138 (2.0)	85 (1.2)	33 (0.5)	47 (0.7)	11 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	114 (1.6)	98 (1.4)	95 (1.4)	2 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)
喘息	44 (0.6)	29 (0.4)	24 (0.3)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
喀血	29 (0.4)	40 (0.6)	24 (0.3)	16 (0.2)	27 (0.4)	12 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	27 (0.4)	33 (0.5)	44 (0.6)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	22 (0.3)	20 (0.3)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	21 (0.3)	16 (0.2)	16 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	20 (0.3)	14 (0.2)	23 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
安静時呼吸困難	14 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	8 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	14 (0.2)	10 (0.1)	19 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	13 (0.2)	5 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胸水	13 (0.2)	24 (0.3)	34 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	11 (0.2)	6 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腫瘤	11 (0.2)	13 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	11 (0.2)	10 (0.1)	22 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)
肺気腫	10 (0.1)	4 (0.1)	10 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラ音	10 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	9 (0.1)	6 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
喘鳴	9 (0.1)	8 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	8 (0.1)	2 (0.0)	9 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
慢性気管支炎	8 (0.1)	15 (0.2)	8 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	8 (0.1)	7 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
気胸	8 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起坐呼吸	7 (0.1)	9 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
胸膜炎	7 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症	7 (0.1)	12 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	7 (0.1)	10 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
間質性肺疾患	6 (0.1)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
胸膜痛	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	6 (0.1)	3 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺線維症	6 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間呼吸困難	5 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
肺うっ血	5 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低音性連続性ラ音	5 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	4 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	4 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺水腫	3 (0.0)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無気肺	3 (0.0)	9 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支閉塞	3 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
息詰まり	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過換気	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
低酸素症	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道分泌増加	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺浸潤	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻茸	3 (0.0)	7 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻中隔弯曲	3 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭出血	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸窮迫	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道の炎症	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	3 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無呼吸	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
窒息	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
気管支分泌物貯留	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
減呼吸	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性気道障害	2 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀痰増加	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻呼吸	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道うっ血	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性横隔膜性内臓転位	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
気管支反応性亢進	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
チェーン・ストークス呼吸	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
息詰まり感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性呼吸不全	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発作性夜間呼吸困難	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蓋嚢胞	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭蓋浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胸	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胸水症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特発性肺線維症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭腫瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻部不快感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔分泌過多	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭の炎症	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭嚢	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
肺臓炎	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸異常	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
呼吸性アルカローシス	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸抑制	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔ポリープ	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くしゃみ	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
いびき	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉絞扼感	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
扁桃肥大	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声帯白斑症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性呼吸器疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性胞隔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮痛剤喘息症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動誘発喘息	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
気管支拡張症	0 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
びまん性汎細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
喉頭出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レフレル症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺硬化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻中隔障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻甲介肥大	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
器質化肺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭嚢腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭ポリープ	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ピックウィック症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜癒着	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜線維症	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜摩擦音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自然気胸	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼気延長	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺動脈性肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺胞内嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
気道出血	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
拘束性肺疾患	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色痰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
窒息感	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
胸部出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
扁桃の炎症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声帯障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声帯ポリープ	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
あくび	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1671 (23.9)	1617 (23.2)	1419 (20.3)	474 (6.8)	439 (6.3)	276 (3.9)
下痢	239 (3.4)	241 (3.5)	194 (2.8)	52 (0.7)	56 (0.8)	28 (0.4)
悪心	165 (2.4)	158 (2.3)	149 (2.1)	60 (0.9)	55 (0.8)	35 (0.5)
便秘	135 (1.9)	135 (1.9)	130 (1.9)	15 (0.2)	11 (0.2)	11 (0.2)
消化不良	127 (1.8)	135 (1.9)	129 (1.8)	26 (0.4)	28 (0.4)	25 (0.4)
上腹部痛	117 (1.7)	124 (1.8)	132 (1.9)	26 (0.4)	34 (0.5)	31 (0.4)
胃炎	113 (1.6)	102 (1.5)	118 (1.7)	29 (0.4)	13 (0.2)	14 (0.2)
胃食道逆流性疾患	109 (1.6)	90 (1.3)	96 (1.4)	10 (0.1)	9 (0.1)	9 (0.1)
腹痛	87 (1.2)	96 (1.4)	90 (1.3)	16 (0.2)	17 (0.2)	12 (0.2)
歯肉出血	68 (1.0)	47 (0.7)	19 (0.3)	54 (0.8)	34 (0.5)	16 (0.2)
大腸ポリープ	65 (0.9)	73 (1.0)	48 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
嘔吐	59 (0.8)	50 (0.7)	59 (0.8)	10 (0.1)	7 (0.1)	6 (0.1)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
鼠径ヘルニア	58 (0.8)	56 (0.8)	63 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	55 (0.8)	48 (0.7)	49 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	52 (0.7)	44 (0.6)	25 (0.4)	25 (0.4)	24 (0.3)	15 (0.2)
歯痛	45 (0.6)	31 (0.4)	41 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	41 (0.6)	43 (0.6)	42 (0.6)	14 (0.2)	16 (0.2)	8 (0.1)
痔核	41 (0.6)	55 (0.8)	38 (0.5)	3 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)
胃潰瘍	36 (0.5)	18 (0.3)	15 (0.2)	11 (0.2)	4 (0.1)	5 (0.1)
胃腸出血	36 (0.5)	34 (0.5)	11 (0.2)	17 (0.2)	23 (0.3)	7 (0.1)
痔出血	35 (0.5)	31 (0.4)	25 (0.4)	21 (0.3)	21 (0.3)	11 (0.2)
放屁	31 (0.4)	28 (0.4)	15 (0.2)	9 (0.1)	14 (0.2)	6 (0.1)
血便排泄	31 (0.4)	36 (0.5)	19 (0.3)	19 (0.3)	16 (0.2)	13 (0.2)
腹部膨満	30 (0.4)	24 (0.3)	21 (0.3)	9 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.1)
裂孔ヘルニア	28 (0.4)	31 (0.4)	26 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
憩室	26 (0.4)	25 (0.4)	27 (0.4)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	23 (0.3)	33 (0.5)	20 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
びらん性胃炎	20 (0.3)	20 (0.3)	12 (0.2)	5 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)
出血性胃潰瘍	19 (0.3)	16 (0.2)	7 (0.1)	14 (0.2)	9 (0.1)	4 (0.1)
食道炎	19 (0.3)	15 (0.2)	20 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
嚥下障害	18 (0.3)	13 (0.2)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	17 (0.2)	28 (0.4)	10 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)
臍ヘルニア	16 (0.2)	18 (0.3)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性腸憩室	12 (0.2)	12 (0.2)	2 (0.0)	9 (0.1)	10 (0.1)	1 (0.0)
十二指腸炎	12 (0.2)	7 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	12 (0.2)	21 (0.3)	11 (0.2)	9 (0.1)	15 (0.2)	4 (0.1)
膵炎	12 (0.2)	9 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
十二指腸潰瘍	11 (0.2)	14 (0.2)	6 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
心窩部不快感	10 (0.1)	6 (0.1)	13 (0.2)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	9 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)
急性膵炎	9 (0.1)	10 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上部消化管出血	9 (0.1)	11 (0.2)	2 (0.0)	1 (0.0)	7 (0.1)	2 (0.0)
腹部ヘルニア	8 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バレット食道	8 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
弛緩歯	8 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内出血	8 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
肛門出血	7 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.0)
おくび	7 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
変色便	7 (0.1)	9 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)
萎縮性胃炎	7 (0.1)	9 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腸管ポリープ	7 (0.1)	16 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	7 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)
口内炎	7 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性臍ヘルニア	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	6 (0.1)	19 (0.3)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腸炎	6 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	6 (0.1)	11 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	6 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	6 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性膵炎	6 (0.1)	10 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	6 (0.1)	7 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸ポリープ	6 (0.1)	9 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
肛門ポリープ	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	5 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器痛	5 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃腸潰瘍	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸出血	5 (0.1)	9 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
腸閉塞	5 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マロリー・ワイス症候群	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
消化性潰瘍	5 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯の障害	5 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	4 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔瘻	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性十二指腸炎	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
びらん性食道炎	4 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	4 (0.1)	4 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃障害	4 (0.1)	9 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
出血性胃炎	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
胃腸管血管異形成	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸血管奇形	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性びらん性胃炎	4 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
麻痺性イレウス	4 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道狭窄	4 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜水疱形成	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性消化性潰瘍	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
肛門周囲痛	4 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
下腹部痛	3 (0.0)	7 (0.1)	19 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
腹水	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便習慣変化	3 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇炎	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
セリアック病	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	3 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室穿孔	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	3 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
胃十二指腸炎	3 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃腸管血管異形成	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸ポリープ出血	3 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
歯肉痛	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯肉退縮	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管虚血	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔内痛	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹部癒着	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁血腫	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
虚血性大腸炎	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デュラフォア血管奇形	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便失禁	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉の炎症	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
吐血	2 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
胃酸過多	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃排出不全	2 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数減少	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰ヘルニア	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機械的イレウス	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	2 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔浮腫	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
食道痙攣	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道潰瘍出血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵萎縮	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵嚢胞	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸潰瘍	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
レッチング	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
小腸出血	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌出血	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の磨耗	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞を伴う腹部ヘルニア	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常便	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性食道ウエッブ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腹症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性膵炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門皮膚垂	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
出血性肛門潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂粘液嚢胞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼気臭	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血性下痢	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
出血性腸憩室炎	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
食道憩室炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸ポリープ	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性十二指腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸胃逆流	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
細菌叢異常症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性腸炎	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
腸膀胱瘻	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃粘膜紅斑	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃粘膜肥厚	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃静脈瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管びらん	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道括約筋機能不全	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
巨細胞歯肉腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉紅斑	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
口の感覚鈍麻	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
絞扼性鼠径ヘルニア	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内ヘルニア	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管腫瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性大腸潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内白斑症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
口唇潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜血管閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫性膵炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道静脈瘤出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性食道炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
排便痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵管閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵瘻	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ファーター乳頭狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭食道憩室	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ひだ舌	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の知覚過敏	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
小腸閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の沈着物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
埋伏歯	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食道静脈瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸捻転	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部硬直	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹壁腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空気嚥下	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽骨吸収	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アマルガム刺青	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門びらん	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門そう痒症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門括約筋無緊張症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃石	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便通不規則	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ブルンネル腺過形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偽性結腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便意切迫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
歯組織の壊死	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜ヘルニア	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜垂炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬便	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性大腿ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃穿孔	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿孔性胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性胃炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性胃十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸の炎症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸粘膜障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管穿孔	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胃腸音異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
歯肉障害	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
歯肉肥厚	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性臍径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸梗塞	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管粘膜肥厚	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸重積症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸狭窄	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸潰瘍	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸穿孔	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
巨大結腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸メラノーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘液便	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道アカラシア	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
食道腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道閉塞症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道破裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
食道潰瘍	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
潰瘍性食道炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔瘻	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔扁平苔癬	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口蓋浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵腫瘤	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳下腺腫大	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤底協調不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周の炎症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈圧亢進性胃障害	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偽憩室疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偽性ポリポーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
逆流性胃炎	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺結石	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脆弱歯	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌水疱形成	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
舌変色	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌障害	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌浮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	125 (1.8)	170 (2.4)	155 (2.2)	4 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)
胆石症	42 (0.6)	47 (0.7)	58 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	18 (0.3)	29 (0.4)	18 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	10 (0.1)	22 (0.3)	9 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	8 (0.1)	15 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	8 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	8 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
肝嚢胞	7 (0.1)	8 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胆嚢炎	5 (0.1)	14 (0.2)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道仙痛	4 (0.1)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	4 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢障害	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	2 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肝不全	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管結石	1 (0.0)	10 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
胆管嚢胞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬化性胆管炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝硬変	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢コレステリン沈着症	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	1 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝線維症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性肝炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腫大	1 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝脾腫大	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過形成性胆嚢症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢摘出術後症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
オッディ括約筋機能不全	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道ジスキネジア	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管癆	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁性嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
後天性肝内胆管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉芽腫性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝病変	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
肝臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞損傷	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腎不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腫性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	680 (9.7)	604 (8.7)	529 (7.6)	259 (3.7)	209 (3.0)	91 (1.3)
斑状出血	147 (2.1)	106 (1.5)	17 (0.2)	126 (1.8)	88 (1.3)	11 (0.2)
そう痒症	91 (1.3)	76 (1.1)	64 (0.9)	24 (0.3)	22 (0.3)	12 (0.2)
発疹	91 (1.3)	81 (1.2)	83 (1.2)	20 (0.3)	15 (0.2)	18 (0.3)
湿疹	38 (0.5)	45 (0.6)	37 (0.5)	7 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)
多汗症	37 (0.5)	50 (0.7)	41 (0.6)	11 (0.2)	11 (0.2)	3 (0.0)
皮膚出血	31 (0.4)	28 (0.4)	5 (0.1)	27 (0.4)	26 (0.4)	4 (0.1)
乾癬	20 (0.3)	9 (0.1)	11 (0.2)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	19 (0.3)	18 (0.3)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蕁麻疹	19 (0.3)	16 (0.2)	22 (0.3)	3 (0.0)	3 (0.0)	8 (0.1)
皮膚炎	18 (0.3)	9 (0.1)	20 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚嚢腫	17 (0.2)	11 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	15 (0.2)	12 (0.2)	22 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
日光角化症	14 (0.2)	12 (0.2)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	14 (0.2)	10 (0.1)	12 (0.2)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
紅斑	13 (0.2)	9 (0.1)	9 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	11 (0.2)	11 (0.2)	16 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)
点状出血	10 (0.1)	16 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.1)	11 (0.2)	4 (0.1)
爪破損	8 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	7 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	7 (0.1)	11 (0.2)	13 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	7 (0.1)	4 (0.1)	11 (0.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
紫斑	7 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)
そう痒性皮疹	7 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
水疱	6 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	6 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	5 (0.1)	1 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性足病変	5 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	5 (0.1)	11 (0.2)	10 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)
紅斑性皮疹	5 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管浮腫	4 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
薬疹	4 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	4 (0.1)	3 (0.0)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
アトピー性皮膚炎	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
全身性皮疹	3 (0.0)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
円形脱毛症	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血性水疱	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
乾性壊疽	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲脱落症	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
斑状皮疹	2 (0.0)	3 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酒さ	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕痛	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	2 (0.0)	4 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
日光黒子	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
冷汗	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚エリテマトーデス	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚サルコイドーシス	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性水疱	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
雀卵斑	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
紅色症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪変色	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗腺炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性血管炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
間擦疹	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
苔癬様角化症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性リポジストロフィー	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機械性蕁麻疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪床出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪成長異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射痕	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌紅斑	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
類乾癬	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
光線過敏性反応	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
老人性紫斑	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽性膿皮症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小水疱性皮疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂腺障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂腺過形成	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
皮膚変色	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚腫瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚臭異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚局面	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性蕁麻疹	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眉毛下垂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
キャンベル・ドゥ・モルガン斑	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝斑	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚弛緩症	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滴状乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表皮下出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
毛髪成長異常	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
手皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内方発育毛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
網状皮斑	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ腫様丘疹症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性脂肪類壊死症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経皮膚炎	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
神経障害性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪織炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
類天疱瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ばら色粃糠疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症後色素沈着変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前癌性皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素脱失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
スティーブンス・ジョンソン症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚のべとつき感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下気腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂毛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尋常性白斑	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1316 (18.8)	1369 (19.7)	1443 (20.6)	40 (0.6)	51 (0.7)	28 (0.4)
背部痛	233 (3.3)	254 (3.7)	250 (3.6)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	190 (2.7)	231 (3.3)	216 (3.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)
四肢痛	159 (2.3)	161 (2.3)	184 (2.6)	10 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)
変形性関節症	147 (2.1)	154 (2.2)	160 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	132 (1.9)	148 (2.1)	169 (2.4)	4 (0.1)	10 (0.1)	7 (0.1)
筋骨格痛	98 (1.4)	112 (1.6)	135 (1.9)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋痙縮	96 (1.4)	90 (1.3)	94 (1.3)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
筋骨格系胸痛	59 (0.8)	63 (0.9)	57 (0.8)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
関節炎	55 (0.8)	52 (0.7)	59 (0.8)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	38 (0.5)	33 (0.5)	29 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	30 (0.4)	22 (0.3)	29 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	29 (0.4)	34 (0.5)	52 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	25 (0.4)	29 (0.4)	44 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	24 (0.3)	16 (0.2)	27 (0.4)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	24 (0.3)	21 (0.3)	23 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	23 (0.3)	25 (0.4)	33 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	23 (0.3)	18 (0.3)	14 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
痛風性関節炎	17 (0.2)	7 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	17 (0.2)	8 (0.1)	18 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ	16 (0.2)	15 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	15 (0.2)	21 (0.3)	25 (0.4)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
筋骨格硬直	13 (0.2)	11 (0.2)	14 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	13 (0.2)	14 (0.2)	17 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凧径部痛	11 (0.2)	6 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎	11 (0.2)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	11 (0.2)	9 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板変性症	9 (0.1)	13 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	9 (0.1)	20 (0.3)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	9 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	9 (0.1)	16 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外骨腫	8 (0.1)	13 (0.2)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	8 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋軟骨炎	7 (0.1)	2 (0.0)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨端症	7 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	7 (0.1)	11 (0.2)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足変形	6 (0.1)	7 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	6 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格不快感	6 (0.1)	5 (0.1)	18 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
多発性関節炎	6 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	6 (0.1)	13 (0.2)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デュプイトラン拘縮	5 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	5 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
リウマチ性障害	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱障害	5 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	4 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	4 (0.1)	11 (0.2)	15 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
骨減少症	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨喪失	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部脊柱管狭窄症	3 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節滲出液	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
運動性低下	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉疲労	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ミオパチー	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	3 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部腫瘤	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨軟骨炎	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解症	3 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
重感	3 (0.0)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭窄性腱鞘炎	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩腫瘤	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨侵食	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維筋痛	2 (0.0)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性関節症	2 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
椎間板圧迫	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節強直	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板変性	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
単関節炎	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
筋固縮	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間筋肉痛	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ熱	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎炎	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	2 (0.0)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	2 (0.0)	8 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強直性脊椎炎	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節障害	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節石灰化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部障害	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨梗塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱膜瘤	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨疾患	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間関節症候群	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘻孔	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風結節	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板偏位	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
膝関節変形	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎平坦化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
モルフェア	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋萎縮	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉内出血	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
筋浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回帰性リウマチ	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性筋炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬性関節症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恥骨痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
仙腸骨炎	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老人性強直性脊椎骨増殖症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
樽状胸	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨嚢腫	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸壁腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膠原病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
指炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱付着部症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
指変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
骨折の変形治癒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折による偽関節	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
封入体筋炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節拘縮	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節摩擦音	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節ロック	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節内遊離体	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱前弯症	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
中足骨痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋拘縮	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
項部硬直	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨炎	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性骨炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経後骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
足底腱膜線維腫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
姿勢異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨吸収亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎障害	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎靱帯骨化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎分離	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
交感神経性後頚部症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱石灰化	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	0 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間孔狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎骨棘	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
楔状椎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	546 (7.8)	546 (7.8)	450 (6.4)	98 (1.4)	137 (2.0)	60 (0.9)
血尿	150 (2.1)	186 (2.7)	103 (1.5)	70 (1.0)	107 (1.5)	49 (0.7)
腎結石症	69 (1.0)	52 (0.7)	46 (0.7)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	56 (0.8)	49 (0.7)	47 (0.7)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
腎嚢胞	36 (0.5)	31 (0.4)	26 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	35 (0.5)	51 (0.7)	44 (0.6)	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
腎機能障害	29 (0.4)	35 (0.5)	21 (0.3)	6 (0.1)	8 (0.1)	3 (0.0)
慢性腎不全	28 (0.4)	29 (0.4)	29 (0.4)	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)
頻尿	23 (0.3)	25 (0.4)	15 (0.2)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
腎仙痛	20 (0.3)	19 (0.3)	11 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	20 (0.3)	20 (0.3)	28 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
蛋白尿	16 (0.2)	18 (0.3)	14 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿失禁	16 (0.2)	14 (0.2)	12 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	15 (0.2)	19 (0.3)	22 (0.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管結石	13 (0.2)	13 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	11 (0.2)	10 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	9 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	9 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	9 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
緊張性膀胱	7 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	7 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性膀胱炎	6 (0.1)	3 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱結石	5 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性腎症	5 (0.1)	9 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿道結石	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
失禁	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓痛	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道狭窄	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎前性腎不全	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高窒素血症	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
膀胱憩室	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路出血	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腎炎	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
閉塞性尿路疾患	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎動脈狭窄症	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎萎縮	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎腫瘤	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管狭窄	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿異常	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿流量減少	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿生殖器出血	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
膀胱不快感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱痙縮	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
着色尿	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
糖尿	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸尿症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球尿	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性腎炎	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎症	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎前性腎不全	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿尿	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎動脈の動脈硬化症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎嚢胞破裂	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎損傷	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹圧性尿失禁	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道出血	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
尿道閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱ポリープ	1 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿躊躇	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿臭異常	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿貯留腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビリルビン尿	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱機能障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱壁肥厚	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱刺激症状	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱頚部硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱出口部閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱脱	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱タンポナーデ	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
結晶尿	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膜性増殖性糸球体腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膜性糸球体腎炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン尿	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水尿管症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性腎症	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
毛細血管間糸球体硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部尿路症状	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミクロアルブミン尿	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経因性膀胱	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤部尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎尿細管性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有痛性排尿困難	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿細管間質性腎炎	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管破裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外尿道口狭窄	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切迫性尿失禁	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路障害	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路の炎症	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路痛	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	281 (4.0)	271 (3.9)	272 (3.9)	21 (0.3)	20 (0.3)	13 (0.2)
良性前立腺肥大症	117 (1.7)	113 (1.6)	105 (1.5)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
勃起不全	45 (0.6)	54 (0.8)	43 (0.6)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
前立腺炎	21 (0.3)	21 (0.3)	23 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺腫大	15 (0.2)	6 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	10 (0.1)	8 (0.1)	11 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
腟出血	7 (0.1)	9 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)
後天性陰嚢水瘤	5 (0.1)	7 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血精液症	5 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
閉経後出血	4 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
前立腺症	4 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫脹	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱瘤	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性包茎	2 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性外陰腟炎	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亀頭包皮炎	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部嚢胞	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜増殖症	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器出血	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乳頭痛	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤痛	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎出血	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
前立腺出血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部そう痒症	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣嚢胞	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣痛	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮腟脱	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房石灰化	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房嚢胞	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
乳房線維化	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房圧痛	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺結石	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性交出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜肥厚	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期障害	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
乳頭腫脹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣壊死	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ペイロニー病	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
持続勃起症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣肥大	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮ポリープ	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟嚢胞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
精索静脈瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮付属器嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房分泌	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚管ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
射精障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性生殖器瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器びらん	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
性器発疹	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
器質性勃起機能不全	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤内嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会陰痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺閉塞	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
陰嚢血瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
陰嚢浮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精索痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
精液瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
子宮脱	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟分泌物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
腟脱	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1021 (14.6)	1067 (15.3)	1114 (15.9)	114 (1.6)	106 (1.5)	65 (0.9)
非心臓性胸痛	386 (5.5)	396 (5.7)	416 (5.9)	8 (0.1)	7 (0.1)	8 (0.1)
疲労	201 (2.9)	223 (3.2)	225 (3.2)	33 (0.5)	38 (0.5)	28 (0.4)
末梢性浮腫	129 (1.8)	141 (2.0)	189 (2.7)	4 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)
無力症	63 (0.9)	76 (1.1)	60 (0.9)	19 (0.3)	14 (0.2)	7 (0.1)
胸部不快感	55 (0.8)	72 (1.0)	60 (0.9)	12 (0.2)	6 (0.1)	3 (0.0)
死亡	42 (0.6)	34 (0.5)	42 (0.6)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	39 (0.6)	51 (0.7)	60 (0.9)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	35 (0.5)	36 (0.5)	38 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
発熱	34 (0.5)	32 (0.5)	30 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心突然死	27 (0.4)	27 (0.4)	33 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
倦怠感	26 (0.4)	24 (0.3)	29 (0.4)	10 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)
冷感	12 (0.2)	3 (0.0)	8 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
疼痛	12 (0.2)	9 (0.1)	9 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
歩行障害	9 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
治癒不良	8 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	7 (0.1)	13 (0.2)	13 (0.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突然死	6 (0.1)	11 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
カテーテル留置部位出血	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	5 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
熱感	5 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位血腫	5 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)
医療機器機能不良	4 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	3 (0.0)	10 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞	3 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器バッテリー問題	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器位置異常	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	3 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
口渇	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	2 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器リード損傷	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物不耐性	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
高熱	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
埋込み部位疼痛	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)
注射部位血腫	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
注射部位出血	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
腫瘤	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧痛	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医薬品副作用	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓死	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器破損	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器欠陥	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器リード不具合	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器閉塞	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜疹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
安楽死	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪壊死	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪組織増加	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びくびく感	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肉芽腫	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空腹	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低体温	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
埋込み部位異常感覚	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜出血	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
壊死	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
活動状態低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ポリープ	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異物感	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
苦悶感	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織の炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
温度変化不耐症	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種部位血腫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
医療機器の使用期間終了	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器材質の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
溺死	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動耐性低下	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重力性浮腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性嚢胞	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常高熱	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位血腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
埋込み部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬結	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位静脈炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器合併症	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化生	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小結節	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の異味	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気象変化過敏	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ステントグラフトエンドリーク	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恥骨上痛	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連の血栓症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
潰瘍性出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	479 (6.9)	493 (7.1)	477 (6.8)	73 (1.0)	68 (1.0)	51 (0.7)
血中クレアチニン増加	77 (1.1)	73 (1.0)	77 (1.1)	17 (0.2)	17 (0.2)	21 (0.3)
血圧上昇	61 (0.9)	77 (1.1)	62 (0.9)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
ヘモグロビン減少	31 (0.4)	21 (0.3)	15 (0.2)	10 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)
体重減少	29 (0.4)	35 (0.5)	34 (0.5)	3 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)
血中ブドウ糖増加	27 (0.4)	31 (0.4)	30 (0.4)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中尿酸増加	21 (0.3)	20 (0.3)	19 (0.3)	3 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)
心雑音	18 (0.3)	17 (0.2)	30 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加	18 (0.3)	20 (0.3)	30 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	15 (0.2)	10 (0.1)	10 (0.1)	7 (0.1)	3 (0.0)	5 (0.1)
肝酵素上昇	14 (0.2)	7 (0.1)	12 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	14 (0.2)	25 (0.4)	25 (0.4)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	12 (0.2)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	12 (0.2)	9 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	11 (0.2)	9 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	11 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中テストステロン減少	7 (0.1)	3 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血中カリウム減少	6 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率減少	6 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	6 (0.1)	17 (0.2)	2 (0.0)	4 (0.1)	10 (0.1)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (0.1)	7 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
頚動脈雑音	5 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	5 (0.1)	6 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.1)	9 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸音異常	4 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心拍数不整	4 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
血中ビリルビン増加	3 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
血中コレステロール増加	3 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	3 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
好酸球数増加	3 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	3 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.0)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
出血時間延長	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧上昇	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓負荷試験異常	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ヘモグロビン陽性	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
ヘリコバクター検査陽性	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	2 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清フェリチン増加	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウエスト周囲径増加	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗核抗体陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中葉酸減少	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖異常	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
拡張期血圧低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中結晶陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿培養陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 PR 延長	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QRS 群延長	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常 T 波	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃内 pH 低下	1 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ糖負荷試験異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
握力低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
心拍数減少	1 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
心音異常	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症マーカー上昇	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数増加	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数増加	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足脈拍減少	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板形態異常	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大型血小板比率増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺機能検査値低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脈拍欠損	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QOL 低下	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラジオアイソトープスキャン異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸数増加	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清フェリチン減少	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍マーカー上昇	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
膀胱超音波検査異常	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アンドロゲン異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足関節／上腕血圧指数減少	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗凝固薬濃度治療量以上	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈雑音	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コリンエステラーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中電解質減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中鉄減少	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中副甲状腺ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢の血圧差	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
強心剤濃度増加	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
凝固第Ⅴ因子量異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝固時間延長	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
凝固時間短縮	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室肥大の心電図所見	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心エコー像異常	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 PR 短縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 ST 部分下降	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
心電図変化	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
検査結果偽陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
全血球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃内容物潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃内 pH 上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ヘマトクリット増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道スキャン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型インフルエンザウイルス検査陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深吸気量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
国際標準比増加	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LDL／HDL 比減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リパーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
季肋下肝触知	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝スキャン異常	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節触知	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房撮影異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数減少	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中亜硝酸塩陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
打診異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢脈拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨動脈脈拍減少	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
楕円赤血球存在	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ因子陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロンベルグ試験陽性	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋血流スキャン異常	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清 3 型プロコラーゲンーNープロペプチド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀痰異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
負荷心エコー像異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイロキシン増加	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トレポネーマ検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎超音波検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿検査異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量増加	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
頚静脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 減少	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン D 減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1196 (17.1)	1152 (16.6)	789 (11.3)	499 (7.1)	445 (6.4)	106 (1.5)
挫傷	386 (5.5)	356 (5.1)	113 (1.6)	288 (4.1)	254 (3.7)	50 (0.7)
外傷性血腫	200 (2.9)	167 (2.4)	53 (0.8)	123 (1.8)	107 (1.5)	20 (0.3)
転倒	76 (1.1)	89 (1.3)	81 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	61 (0.9)	62 (0.9)	53 (0.8)	8 (0.1)	10 (0.1)	3 (0.0)
外傷性出血	52 (0.7)	49 (0.7)	12 (0.2)	38 (0.5)	36 (0.5)	10 (0.1)
処置後出血	37 (0.5)	29 (0.4)	21 (0.3)	15 (0.2)	10 (0.1)	5 (0.1)
四肢損傷	36 (0.5)	35 (0.5)	28 (0.4)	5 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)
靭帯捻挫	26 (0.4)	38 (0.5)	32 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	25 (0.4)	22 (0.3)	17 (0.2)	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
肋骨骨折	25 (0.4)	27 (0.4)	29 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷出血	25 (0.4)	19 (0.3)	5 (0.1)	20 (0.3)	14 (0.2)	4 (0.1)
肉離れ	22 (0.3)	30 (0.4)	21 (0.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面損傷	18 (0.3)	8 (0.1)	5 (0.1)	10 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)
外傷性血尿	18 (0.3)	5 (0.1)	12 (0.2)	10 (0.1)	3 (0.0)	3 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
関節損傷	18 (0.3)	18 (0.3)	20 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	18 (0.3)	13 (0.2)	25 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
外傷性頭蓋内出血	18 (0.3)	17 (0.2)	11 (0.2)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
足関節部骨折	17 (0.2)	19 (0.3)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	17 (0.2)	23 (0.3)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	14 (0.2)	5 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	14 (0.2)	15 (0.2)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による出血	14 (0.2)	11 (0.2)	14 (0.2)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
術後貧血	13 (0.2)	13 (0.2)	9 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
交通事故	13 (0.2)	12 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	13 (0.2)	17 (0.2)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	12 (0.2)	4 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腱断裂	12 (0.2)	10 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	12 (0.2)	12 (0.2)	6 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
大腿骨骨折	11 (0.2)	12 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	11 (0.2)	16 (0.2)	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	11 (0.2)	12 (0.2)	14 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	11 (0.2)	8 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後血腫	10 (0.1)	15 (0.2)	12 (0.2)	4 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)
橈骨骨折	10 (0.1)	10 (0.1)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	9 (0.1)	9 (0.1)	20 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	9 (0.1)	12 (0.2)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	9 (0.1)	8 (0.1)	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脛骨骨折	9 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	8 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
上腕骨骨折	8 (0.1)	14 (0.2)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	7 (0.1)	14 (0.2)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	7 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面骨骨折	6 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後血尿	6 (0.1)	11 (0.2)	3 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)
引っかき傷	6 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	6 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢骨折	5 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	5 (0.1)	7 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	5 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
各種物質毒性	5 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール中毒	4 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	4 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨挫傷	4 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
脳振盪	4 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋脳損傷	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	4 (0.1)	7 (0.1)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇損傷	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織損傷	4 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸椎骨折	4 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚椎骨折	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部損傷	3 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
鎖骨骨折	3 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯断裂	3 (0.0)	5 (0.1)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢外傷性切断	3 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎骨折	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
処置後挫傷	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
術後創合併症	3 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺挫傷	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨格損傷	3 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺創	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創離開	3 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的過量投与	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寛骨臼骨折	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物による引っかき傷	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
剥離骨折	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部損傷	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第２度熱傷	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第３度熱傷	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼外傷	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内異物	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱射病	2 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切開部位出血	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
損傷	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢圧挫損傷	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発骨折	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
筋挫傷	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪裂離	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過量投与	2 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲血腫	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲出血	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈再狭窄	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性気胸	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後イレウス	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後呼吸不全	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜切開後症候群	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恥骨骨折	2 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩甲骨骨折	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎骨折	2 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストーマ部出血	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス骨折	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜断裂	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後尿閉	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部分泌	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的中毒	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻酔合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈再狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
石綿肺症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨亀裂	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
脳挫傷	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳ヘルニア	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房損傷	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内部臓器の熱傷	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第１度熱傷	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈再狭窄	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨損傷	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化学性腹膜炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜擦過傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜擦過傷	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線性膀胱炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳部損傷	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感電	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
焼痂	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼挫傷	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体内異物	1 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管ストーマ合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱疲労	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切開部位痛	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性瘢痕ヘルニア	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性外傷	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋損傷	1 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
頚椎神経根損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲挫傷	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
じん肺症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃手術後症候群	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後合併症	1 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
処置後下痢	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後分泌物	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後瘻孔	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後炎症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
外傷後頚部症候群	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房切除後リンパ浮腫症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後胸部処置合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線性直腸炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フューム吸引性呼吸障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
漿液腫	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚損傷	1 (0.0)	8 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
皮膚創傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋骨骨折	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スポーツ損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸骨骨折	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
硬膜下出血	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縫合関連合併症	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌損傷	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性脊髄圧迫	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨骨折	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 8 神経損傷	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植血管合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管処置合併症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管偽動脈瘤	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部創離開	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労働災害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的製品曝露	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吻合合併症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吻合部狭窄	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性吻合部潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気圧性中耳炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬刺傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
膀胱損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道熱傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
殿部の圧挫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一酸化炭素中毒	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化学物質中毒	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍瘡	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
椎骨脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳道擦過傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毒性物質曝露	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜外血腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
眼の貫通性外傷	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	0 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前腕骨折	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尾骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ガス中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸吻合合併症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
銃創	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管吻合合併症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎の骨折	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
関節包断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
溺水	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線骨壊死	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵液漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	2 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈再閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経損傷	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
人工関節周囲骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎弓切除後症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後ドレーン排液持続	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後尿漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後発熱	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置によるめまい	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による低血圧	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置部位反応	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨神経損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線関連痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 9　　有害事象の因果関係別集計（試験の全期間）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

器官別大分類及び基本語	因果関係を問わない			因果関係が否定できない*		
	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群	チカグレロル 90 mg 群	チカグレロル 60 mg 群	プラセボ群
	6988 例	6958 例	6996 例	6988 例	6958 例	6996 例
放射線嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
残胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎血腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
反復性挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋底骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚椎部脊髄損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾破裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の完全脱臼	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血胸	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植血管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管グラフト血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
*治験担当医師による判定

2.7.4.7.2　有害事象の発現時期別集計

2.7.4.7.2.1 アジア共同第Ⅲ相試験

表 10　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（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 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	349 例	349 例	245 例	231 例	136 例	45 例
全有害事象	310 (88.8)	290 (83.1)	150 (61.2)	121 (52.4)	42 (30.9)	3 (6.7)
死亡例数	8 (2.3)	6 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象例数	88 (25.2)	38 (10.9)	19 (7.8)	35 (15.2)	9 (6.6)	0
投与中止に至った有害事象例数	34 (9.7)	25 (7.2)	4 (1.6)	4 (1.7)	1 (0.7)	0
皮下出血	69 (19.8)	49 (14.0)	21 (8.6)	9 (3.9)	5 (3.7)	0
鼻咽頭炎	55 (15.8)	19 (5.4)	30 (12.2)	17 (7.4)	2 (1.5)	0
不眠症	53 (15.2)	49 (14.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
発熱	52 (14.9)	51 (14.6)	0	2 (0.9)	0	0
便秘	50 (14.3)	42 (12.0)	6 (2.4)	4 (1.7)	0	0
背部痛	44 (12.6)	38 (10.9)	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (0.7)	0
鼻出血	37 (10.6)	28 (8.0)	9 (3.7)	7 (3.0)	2 (1.5)	0
心筋梗塞	34 (9.7)	28 (8.0)	2 (0.8)	5 (2.2)	0	0
頭痛	29 (8.3)	27 (7.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
血尿	27 (7.7)	22 (6.3)	6 (2.4)	1 (0.4)	0	0
穿刺部位出血	26 (7.4)	18 (5.2)	3 (1.2)	5 (2.2)	1 (0.7)	0
下痢	23 (6.6)	17 (4.9)	6 (2.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
高血圧	23 (6.6)	9 (2.6)	11 (4.5)	3 (1.3)	0	0
嘔吐	19 (5.4)	17 (4.9)	2 (0.8)	0	0	0
咳嗽	17 (4.9)	14 (4.0)	2 (0.8)	0	1 (0.7)	0
悪心	17 (4.9)	16 (4.6)	0	1 (0.4)	0	0
狭心症	16 (4.6)	6 (1.7)	4 (1.6)	8 (3.5)	0	0

表 10　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（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 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	349 例	349 例	245 例	231 例	136 例	45 例
呼吸困難	15 (4.3)	13 (3.7)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
出血	15 (4.3)	9 (2.6)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
冠動脈狭窄	14 (4.0)	1 (0.3)	3 (1.2)	6 (2.6)	4 (2.9)	0
湿疹	14 (4.0)	8 (2.3)	3 (1.2)	3 (1.3)	0	0
落ち着きのなさ	14 (4.0)	14 (4.0)	0	0	0	0
挫傷	14 (4.0)	7 (2.0)	6 (2.4)	2 (0.9)	0	0
発疹	13 (3.7)	10 (2.9)	2 (0.8)	2 (0.9)	0	0
ステント内冠動脈再狭窄	13 (3.7)	0	4 (1.6)	8 (3.5)	2 (1.5)	0
高尿酸血症	12 (3.4)	8 (2.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
四肢痛	12 (3.4)	8 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.7)	0
筋肉痛	11 (3.2)	6 (1.7)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.7)	0
徐脈	10 (2.9)	9 (2.6)	0	0	1 (0.7)	0
肝機能異常	10 (2.9)	7 (2.0)	3 (1.2)	0	1 (0.7)	0
貧血	9 (2.6)	4 (1.1)	3 (1.2)	2 (0.9)	0	0
関節痛	9 (2.6)	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.9)	0	1 (2.2)
糖尿病	9 (2.6)	1 (0.3)	4 (1.6)	2 (0.9)	2 (1.5)	0
浮動性めまい	9 (2.6)	5 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.7)	0
血腫	9 (2.6)	6 (1.7)	0	3 (1.3)	0	0
喀血	9 (2.6)	9 (2.6)	0	0	1 (0.7)	0
腹部不快感	8 (2.3)	6 (1.7)	2 (0.8)	0	0	0
水疱	8 (2.3)	8 (2.3)	0	0	0	0
心不全	8 (2.3)	7 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
歯肉出血	8 (2.3)	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.7)	0
筋骨格痛	8 (2.3)	7 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0

表 10　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（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 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	349 例	349 例	245 例	231 例	136 例	45 例
尿路感染	8 (2.3)	8 (2.3)	0	0	0	0
心室性頻脈	8 (2.3)	8 (2.3)	0	0	0	0
上気道の炎症	8 (2.3)	1 (0.3)	3 (1.2)	2 (0.9)	3 (2.2)	0
非心臓性胸痛	8 (2.3)	5 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
上腹部痛	7 (2.0)	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
接触性皮膚炎	7 (2.0)	7 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
感覚鈍麻	7 (2.0)	3 (0.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
低血圧	7 (2.0)	7 (2.0)	0	0	0	0
末梢性浮腫	7 (2.0)	6 (1.7)	0	1 (0.4)	0	0
肺炎	7 (2.0)	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
心室性期外収縮	7 (2.0)	7 (2.0)	0	0	0	0
処置による疼痛	7 (2.0)	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）
*治験担当医師による判定

表 11　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

		クロピドグレル				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**340 例**	**340 例**	**244 例**	**236 例**	**145 例**	**41 例**
全有害事象	313 (92.1)	287 (84.4)	141 (57.8)	102 (43.2)	58 (40.0)	5 (12.2)
死亡例数	4 (1.2)	4 (1.2)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象例数	110 (32.4)	47 (13.8)	22 (9.0)	34 (14.4)	17 (11.7)	0
投与中止に至った有害事象例数	39 (11.5)	27 (7.9)	6 (2.5)	2 (0.8)	4 (2.8)	0
鼻咽頭炎	57 (16.8)	21 (6.2)	28 (11.5)	14 (5.9)	5 (3.4)	1 (2.4)
頭痛	54 (15.9)	47 (13.8)	3 (1.2)	3 (1.3)	3 (2.1)	0
便秘	52 (15.3)	49 (14.4)	3 (1.2)	0	0	0
不眠症	49 (14.4)	45 (13.2)	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (1.4)	1 (2.4)
発熱	47 (13.8)	46 (13.5)	0	1 (0.4)	0	0
背部痛	45 (13.2)	42 (12.4)	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0
皮下出血	36 (10.6)	29 (8.5)	7 (2.9)	3 (1.3)	0	1 (2.4)
嘔吐	27 (7.9)	23 (6.8)	0	3 (1.3)	1 (0.7)	0
高血圧	26 (7.6)	14 (4.1)	6 (2.5)	4 (1.7)	2 (1.4)	0
悪心	24 (7.1)	21 (6.2)	1 (0.4)	0	2 (1.4)	0
下痢	23 (6.8)	18 (5.3)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
心筋梗塞	23 (6.8)	21 (6.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
狭心症	21 (6.2)	6 (1.8)	6 (2.5)	7 (3.0)	2 (1.4)	0
発疹	20 (5.9)	13 (3.8)	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.7)	0
血尿	19 (5.6)	18 (5.3)	2 (0.8)	0	0	0
咳嗽	18 (5.3)	11 (3.2)	5 (2.0)	2 (0.8)	0	0
冠動脈狭窄	17 (5.0)	0	1 (0.4)	6 (2.5)	10 (6.9)	0
鼻出血	16 (4.7)	9 (2.6)	5 (2.0)	4 (1.7)	2 (1.4)	0
穿刺部位出血	14 (4.1)	11 (3.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
出血	12 (3.5)	10 (2.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

表 11　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

		クロピドグレル				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	340 例	340 例	244 例	236 例	145 例	41 例
ステント内冠動脈再狭窄	12 (3.5)	0	3 (1.2)	6 (2.5)	4 (2.8)	0
貧血	10 (2.9)	8 (2.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
関節痛	10 (2.9)	8 (2.4)	2 (0.8)	0	0	0
心房細動	10 (2.9)	8 (2.4)	0	2 (0.8)	1 (0.7)	0
筋骨格痛	10 (2.9)	7 (2.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
末梢性浮腫	10 (2.9)	8 (2.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
四肢痛	10 (2.9)	5 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.4)	0
そう痒症	10 (2.9)	6 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.7)	0
腹部不快感	9 (2.6)	7 (2.1)	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
水疱	9 (2.6)	6 (1.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	9 (2.6)	6 (1.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
湿疹	9 (2.6)	4 (1.2)	4 (1.6)	0	2 (1.4)	0
肝機能異常	9 (2.6)	7 (2.1)	2 (0.8)	0	0	0
冠動脈再狭窄	9 (2.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	4 (1.7)	3 (2.1)	0
徐脈	8 (2.4)	5 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
心不全	8 (2.4)	7 (2.1)	0	1 (0.4)	0	0
齲歯	8 (2.4)	4 (1.2)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
紅斑	8 (2.4)	8 (2.4)	0	0	0	0
感覚鈍麻	8 (2.4)	4 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	8 (2.4)	6 (1.8)	0	2 (0.8)	0	0
心室性頻脈	8 (2.4)	6 (1.8)	0	0	2 (1.4)	0
挫傷	8 (2.4)	3 (0.9)	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.7)	0
穿刺部位疼痛	7 (2.1)	5 (1.5)	0	2 (0.8)	0	0

事象名：MedDRA/J 15.0。　投与群の合計で頻度の高い順に記載している。　例数（%）

表 12　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		本剤				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**38 例**	**38 例**	**32 例**	**27 例**	**7 例**	**1 例**
全有害事象	33 (86.8)	30 (78.9)	17 (53.1)	10 (37.0)	2 (28.6)	1 (100.0)
死亡例数	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象例数	11 (28.9)	6 (15.8)	3 (9.4)	2 (7.4)	1 (14.3)	0
投与中止に至った有害事象例数	4 (10.5)	3 (7.9)	2 (6.3)	0	0	0
浮動性めまい	13 (34.2)	7 (18.4)	4 (12.5)	1 (3.7)	1 (14.3)	0
便秘	9 (23.7)	9 (23.7)	0	0	0	0
呼吸困難	7 (18.4)	3 (7.9)	3 (9.4)	1 (3.7)	0	0
咳嗽	6 (15.8)	5 (13.2)	2 (6.3)	0	0	0
不眠症	5 (13.2)	3 (7.9)	1 (3.1)	1 (3.7)	0	0
貧血	4 (10.5)	3 (7.9)	0	1 (3.7)	0	0
消化不良	4 (10.5)	3 (7.9)	1 (3.1)	0	0	0
頭痛	4 (10.5)	4 (10.5)	0	0	0	0
悪心	4 (10.5)	4 (10.5)	0	0	0	0
発熱	4 (10.5)	3 (7.9)	1 (3.1)	0	0	0
上腹部痛	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (3.1)	1 (3.7)	0	0
胸痛	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (3.1)	0	1 (14.3)	0
下痢	3 (7.9)	2 (5.3)	0	1 (3.7)	0	0
四肢痛	3 (7.9)	2 (5.3)	0	1 (3.7)	0	0
湿性咳嗽	3 (7.9)	2 (5.3)	1 (3.1)	0	0	0
鼻漏	3 (7.9)	2 (5.3)	1 (3.1)	0	0	0
上気道感染	3 (7.9)	3 (7.9)	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (7.9)	2 (5.3)	0	0	1 (14.3)	0
急性心筋梗塞	2 (5.3)	0	1 (3.1)	0	1 (14.3)	0
心房細動	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	0	0

表 12　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	38 例	38 例	32 例	27 例	7 例	1 例
湿疹	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	0	0
鼻出血	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	0	0
胃炎	2 (5.3)	1 (2.6)	0	1 (3.7)	0	0
血腫	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (3.1)	0	0	0
多汗症	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (3.1)	0	0	0
高カリウム血症	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (3.1)	0	0	0
低カリウム血症	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	0	0
低血圧	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (3.1)	0	0	0
筋骨格痛	2 (5.3)	1 (2.6)	0	1 (3.7)	0	0
浮腫	2 (5.3)	1 (2.6)	0	0	1 (14.3)	0
そう痒症	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	0	0
上部消化管出血	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	0	0
尿路感染	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	0	0
嘔吐	2 (5.3)	1 (2.6)	0	1 (3.7)	0	0
腹部不快感	1 (2.6)	0	0	1 (3.7)	0	0
腹部膨満	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
膿瘍	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
アシドーシス	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
急性肺水腫	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
アルコール性肝疾患	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
不安定狭心症	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
大動脈狭窄	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
関節痛	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
無力症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0

表 12　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	38 例	38 例	32 例	27 例	7 例	1 例
良性前立腺肥大症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
膀胱拡大	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
徐脈	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
乳房圧痛	1 (2.6)	0	0	1 (3.7)	0	0
うっ血性心不全	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (2.6)	0	0	1 (3.7)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (2.6)	0	0	1 (3.7)	0	0
結膜炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
糖尿病	1 (2.6)	0	0	1 (3.7)	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
排尿困難	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
萎縮性胃炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
消化器痛	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
耐糖能障害	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
血便排泄	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
血尿	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
喀血	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
低血糖症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
易刺激性	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0

表 12　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	38 例	38 例	32 例	27 例	7 例	1 例
鼻閉塞	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
腎結石症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (2.6)	0	0	1 (3.7)	0	0
食道カンジダ症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	1 (3.7)	0	0
爪真菌症	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
蒼白	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
消化性潰瘍	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
肺炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
前立腺炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
肺水腫	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
鼻炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
耳鳴	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
歯痛	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (100.0)
振戦	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
尿閉	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
尿異常	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
心室細動	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
霧視	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
創し開	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
挫傷	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
陰茎分泌物	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
機械的イレウス	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0

表 12　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	38 例	38 例	32 例	27 例	7 例	1 例
浮腫性硬化症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
医療機器合併症	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
四肢損傷	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
身体疾患による精神障害	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
食欲減退	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
異物感	1 (2.6)	0	0	1 (3.7)	0	0
大動脈弁疾患	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
化膿	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
代謝性脳症	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 13　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

		クロピドグレル				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**40 例**	**40 例**	**30 例**	**29 例**	**7 例**	**0 例**
全有害事象	30 (75.0)	26 (65.0)	11 (36.7)	11 (37.9)	1 (14.3)	0
死亡例数	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象例数	6 (15.0)	5 (12.5)	0	1 (3.4)	0	0
投与中止に至った有害事象例数	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
浮動性めまい	9 (22.5)	4 (10.0)	2 (6.7)	3 (10.3)	0	0
呼吸困難	5 (12.5)	2 (5.0)	2 (6.7)	1 (3.4)	0	0
咳嗽	4 (10.0)	4 (10.0)	1 (3.3)	0	0	0
感覚鈍麻	4 (10.0)	3 (7.5)	1 (3.3)	0	0	0
発熱	4 (10.0)	4 (10.0)	0	0	0	0
便秘	3 (7.5)	3 (7.5)	0	0	0	0
頭痛	3 (7.5)	3 (7.5)	0	0	0	0
低カリウム血症	3 (7.5)	3 (7.5)	0	0	0	0
腹部膨満	2 (5.0)	2 (5.0)	0	0	0	0
消化不良	2 (5.0)	2 (5.0)	0	0	0	0
斑状出血	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	2 (5.0)	2 (5.0)	0	0	0	0
悪心	2 (5.0)	2 (5.0)	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0
湿性咳嗽	2 (5.0)	2 (5.0)	0	0	0	0
上気道感染	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0
出血	2 (5.0)	2 (5.0)	0	0	0	0
ざ瘡	1 (2.5)	0	1 (3.3)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
狭心症	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0

表 13　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

		クロピドグレル				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**40 例**	**40 例**	**30 例**	**29 例**	**7 例**	**0 例**
足関節部骨折	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
動静脈瘻	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
関節痛	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
背部痛	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
胆石症	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (2.5)	0	1 (3.3)	0	0	0
おくび	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
疲労	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
毛包炎	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
痛風	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
帯状疱疹	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
しゃっくり	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
高血圧	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
高尿酸血症	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
間欠性跛行	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
脂肪腫	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
記憶障害	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
頚部痛	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0

表 13　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人以外のアジア人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

		クロピドグレル				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	40 例	40 例	30 例	29 例	7 例	0 例
食道炎	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
錯感覚	1 (2.5)	0	1 (3.3)	0	0	0
骨盤痛	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
歯周病	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
歯周炎	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
そう痒症	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
性機能不全	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
洞性徐脈	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
睡眠障害	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
甲状腺新生物	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
埋伏歯	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
挫傷	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (2.5)	0	0	0	1 (14.3)	0
全身性そう痒症	1 (2.5)	0	1 (3.3)	0	0	0
尚径部腫瘤	1 (2.5)	0	1 (3.3)	0	0	0
熱傷	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
女性乳癌	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
関節損傷	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
靭帯断裂	1 (2.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J 15.0。　投与群の合計で頻度の高い順に記載している。　例数（%）

2.7.4.7.2.2 PLATO 試験

表 14　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	9235 例	9235 例	7470 例	6762 例	5082 例	3138 例
全有害事象	6714 (72.7)	5932 (64.2%)	2058 (27.6%)	1428 (21.1%)	880 (17.3%)	274 (8.7%)
死亡例数	218 (2.4)	147 (1.6%)	35 (0.5%)	24 (0.4%)	11 (0.2%)	1 (0.0%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	1712 (18.5)	1154 (12.5%)	364 (4.9%)	232 (3.4%)	162 (3.2%)	21 (0.7%)
中止例数	687 (7.4)	495 (5.4%)	101 (1.4%)	58 (0.9%)	36 (0.7%)	0 (0.0%)
呼吸困難	1104 (12.0)	852 (9.2%)	166 (2.2%)	85 (1.3%)	46 (0.9%)	13 (0.4%)
頭痛	600 (6.5)	518 (5.6%)	43 (0.6%)	33 (0.5%)	15 (0.3%)	6 (0.2%)
鼻出血	558 (6.0)	415 (4.5%)	102 (1.4%)	60 (0.9%)	45 (0.9%)	5 (0.2%)
咳嗽	452 (4.9)	335 (3.6%)	68 (0.9%)	39 (0.6%)	21 (0.4%)	2 (0.1%)
浮動性めまい	418 (4.5)	310 (3.4%)	58 (0.8%)	39 (0.6%)	30 (0.6%)	6 (0.2%)
悪心	397 (4.3)	344 (3.7%)	33 (0.4%)	13 (0.2%)	15 (0.3%)	4 (0.1%)
心房細動	390 (4.2)	319 (3.5%)	34 (0.5%)	19 (0.3%)	23 (0.5%)	7 (0.2%)
挫傷	357 (3.9)	220 (2.4%)	76 (1.0%)	56 (0.8%)	20 (0.4%)	7 (0.2%)
高血圧	353 (3.8)	236 (2.6%)	59 (0.8%)	37 (0.5%)	32 (0.6%)	8 (0.3%)
非心臓性胸痛	344 (3.7)	224 (2.4%)	68 (0.9%)	40 (0.6%)	30 (0.6%)	7 (0.2%)
下痢	342 (3.7)	257 (2.8%)	36 (0.5%)	29 (0.4%)	28 (0.6%)	3 (0.1%)
背部痛	329 (3.6)	233 (2.5%)	41 (0.5%)	40 (0.6%)	18 (0.4%)	5 (0.2%)
低血圧	300 (3.2)	264 (2.9%)	17 (0.2%)	15 (0.2%)	3 (0.1%)	3 (0.1%)
疲労	295 (3.2)	202 (2.2%)	53 (0.7%)	31 (0.5%)	14 (0.3%)	3 (0.1%)
胸痛	288 (3.1)	182 (2.0%)	51 (0.7%)	37 (0.5%)	22 (0.4%)	10 (0.3%)
徐脈	269 (2.9)	225 (2.4%)	23 (0.3%)	13 (0.2%)	10 (0.2%)	6 (0.2%)
発熱	266 (2.9)	235 (2.5%)	14 (0.2%)	6 (0.1%)	11 (0.2%)	2 (0.1%)
嘔吐	234 (2.5)	203 (2.2%)	20 (0.3%)	11 (0.2%)	8 (0.2%)	1 (0.0%)

表 14　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		本剤				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	9235 例	9235 例	7470 例	6762 例	5082 例	3138 例
心不全	214 (2.3)	161 (1.7%)	35 (0.5%)	18 (0.3%)	12 (0.2%)	4 (0.1%)
末梢性浮腫	211 (2.3)	114 (1.2%)	37 (0.5%)	26 (0.4%)	32 (0.6%)	9 (0.3%)
血腫	203 (2.2)	141 (1.5%)	46 (0.6%)	17 (0.3%)	9 (0.2%)	1 (0.0%)
便秘	202 (2.2)	174 (1.9%)	20 (0.3%)	7 (0.1%)	3 (0.1%)	0 (0.0%)
不安	200 (2.2)	151 (1.6%)	33 (0.4%)	15 (0.2%)	4 (0.1%)	0 (0.0%)
四肢痛	196 (2.1)	129 (1.4%)	42 (0.6%)	20 (0.3%)	10 (0.2%)	4 (0.1%)
処置後出血	192 (2.1)	159 (1.7%)	22 (0.3%)	7 (0.1%)	3 (0.1%)	1 (0.0%)
消化不良	185 (2.0)	133 (1.4%)	27 (0.4%)	18 (0.3%)	8 (0.2%)	4 (0.1%)
尿路感染	184 (2.0)	139 (1.5%)	31 (0.4%)	12 (0.2%)	8 (0.2%)	2 (0.1%)
心室性頻脈	184 (2.0)	174 (1.9%)	9 (0.1%)	3 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)
無力症	181 (2.0)	138 (1.5%)	23 (0.3%)	14 (0.2%)	7 (0.1%)	3 (0.1%)

事象名：MedDRA/J 11.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 15　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

		クロピドグレル				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**9186 例**	**9186 例**	**7547 例**	**6915 例**	**5159 例**	**3184 例**
全有害事象	6398 (69.6)	5583 (60.8%)	1877 (24.9%)	1374 (19.9%)	826 (16.0%)	250 (7.9%)
死亡例数	285 (3.1)	200 (2.2%)	30 (0.4%)	29 (0.4%)	24 (0.5%)	2 (0.1%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	1685 (18.3)	1122 (12.2%)	357 (4.7%)	263 (3.8%)	140 (2.7%)	19 (0.6%)
中止例数	500 (5.4)	349 (3.8%)	73 (1.0%)	52 (0.8%)	22 (0.4%)	7 (0.2%)
呼吸困難	598 (6.5)	417 (4.5%)	104 (1.4%)	68 (1.0%)	26 (0.5%)	9 (0.3%)
頭痛	535 (5.8)	466 (5.1%)	38 (0.5%)	23 (0.3%)	21 (0.4%)	6 (0.2%)
咳嗽	427 (4.6)	326 (3.5%)	70 (0.9%)	25 (0.4%)	15 (0.3%)	4 (0.1%)
心房細動	418 (4.6)	345 (3.8%)	39 (0.5%)	30 (0.4%)	16 (0.3%)	5 (0.2%)
高血圧	363 (4.0)	222 (2.4%)	61 (0.8%)	63 (0.9%)	24 (0.5%)	14 (0.4%)
浮動性めまい	355 (3.9)	251 (2.7%)	66 (0.9%)	30 (0.4%)	19 (0.4%)	6 (0.2%)
悪心	346 (3.8)	289 (3.1%)	29 (0.4%)	22 (0.3%)	7 (0.1%)	1 (0.0%)
胸痛	323 (3.5)	212 (2.3%)	56 (0.7%)	43 (0.6%)	26 (0.5%)	6 (0.2%)
鼻出血	308 (3.4)	208 (2.3%)	58 (0.8%)	39 (0.6%)	36 (0.7%)	5 (0.2%)
低血圧	306 (3.3)	277 (3.0%)	16 (0.2%)	10 (0.1%)	8 (0.2%)	0 (0.0%)
非心臓性胸痛	306 (3.3)	179 (1.9%)	55 (0.7%)	56 (0.8%)	30 (0.6%)	6 (0.2%)
下痢	304 (3.3)	243 (2.6%)	29 (0.4%)	22 (0.3%)	13 (0.3%)	4 (0.1%)
背部痛	301 (3.3)	220 (2.4%)	37 (0.5%)	31 (0.4%)	21 (0.4%)	6 (0.2%)
疲労	296 (3.2)	203 (2.2%)	44 (0.6%)	32 (0.5%)	22 (0.4%)	5 (0.2%)
徐脈	270 (2.9)	230 (2.5%)	20 (0.3%)	13 (0.2%)	12 (0.2%)	2 (0.1%)
発熱	261 (2.8)	236 (2.6%)	12 (0.2%)	7 (0.1%)	7 (0.1%)	2 (0.1%)
便秘	237 (2.6)	202 (2.2%)	22 (0.3%)	8 (0.1%)	7 (0.1%)	1 (0.0%)
心不全	236 (2.6)	170 (1.9%)	38 (0.5%)	22 (0.3%)	19 (0.4%)	2 (0.1%)
末梢性浮腫	228 (2.5)	120 (1.3%)	51 (0.7%)	43 (0.6%)	20 (0.4%)	8 (0.3%)
嘔吐	215 (2.3)	184 (2.0%)	16 (0.2%)	12 (0.2%)	4 (0.1%)	1 (0.0%)

表 15　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

		クロピドグレル				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	9186 例	9186 例	7547 例	6915 例	5159 例	3184 例
四肢痛	211 (2.3)	126 (1.4%)	36 (0.5%)	34 (0.5%)	18 (0.3%)	4 (0.1%)
心室性頻脈	193 (2.1)	187 (2.0%)	6 (0.1%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)
無力症	191 (2.1)	139 (1.5%)	28 (0.4%)	21 (0.3%)	9 (0.2%)	3 (0.1%)
挫傷	187 (2.0)	112 (1.2%)	46 (0.6%)	16 (0.2%)	9 (0.2%)	7 (0.2%)
上腹部痛	184 (2.0)	138 (1.5%)	18 (0.2%)	16 (0.2%)	10 (0.2%)	5 (0.2%)
不眠症	181 (2.0)	143 (1.6%)	19 (0.3%)	13 (0.2%)	5 (0.1%)	3 (0.1%)
処置後出血	180 (2.0)	144 (1.6%)	25 (0.3%)	9 (0.1%)	3 (0.1%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J 11.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

2.7.4.7.2.3 PEGASUS 試験

表 16　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		チカグレロル 90 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**299 例**	**299 例**	**270 例**	**260 例**	**250 例**	**244 例**
全有害事象	262 (87.6%)	139 (46.5%)	103 (38.1%)	102 (39.2%)	89 (35.6%)	169 (69.3%)
死亡例数	4 (1.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	47 (15.7%)	12 (4.0%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	6 (2.4%)	21 (8.6%)
中止例数	22 (7.4%)	12 (4.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
鼻咽頭炎	86 (28.8%)	12 (4.0%)	24 (8.9%)	9 (3.5%)	17 (6.8%)	55 (22.5%)
挫傷	46 (15.4%)	11 (3.7%)	9 (3.3%)	8 (3.1%)	7 (2.8%)	17 (7.0%)
内出血発生の増加傾向	39 (13.0%)	21 (7.0%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	11 (4.5%)
鼻出血	37 (12.4%)	16 (5.4%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	14 (5.7%)
背部痛	22 (7.4%)	5 (1.7%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	10 (4.1%)
糖尿病	18 (6.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	11 (4.5%)
高尿酸血症	17 (5.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
便秘	16 (5.4%)	2 (0.7%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	6 (2.5%)
下痢	15 (5.0%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)
白内障	14 (4.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	9 (3.7%)
湿疹	14 (4.7%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)
関節痛	11 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	8 (3.3%)
齲歯	11 (3.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	5 (2.0%)
高血圧	10 (3.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)
浮動性めまい	9 (3.0%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)
胃炎	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	5 (2.0%)
呼吸困難	8 (2.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 16　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		チカグレロル 90 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	299 例	299 例	270 例	260 例	250 例	244 例
顔面損傷	8 (2.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
帯状疱疹	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	5 (2.0%)
インフルエンザ	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
不眠症	8 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
大腸ポリープ	8 (2.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
筋肉痛	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
喘息	7 (2.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)
斑状出血	7 (2.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
痔核	7 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
非心臓性胸痛	7 (2.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)
四肢痛	7 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	5 (2.0%)
上腹部痛	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
気管支炎	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
咳嗽	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)
鉄欠乏性貧血	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
靭帯捻挫	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
悪心	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
変形性関節症	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
外傷性出血	6 (2.0%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 17　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**299 例**	**299 例**	**282 例**	**271 例**	**265 例**	**257 例**
全有害事象	274 (91.6%)	145 (48.5%)	111 (39.4%)	111 (41.0%)	113 (42.6%)	201 (78.2%)
死亡例数	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	69 (23.1%)	13 (4.3%)	6 (2.1%)	9 (3.3%)	11 (4.2%)	40 (15.6%)
中止例数	26 (8.7%)	9 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	10 (3.9%)
鼻咽頭炎	99 (33.1%)	26 (8.7%)	15 (5.3%)	14 (5.2%)	12 (4.5%)	62 (24.1%)
内出血発生の増加傾向	50 (16.7%)	24 (8.0%)	9 (3.2%)	7 (2.6%)	10 (3.8%)	12 (4.7%)
挫傷	43 (14.4%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	10 (3.7%)	9 (3.4%)	22 (8.6%)
鼻出血	31 (10.4%)	14 (4.7%)	9 (3.2%)	4 (1.5%)	5 (1.9%)	11 (4.3%)
背部痛	26 (8.7%)	0 (0.0%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	17 (6.6%)
下痢	20 (6.7%)	4 (1.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	9 (3.5%)
関節痛	19 (6.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)
高血圧	19 (6.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	10 (3.9%)
湿疹	17 (5.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	11 (4.3%)
糖尿病	16 (5.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	12 (4.7%)
白内障	14 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	12 (4.7%)
浮動性めまい	13 (4.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	6 (2.3%)
胃腸炎	13 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	8 (3.1%)
裂傷	13 (4.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	6 (2.3%)
咳嗽	12 (4.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)
筋骨格痛	12 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)
歯周炎	12 (4.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	8 (3.1%)
便秘	11 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)
呼吸困難	11 (3.7%)	9 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
非心臓性胸痛	11 (3.7%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	6 (2.3%)

表 17　　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**299 例**	**299 例**	**282 例**	**271 例**	**265 例**	**257 例**
心房細動	10 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	7 (2.7%)
結膜出血	10 (3.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
靭帯捻挫	10 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	7 (2.7%)
変形性関節症	10 (3.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
頭痛	9 (3.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)
大腸ポリープ	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	6 (2.3%)
喀血	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
高尿酸血症	8 (2.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)
感覚鈍麻	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
悪心	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)
そう痒症	8 (2.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
良性前立腺肥大症	7 (2.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
気管支炎	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
胸部不快感	7 (2.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)
不眠症	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
腰部脊柱管狭窄症	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
筋肉痛	7 (2.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
関節周囲炎	7 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)
鼻炎	7 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
変形性脊椎症	7 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)
外傷性血腫	7 (2.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)
外傷性出血	7 (2.3%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
回転性めまい	7 (2.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)
腹部不快感	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
接触性皮膚炎	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)

表 17　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**299 例**	**299 例**	**282 例**	**271 例**	**265 例**	**257 例**
胃炎	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
血便排泄	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)
血尿	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
痔核	6 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
帯状疱疹	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
四肢痛	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
季節性アレルギー	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
嘔吐	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)

事象名：MedDRA/J 17.1　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 18　　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）プラセボ群

		プラセボ				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	297 例	297 例	286 例	280 例	272 例	270 例
全有害事象	256 (86.2%)	88 (29.6%)	86 (30.1%)	94 (33.6%)	85 (31.3%)	190 (70.4%)
死亡例数	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	51 (17.2%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	9 (3.2%)	6 (2.2%)	31 (11.5%)
中止例数	21 (7.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	9 (3.3%)
鼻咽頭炎	88 (29.6%)	19 (6.4%)	12 (4.2%)	16 (5.7%)	18 (6.6%)	49 (18.1%)
背部痛	23 (7.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	7 (2.6%)	11 (4.1%)
便秘	22 (7.4%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)	3 (1.1%)	10 (3.7%)
糖尿病	17 (5.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)
関節痛	16 (5.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
下痢	15 (5.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	9 (3.3%)
白内障	13 (4.4%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (4.1%)
齲歯	12 (4.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
非心臓性胸痛	12 (4.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
湿疹	11 (3.7%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
鼻出血	11 (3.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
インフルエンザ	11 (3.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
不眠症	11 (3.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
胃腸炎	10 (3.4%)	0 (0.0%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
変形性関節症	10 (3.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
挫傷	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
浮動性めまい	9 (3.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)
皮脂欠乏性湿疹	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	7 (2.6%)
関節周囲炎	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
発疹	9 (3.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
心房細動	8 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)

表 18　　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）プラセボ群

		プラセボ				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	297 例	297 例	286 例	280 例	272 例	270 例
咳嗽	8 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (3.0%)
胃炎	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
高血圧	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	5 (1.9%)
回転性めまい	8 (2.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
帯状疱疹	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
感覚鈍麻	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
筋肉痛	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
そう痒症	7 (2.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
上腹部痛	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
良性前立腺肥大症	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
気管支炎	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
接触性皮膚炎	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
頭痛	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 19　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		チカグレロル 90 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**6988 例**	**6988 例**	**6041 例**	**5615 例**	**5365 例**	**5197 例**
全有害事象	5327 (76.2%)	2807 (40.2%)	1613 (26.7%)	1441 (25.7%)	1260 (23.5%)	2994 (57.6%)
死亡例数	161 (2.3%)	16 (0.2%)	13 (0.2%)	20 (0.4%)	12 (0.2%)	100 (1.9%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	1418 (20.3%)	259 (3.7%)	212 (3.5%)	190 (3.4%)	184 (3.4%)	813 (15.6%)
中止例数	1306 (18.7%)	741 (10.6%)	161 (2.7%)	94 (1.7%)	68 (1.3%)	251 (4.8%)
呼吸困難	1087 (15.6%)	810 (11.6%)	128 (2.1%)	78 (1.4%)	51 (1.0%)	137 (2.6%)
鼻出血	511 (7.3%)	201 (2.9%)	81 (1.3%)	84 (1.5%)	66 (1.2%)	163 (3.1%)
内出血発生の増加傾向	460 (6.6%)	280 (4.0%)	72 (1.2%)	50 (0.9%)	22 (0.4%)	105 (2.0%)
挫傷	376 (5.4%)	165 (2.4%)	68 (1.1%)	42 (0.7%)	28 (0.5%)	109 (2.1%)
鼻咽頭炎	340 (4.9%)	42 (0.6%)	60 (1.0%)	38 (0.7%)	58 (1.1%)	201 (3.9%)
非心臓性胸痛	316 (4.5%)	62 (0.9%)	38 (0.6%)	47 (0.8%)	38 (0.7%)	153 (2.9%)
浮動性めまい	304 (4.4%)	112 (1.6%)	47 (0.8%)	33 (0.6%)	32 (0.6%)	102 (2.0%)
特発性血腫	269 (3.8%)	140 (2.0%)	44 (0.7%)	40 (0.7%)	32 (0.6%)	77 (1.5%)
高血圧	240 (3.4%)	32 (0.5%)	45 (0.7%)	36 (0.6%)	28 (0.5%)	115 (2.2%)
気管支炎	217 (3.1%)	36 (0.5%)	30 (0.5%)	23 (0.4%)	36 (0.7%)	119 (2.3%)
下痢	210 (3.0%)	87 (1.2%)	27 (0.4%)	18 (0.3%)	20 (0.4%)	72 (1.4%)
背部痛	195 (2.8%)	28 (0.4%)	33 (0.5%)	19 (0.3%)	16 (0.3%)	104 (2.0%)
外傷性血腫	193 (2.8%)	55 (0.8%)	35 (0.6%)	35 (0.6%)	27 (0.5%)	73 (1.4%)
頭痛	192 (2.7%)	88 (1.3%)	17 (0.3%)	14 (0.2%)	17 (0.3%)	62 (1.2%)
疲労	190 (2.7%)	75 (1.1%)	31 (0.5%)	19 (0.3%)	16 (0.3%)	54 (1.0%)
狭心症	187 (2.7%)	27 (0.4%)	27 (0.4%)	30 (0.5%)	26 (0.5%)	93 (1.8%)
尿路感染	173 (2.5%)	31 (0.4%)	22 (0.4%)	18 (0.3%)	21 (0.4%)	99 (1.9%)
関節痛	169 (2.4%)	20 (0.3%)	21 (0.3%)	15 (0.3%)	18 (0.3%)	106 (2.0%)
心房細動	163 (2.3%)	25 (0.4%)	22 (0.4%)	14 (0.2%)	22 (0.4%)	94 (1.8%)
斑状出血	146 (2.1%)	65 (0.9%)	30 (0.5%)	25 (0.4%)	14 (0.3%)	36 (0.7%)

表 19　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		チカグレロル 90 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**6988 例**	**6988 例**	**6041 例**	**5615 例**	**5365 例**	**5197 例**
四肢痛	144 (2.1%)	27 (0.4%)	18 (0.3%)	24 (0.4%)	16 (0.3%)	63 (1.2%)
咳嗽	140 (2.0%)	31 (0.4%)	17 (0.3%)	18 (0.3%)	9 (0.2%)	72 (1.4%)

事象名：MedDRA/J 17.1　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 20　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**6958 例**	**6958 例**	**6253 例**	**5856 例**	**5609 例**	**5476 例**
全有害事象	5268 (75.7%)	2469 (35.5%)	1612 (25.8%)	1509 (25.8%)	1278 (22.8%)	3183 (58.1%)
死亡例数	149 (2.1%)	14 (0.2%)	18 (0.3%)	18 (0.3%)	12 (0.2%)	87 (1.6%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	1394 (20.0%)	215 (3.1%)	206 (3.3%)	204 (3.5%)	169 (3.0%)	832 (15.2%)
中止例数	1117 (16.1%)	547 (7.9%)	139 (2.2%)	91 (1.6%)	64 (1.1%)	284 (5.2%)
呼吸困難	865 (12.4%)	554 (8.0%)	107 (1.7%)	71 (1.2%)	49 (0.9%)	163 (3.0%)
鼻出血	422 (6.1%)	129 (1.9%)	82 (1.3%)	70 (1.2%)	42 (0.7%)	181 (3.3%)
内出血発生の増加傾向	419 (6.0%)	221 (3.2%)	81 (1.3%)	43 (0.7%)	38 (0.7%)	93 (1.7%)
挫傷	349 (5.0%)	123 (1.8%)	67 (1.1%)	55 (0.9%)	30 (0.5%)	121 (2.2%)
鼻咽頭炎	347 (5.0%)	56 (0.8%)	43 (0.7%)	54 (0.9%)	42 (0.7%)	205 (3.7%)
非心臓性胸痛	341 (4.9%)	60 (0.9%)	59 (0.9%)	60 (1.0%)	46 (0.8%)	158 (2.9%)
浮動性めまい	290 (4.2%)	96 (1.4%)	40 (0.6%)	38 (0.6%)	26 (0.5%)	106 (1.9%)
高血圧	282 (4.1%)	45 (0.6%)	51 (0.8%)	38 (0.6%)	27 (0.5%)	145 (2.6%)
下痢	228 (3.3%)	85 (1.2%)	33 (0.5%)	28 (0.5%)	17 (0.3%)	75 (1.4%)
背部痛	226 (3.2%)	29 (0.4%)	22 (0.4%)	25 (0.4%)	29 (0.5%)	134 (2.4%)
特発性血腫	218 (3.1%)	98 (1.4%)	42 (0.7%)	34 (0.6%)	25 (0.4%)	66 (1.2%)
関節痛	205 (2.9%)	24 (0.3%)	24 (0.4%)	30 (0.5%)	35 (0.6%)	104 (1.9%)
疲労	205 (2.9%)	64 (0.9%)	32 (0.5%)	31 (0.5%)	19 (0.3%)	66 (1.2%)
心房細動	198 (2.8%)	21 (0.3%)	24 (0.4%)	23 (0.4%)	21 (0.4%)	123 (2.2%)
咳嗽	194 (2.8%)	40 (0.6%)	32 (0.5%)	37 (0.6%)	24 (0.4%)	76 (1.4%)
気管支炎	187 (2.7%)	24 (0.3%)	13 (0.2%)	22 (0.4%)	20 (0.4%)	122 (2.2%)
頭痛	175 (2.5%)	66 (0.9%)	27 (0.4%)	12 (0.2%)	18 (0.3%)	57 (1.0%)
狭心症	170 (2.4%)	28 (0.4%)	24 (0.4%)	23 (0.4%)	25 (0.4%)	85 (1.6%)
外傷性血腫	160 (2.3%)	51 (0.7%)	33 (0.5%)	23 (0.4%)	17 (0.3%)	63 (1.2%)
血尿	150 (2.2%)	26 (0.4%)	17 (0.3%)	18 (0.3%)	21 (0.4%)	77 (1.4%)

表 20　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**6958 例**	**6958 例**	**6253 例**	**5856 例**	**5609 例**	**5476 例**
悪心	149 (2.1%)	73 (1.0%)	22 (0.4%)	10 (0.2%)	11 (0.2%)	44 (0.8%)
四肢痛	146 (2.1%)	28 (0.4%)	22 (0.4%)	20 (0.3%)	17 (0.3%)	70 (1.3%)
尿路感染	146 (2.1%)	22 (0.3%)	21 (0.3%)	19 (0.3%)	25 (0.4%)	75 (1.4%)

事象名：MedDRA/J 17.1　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 21　　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）プラセボ群

		プラセボ				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	6996 例	6996 例	6606 例	6306 例	6119 例	5990 例
全有害事象	4837 (69.1%)	1626 (23.2%)	1389 (21.0%)	1335 (21.2%)	1229 (20.1%)	3324 (55.5%)
死亡例数	203 (2.9%)	20 (0.3%)	17 (0.3%)	16 (0.3%)	19 (0.3%)	131 (2.2%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	1375 (19.7%)	182 (2.6%)	214 (3.2%)	189 (3.0%)	167 (2.7%)	855 (14.3%)
中止例数	596 (8.5%)	212 (3.0%)	86 (1.3%)	44 (0.7%)	39 (0.6%)	218 (3.6%)
非心臓性胸痛	374 (5.3%)	57 (0.8%)	70 (1.1%)	52 (0.8%)	40 (0.7%)	194 (3.2%)
鼻咽頭炎	349 (5.0%)	46 (0.7%)	49 (0.7%)	56 (0.9%)	48 (0.8%)	206 (3.4%)
呼吸困難	309 (4.4%)	110 (1.6%)	34 (0.5%)	42 (0.7%)	29 (0.5%)	118 (2.0%)
高血圧	290 (4.1%)	29 (0.4%)	37 (0.6%)	37 (0.6%)	33 (0.5%)	169 (2.8%)
浮動性めまい	261 (3.7%)	78 (1.1%)	40 (0.6%)	37 (0.6%)	20 (0.3%)	100 (1.7%)
背部痛	226 (3.2%)	26 (0.4%)	31 (0.5%)	24 (0.4%)	29 (0.5%)	121 (2.0%)
狭心症	215 (3.1%)	27 (0.4%)	26 (0.4%)	41 (0.7%)	28 (0.5%)	105 (1.8%)
疲労	207 (3.0%)	53 (0.8%)	25 (0.4%)	33 (0.5%)	23 (0.4%)	82 (1.4%)
関節痛	204 (2.9%)	27 (0.4%)	27 (0.4%)	26 (0.4%)	22 (0.4%)	114 (1.9%)
頭痛	182 (2.6%)	51 (0.7%)	32 (0.5%)	22 (0.3%)	17 (0.3%)	71 (1.2%)
気管支炎	180 (2.6%)	19 (0.3%)	25 (0.4%)	18 (0.3%)	24 (0.4%)	105 (1.8%)
心房細動	178 (2.5%)	14 (0.2%)	21 (0.3%)	16 (0.3%)	13 (0.2%)	120 (2.0%)
咳嗽	177 (2.5%)	39 (0.6%)	24 (0.4%)	22 (0.3%)	16 (0.3%)	82 (1.4%)
四肢痛	176 (2.5%)	33 (0.5%)	24 (0.4%)	18 (0.3%)	22 (0.4%)	84 (1.4%)
下痢	173 (2.5%)	47 (0.7%)	19 (0.3%)	16 (0.3%)	20 (0.3%)	79 (1.3%)
末梢性浮腫	173 (2.5%)	32 (0.5%)	21 (0.3%)	34 (0.5%)	12 (0.2%)	84 (1.4%)
筋肉痛	159 (2.3%)	30 (0.4%)	23 (0.3%)	18 (0.3%)	24 (0.4%)	71 (1.2%)
鼻出血	156 (2.2%)	33 (0.5%)	21 (0.3%)	34 (0.5%)	17 (0.3%)	66 (1.1%)
インフルエンザ	150 (2.1%)	18 (0.3%)	20 (0.3%)	19 (0.3%)	23 (0.4%)	74 (1.2%)
変形性関節症	149 (2.1%)	13 (0.2%)	17 (0.3%)	16 (0.3%)	22 (0.4%)	87 (1.5%)
糖尿病	140 (2.0%)	20 (0.3%)	9 (0.1%)	18 (0.3%)	19 (0.3%)	78 (1.3%)

表 21　　投与期間中に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）プラセボ群

		プラセボ				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	6996 例	6996 例	6606 例	6306 例	6119 例	5990 例

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 22　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		チカグレロル 90 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**299 例**	**299 例**	**270 例**	**260 例**	**250 例**	**244 例**
有害事象	264 (88.3%)	139 (46.5%)	109 (40.4%)	105 (40.4%)	94 (37.6%)	189 (77.5%)
死亡例数	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	56 (18.7%)	12 (4.0%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	6 (2.4%)	35 (14.3%)
中止例数	23 (7.7%)	12 (4.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	5 (2.0%)
鼻咽頭炎	93 (31.1%)	12 (4.0%)	25 (9.3%)	9 (3.5%)	19 (7.6%)	63 (25.8%)
挫傷	46 (15.4%)	11 (3.7%)	9 (3.3%)	8 (3.1%)	7 (2.8%)	17 (7.0%)
内出血発生の増加傾向	40 (13.4%)	21 (7.0%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	12 (4.9%)
鼻出血	38 (12.7%)	16 (5.4%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	15 (6.1%)
背部痛	25 (8.4%)	5 (1.7%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	13 (5.3%)
便秘	20 (6.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	9 (3.7%)
糖尿病	19 (6.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	13 (5.3%)
高尿酸血症	18 (6.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	6 (2.5%)
下痢	17 (5.7%)	3 (1.0%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)
白内障	16 (5.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	11 (4.5%)
湿疹	15 (5.0%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (2.9%)
高血圧	13 (4.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	6 (2.5%)
齲歯	12 (4.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	6 (2.5%)
関節痛	11 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	8 (3.3%)
不眠症	11 (3.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	10 (3.3%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)
胃炎	10 (3.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	6 (2.5%)
インフルエンザ	10 (3.3%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
呼吸困難	9 (3.0%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
大腸ポリープ	9 (3.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)

表 22　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		チカグレロル 90 mg				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	299 例	299 例	270 例	260 例	250 例	244 例
筋肉痛	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)
顔面損傷	8 (2.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
帯状疱疹	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	5 (2.0%)
非心臓性胸痛	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
四肢痛	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	5 (2.0%)
喘息	7 (2.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)
斑状出血	7 (2.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
痔核	7 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
上腹部痛	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
心房細動	6 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
気管支炎	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
咳嗽	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)
皮膚乾燥	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
擦過傷	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)
鉄欠乏性貧血	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
靭帯捻挫	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
悪心	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
変形性関節症	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
歯周炎	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
肺炎	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
外傷性出血	6 (2.0%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 23　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**299 例**	**299 例**	**282 例**	**271 例**	**265 例**	**257 例**
全有害事象	275 (92.0%)	145 (48.5%)	113 (40.1%)	115 (42.4%)	119 (44.9%)	216 (84.0%)
死亡例数	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	77 (25.8%)	14 (4.7%)	6 (2.1%)	11 (4.1%)	14 (5.3%)	50 (19.5%)
中止例数	28 (9.4%)	9 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	12 (4.7%)
鼻咽頭炎	103 (34.4%)	28 (9.4%)	15 (5.3%)	15 (5.5%)	12 (4.5%)	66 (25.7%)
内出血発生の増加傾向	50 (16.7%)	24 (8.0%)	9 (3.2%)	7 (2.6%)	10 (3.8%)	12 (4.7%)
挫傷	43 (14.4%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	10 (3.7%)	9 (3.4%)	22 (8.6%)
鼻出血	31 (10.4%)	14 (4.7%)	9 (3.2%)	4 (1.5%)	5 (1.9%)	11 (4.3%)
背部痛	26 (8.7%)	0 (0.0%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	17 (6.6%)
関節痛	20 (6.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	8 (3.1%)
下痢	20 (6.7%)	4 (1.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	9 (3.5%)
糖尿病	19 (6.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	15 (5.8%)
高血圧	19 (6.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	10 (3.9%)
湿疹	17 (5.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	11 (4.3%)
裂傷	16 (5.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	9 (3.5%)
白内障	15 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	13 (5.1%)
便秘	15 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	7 (2.7%)
胃腸炎	14 (4.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	8 (3.1%)
浮動性めまい	13 (4.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	6 (2.3%)
咳嗽	12 (4.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)
筋骨格痛	12 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)
歯周炎	12 (4.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	8 (3.1%)
心房細動	11 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	9 (3.5%)
呼吸困難	11 (3.7%)	9 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 23　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	299 例	299 例	282 例	271 例	265 例	257 例
不眠症	11 (3.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)
非心臓性胸痛	11 (3.7%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	6 (2.3%)
変形性関節症	11 (3.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)	0 (0.0%)	5 (1.9%)
結膜出血	10 (3.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
感覚鈍麻	10 (3.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)
大腸ポリープ	10 (3.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)
靭帯捻挫	10 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	7 (2.7%)
気管支炎	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
頭痛	9 (3.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)
腰部脊柱管狭窄症	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	6 (2.3%)
変形性脊椎症	9 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	5 (1.9%)
喀血	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
高尿酸血症	8 (2.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)
悪心	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)
関節周囲炎	8 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)
そう痒症	8 (2.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
鼻炎	8 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
外傷性血腫	8 (2.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
回転性めまい	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
良性前立腺肥大症	7 (2.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
胸部不快感	7 (2.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)
胃炎	7 (2.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
血便排泄	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)
血尿	7 (2.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
痔核	7 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)

表 23　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	299 例	299 例	282 例	271 例	265 例	257 例
筋肉痛	7 (2.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
外傷性出血	7 (2.3%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
腹部不快感	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
貧血	6 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
接触性皮膚炎	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
擦過傷	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
転倒	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)
脂肪肝	6 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.9%)
帯状疱疹	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
四肢痛	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
咽頭炎	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
季節性アレルギー	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
上気道の炎症	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)
尿路感染	6 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
嘔吐	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 24　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）プラセボ群

		プラセボ				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	297 例	297 例	286 例	280 例	272 例	270 例
全有害事象	262 (88.2%)	89 (30.0%)	88 (30.8%)	97 (34.6%)	89 (32.7%)	206 (76.3%)
死亡例数	4 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	60 (20.2%)	9 (3.0%)	5 (1.7%)	10 (3.6%)	8 (2.9%)	39 (14.4%)
中止例数	21 (7.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	9 (3.3%)
鼻咽頭炎	93 (31.3%)	19 (6.4%)	12 (4.2%)	17 (6.1%)	18 (6.6%)	54 (20.0%)
背部痛	27 (9.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	8 (2.9%)	13 (4.8%)
便秘	24 (8.1%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	11 (4.1%)
下痢	18 (6.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	11 (4.1%)
糖尿病	17 (5.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)
関節痛	16 (5.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
白内障	16 (5.4%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	13 (4.8%)
不眠症	14 (4.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	8 (3.0%)
齲歯	12 (4.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
湿疹	12 (4.0%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
非心臓性胸痛	12 (4.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
鼻出血	11 (3.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
胃腸炎	11 (3.7%)	0 (0.0%)	6 (2.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
インフルエンザ	11 (3.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
変形性関節症	11 (3.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	6 (2.2%)
胃炎	10 (3.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
発疹	10 (3.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
良性前立腺肥大症	9 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	6 (2.2%)
挫傷	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
浮動性めまい	9 (3.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)
皮脂欠乏性湿疹	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	7 (2.6%)

表 24　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：日本人安全性解析対象集団）プラセボ群

		プラセボ				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	297 例	297 例	286 例	280 例	272 例	270 例
高血圧	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
関節周囲炎	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
心房細動	8 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
咳嗽	8 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (3.0%)
感覚鈍麻	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
筋肉痛	8 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	5 (1.9%)
回転性めまい	8 (2.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
上腹部痛	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
帯状疱疹	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)
そう痒症	7 (2.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
気管支炎	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
膀胱炎	6 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
接触性皮膚炎	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
擦過傷	6 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
血尿	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
頭痛	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
悪心	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
歯周病	6 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)
足部白癬	6 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 25　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		チカグレロル 90 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**6988 例**	**6988 例**	**6041 例**	**5615 例**	**5365 例**	**5197 例**
全有害事象	5448 (78.0%)	2820 (40.4%)	1776 (29.4%)	1621 (28.9%)	1456 (27.1%)	3661 (70.4%)
死亡例数	333 (4.8%)	19 (0.3%)	19 (0.3%)	36 (0.6%)	24 (0.4%)	235 (4.5%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	1771 (25.3%)	284 (4.1%)	269 (4.5%)	258 (4.6%)	251 (4.7%)	1138 (21.9%)
中止例数	1331 (19.0%)	741 (10.6%)	164 (2.7%)	97 (1.7%)	69 (1.3%)	271 (5.2%)
呼吸困難	1115 (16.0%)	812 (11.6%)	130 (2.2%)	82 (1.5%)	57 (1.1%)	170 (3.3%)
鼻出血	519 (7.4%)	201 (2.9%)	82 (1.4%)	87 (1.5%)	67 (1.2%)	172 (3.3%)
内出血発生の増加傾向	465 (6.7%)	280 (4.0%)	72 (1.2%)	51 (0.9%)	22 (0.4%)	111 (2.1%)
挫傷	386 (5.5%)	166 (2.4%)	70 (1.2%)	43 (0.8%)	29 (0.5%)	115 (2.2%)
非心臓性胸痛	386 (5.5%)	65 (0.9%)	47 (0.8%)	55 (1.0%)	44 (0.8%)	202 (3.9%)
鼻咽頭炎	369 (5.3%)	42 (0.6%)	65 (1.1%)	42 (0.7%)	60 (1.1%)	224 (4.3%)
浮動性めまい	328 (4.7%)	114 (1.6%)	51 (0.8%)	38 (0.7%)	35 (0.7%)	116 (2.2%)
高血圧	281 (4.0%)	37 (0.5%)	52 (0.9%)	43 (0.8%)	34 (0.6%)	135 (2.6%)
特発性血腫	275 (3.9%)	142 (2.0%)	44 (0.7%)	40 (0.7%)	33 (0.6%)	80 (1.5%)
気管支炎	245 (3.5%)	39 (0.6%)	37 (0.6%)	25 (0.4%)	38 (0.7%)	136 (2.6%)
下痢	239 (3.4%)	90 (1.3%)	31 (0.5%)	20 (0.4%)	22 (0.4%)	91 (1.8%)
背部痛	233 (3.3%)	31 (0.4%)	37 (0.6%)	22 (0.4%)	20 (0.4%)	128 (2.5%)
尿路感染	232 (3.3%)	35 (0.5%)	28 (0.5%)	24 (0.4%)	31 (0.6%)	135 (2.6%)
狭心症	231 (3.3%)	30 (0.4%)	33 (0.5%)	35 (0.6%)	30 (0.6%)	122 (2.3%)
心房細動	216 (3.1%)	28 (0.4%)	26 (0.4%)	18 (0.3%)	29 (0.5%)	135 (2.6%)
頭痛	211 (3.0%)	89 (1.3%)	23 (0.4%)	15 (0.3%)	20 (0.4%)	73 (1.4%)
疲労	201 (2.9%)	77 (1.1%)	32 (0.5%)	21 (0.4%)	16 (0.3%)	60 (1.2%)
外傷性血腫	200 (2.9%)	55 (0.8%)	37 (0.6%)	35 (0.6%)	28 (0.5%)	79 (1.5%)
関節痛	190 (2.7%)	21 (0.3%)	21 (0.3%)	20 (0.4%)	20 (0.4%)	120 (2.3%)
悪心	165 (2.4%)	77 (1.1%)	26 (0.4%)	13 (0.2%)	19 (0.4%)	42 (0.8%)

表 25　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 90 mg 群

		チカグレロル 90 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**6988 例**	**6988 例**	**6041 例**	**5615 例**	**5365 例**	**5197 例**
四肢痛	159 (2.3%)	28 (0.4%)	20 (0.3%)	25 (0.4%)	17 (0.3%)	73 (1.4%)
肺炎	155 (2.2%)	15 (0.2%)	19 (0.3%)	22 (0.4%)	15 (0.3%)	93 (1.8%)
咳嗽	154 (2.2%)	31 (0.4%)	19 (0.3%)	21 (0.4%)	13 (0.2%)	77 (1.5%)
血尿	150 (2.1%)	32 (0.5%)	14 (0.2%)	16 (0.3%)	13 (0.2%)	88 (1.7%)
斑状出血	147 (2.1%)	65 (0.9%)	32 (0.5%)	25 (0.4%)	14 (0.3%)	36 (0.7%)
変形性関節症	147 (2.1%)	9 (0.1%)	13 (0.2%)	20 (0.4%)	18 (0.3%)	90 (1.7%)
インフルエンザ	145 (2.1%)	22 (0.3%)	19 (0.3%)	24 (0.4%)	25 (0.5%)	66 (1.3%)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 26　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**6958 例**	**6958 例**	**6253 例**	**5856 例**	**5609 例**	**5476 例**
全有害事象	5383 (77.4%)	2482 (35.7%)	1737 (27.8%)	1656 (28.3%)	1427 (25.4%)	3739 (68.3%)
死亡例数	290 (4.2%)	20 (0.3%)	25 (0.4%)	31 (0.5%)	18 (0.3%)	196 (3.6%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	1702 (24.5%)	233 (3.3%)	243 (3.9%)	246 (4.2%)	216 (3.9%)	1131 (20.7%)
中止例数	1137 (16.3%)	548 (7.9%)	141 (2.3%)	93 (1.6%)	67 (1.2%)	296 (5.4%)
呼吸困難	893 (12.8%)	557 (8.0%)	115 (1.8%)	74 (1.3%)	54 (1.0%)	192 (3.5%)
鼻出血	432 (6.2%)	129 (1.9%)	83 (1.3%)	74 (1.3%)	43 (0.8%)	188 (3.4%)
内出血発生の増加傾向	420 (6.0%)	221 (3.2%)	82 (1.3%)	43 (0.7%)	38 (0.7%)	96 (1.8%)
非心臓性胸痛	396 (5.7%)	65 (0.9%)	65 (1.0%)	66 (1.1%)	52 (0.9%)	197 (3.6%)
鼻咽頭炎	364 (5.2%)	59 (0.8%)	43 (0.7%)	56 (1.0%)	43 (0.8%)	220 (4.0%)
挫傷	356 (5.1%)	123 (1.8%)	68 (1.1%)	55 (0.9%)	30 (0.5%)	128 (2.3%)
高血圧	317 (4.6%)	47 (0.7%)	57 (0.9%)	46 (0.8%)	28 (0.5%)	166 (3.0%)
浮動性めまい	314 (4.5%)	97 (1.4%)	42 (0.7%)	42 (0.7%)	28 (0.5%)	123 (2.2%)
背部痛	254 (3.7%)	30 (0.4%)	27 (0.4%)	29 (0.5%)	29 (0.5%)	152 (2.8%)
心房細動	253 (3.6%)	22 (0.3%)	28 (0.4%)	29 (0.5%)	27 (0.5%)	172 (3.1%)
下痢	241 (3.5%)	85 (1.2%)	34 (0.5%)	31 (0.5%)	20 (0.4%)	83 (1.5%)
関節痛	231 (3.3%)	25 (0.4%)	27 (0.4%)	32 (0.5%)	36 (0.6%)	126 (2.3%)
疲労	223 (3.2%)	67 (1.0%)	34 (0.5%)	33 (0.6%)	21 (0.4%)	76 (1.4%)
特発性血腫	222 (3.2%)	98 (1.4%)	42 (0.7%)	34 (0.6%)	25 (0.4%)	70 (1.3%)
咳嗽	210 (3.0%)	40 (0.6%)	37 (0.6%)	39 (0.7%)	27 (0.5%)	84 (1.5%)
気管支炎	209 (3.0%)	27 (0.4%)	15 (0.2%)	26 (0.4%)	23 (0.4%)	136 (2.5%)
狭心症	198 (2.8%)	31 (0.4%)	26 (0.4%)	24 (0.4%)	28 (0.5%)	105 (1.9%)
頭痛	188 (2.7%)	67 (1.0%)	29 (0.5%)	16 (0.3%)	20 (0.4%)	64 (1.2%)
血尿	186 (2.7%)	27 (0.4%)	21 (0.3%)	20 (0.3%)	22 (0.4%)	111 (2.0%)
尿路感染	183 (2.6%)	22 (0.3%)	24 (0.4%)	20 (0.3%)	32 (0.6%)	108 (2.0%)

表 26　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）チカグレロル 60 mg 群

		チカグレロル 60 mg				
発現時期	**合計**	**～3 カ月**	**4 カ月～6 カ月**	**7 カ月～9 カ月**	**10 カ月～12 カ月**	**13 カ月～**
評価例数	**6958 例**	**6958 例**	**6253 例**	**5856 例**	**5609 例**	**5476 例**
外傷性血腫	167 (2.4%)	51 (0.7%)	33 (0.5%)	23 (0.4%)	17 (0.3%)	70 (1.3%)
四肢痛	161 (2.3%)	28 (0.4%)	25 (0.4%)	21 (0.4%)	17 (0.3%)	82 (1.5%)
悪心	158 (2.3%)	73 (1.0%)	23 (0.4%)	12 (0.2%)	11 (0.2%)	50 (0.9%)
糖尿病	155 (2.2%)	16 (0.2%)	15 (0.2%)	15 (0.3%)	16 (0.3%)	97 (1.8%)
変形性関節症	154 (2.2%)	20 (0.3%)	12 (0.2%)	16 (0.3%)	15 (0.3%)	96 (1.8%)
筋肉痛	148 (2.1%)	37 (0.5%)	23 (0.4%)	14 (0.2%)	19 (0.3%)	64 (1.2%)
インフルエンザ	145 (2.1%)	11 (0.2%)	28 (0.4%)	20 (0.3%)	20 (0.4%)	71 (1.3%)
末梢性浮腫	141 (2.0%)	22 (0.3%)	15 (0.2%)	22 (0.4%)	12 (0.2%)	74 (1.4%)

事象名：MedDRA/J 17.1　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

表 27　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）プラセボ群

		プラセボ				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	6996 例	6996 例	6606 例	6306 例	6119 例	5990 例
全有害事象	4993 (71.4%)	1638 (23.4%)	1471 (22.3%)	1419 (22.5%)	1331 (21.8%)	3743 (62.5%)
死亡例数	329 (4.7%)	23 (0.3%)	27 (0.4%)	19 (0.3%)	31 (0.5%)	229 (3.8%)
死亡以外の重篤な有害事象例数	1579 (22.6%)	191 (2.7%)	242 (3.7%)	214 (3.4%)	205 (3.4%)	1069 (17.8%)
中止例数	610 (8.7%)	212 (3.0%)	88 (1.3%)	45 (0.7%)	40 (0.7%)	228 (3.8%)
非心臓性胸痛	416 (5.9%)	60 (0.9%)	77 (1.2%)	57 (0.9%)	45 (0.7%)	223 (3.7%)
鼻咽頭炎	377 (5.4%)	48 (0.7%)	51 (0.8%)	57 (0.9%)	49 (0.8%)	230 (3.8%)
呼吸困難	337 (4.8%)	110 (1.6%)	36 (0.5%)	46 (0.7%)	35 (0.6%)	138 (2.3%)
高血圧	320 (4.6%)	30 (0.4%)	40 (0.6%)	38 (0.6%)	35 (0.6%)	197 (3.3%)
浮動性めまい	275 (3.9%)	81 (1.2%)	42 (0.6%)	38 (0.6%)	22 (0.4%)	110 (1.8%)
背部痛	250 (3.6%)	27 (0.4%)	32 (0.5%)	29 (0.5%)	31 (0.5%)	137 (2.3%)
狭心症	237 (3.4%)	27 (0.4%)	28 (0.4%)	44 (0.7%)	30 (0.5%)	121 (2.0%)
心房細動	234 (3.3%)	15 (0.2%)	27 (0.4%)	20 (0.3%)	19 (0.3%)	164 (2.7%)
疲労	225 (3.2%)	56 (0.8%)	25 (0.4%)	36 (0.6%)	25 (0.4%)	94 (1.6%)
関節痛	216 (3.1%)	28 (0.4%)	27 (0.4%)	27 (0.4%)	24 (0.4%)	122 (2.0%)
下痢	194 (2.8%)	50 (0.7%)	20 (0.3%)	19 (0.3%)	23 (0.4%)	90 (1.5%)
気管支炎	191 (2.7%)	19 (0.3%)	29 (0.4%)	18 (0.3%)	24 (0.4%)	112 (1.9%)
頭痛	191 (2.7%)	52 (0.7%)	32 (0.5%)	22 (0.3%)	18 (0.3%)	81 (1.4%)
咳嗽	190 (2.7%)	40 (0.6%)	25 (0.4%)	24 (0.4%)	17 (0.3%)	90 (1.5%)
末梢性浮腫	189 (2.7%)	33 (0.5%)	24 (0.4%)	36 (0.6%)	12 (0.2%)	97 (1.6%)
四肢痛	184 (2.6%)	33 (0.5%)	24 (0.4%)	19 (0.3%)	22 (0.4%)	93 (1.6%)
筋肉痛	169 (2.4%)	32 (0.5%)	23 (0.3%)	21 (0.3%)	25 (0.4%)	75 (1.3%)
鼻出血	167 (2.4%)	34 (0.5%)	22 (0.3%)	37 (0.6%)	18 (0.3%)	72 (1.2%)
尿路感染	163 (2.3%)	19 (0.3%)	26 (0.4%)	19 (0.3%)	18 (0.3%)	97 (1.6%)
インフルエンザ	160 (2.3%)	18 (0.3%)	20 (0.3%)	19 (0.3%)	23 (0.4%)	84 (1.4%)
変形性関節症	160 (2.3%)	13 (0.2%)	18 (0.3%)	16 (0.3%)	22 (0.4%)	97 (1.6%)

表 27　　試験の全期間に合計で 2.0%以上に認められた有害事象（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）プラセボ群

		プラセボ				
発現時期	合計	～3 カ月	4 カ月～6 カ月	7 カ月～9 カ月	10 カ月～12 カ月	13 カ月～
評価例数	6996 例	6996 例	6606 例	6306 例	6119 例	5990 例
糖尿病	156 (2.2%)	21 (0.3%)	9 (0.1%)	20 (0.3%)	20 (0.3%)	92 (1.5%)
悪心	149 (2.1%)	58 (0.8%)	20 (0.3%)	10 (0.2%)	13 (0.2%)	52 (0.9%)
肺炎	142 (2.0%)	21 (0.3%)	13 (0.2%)	14 (0.2%)	14 (0.2%)	88 (1.5%)
白内障	140 (2.0%)	15 (0.2%)	5 (0.1%)	20 (0.3%)	9 (0.1%)	92 (1.5%)

事象名：MedDRA/J 17.1　　例数（%）
投与群の合計で頻度の高い順に記載している。

2.7.4.7.3　　アジア共同第Ⅲ相試験における内因的要因別の有害事象

2.7.4.7.3.1 有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験）

表 28　　カテゴリー別有害事象の年齢別集計（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 群

患者数	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数（%）	124 (87.9)	104 (90.4)	82 (88.2)	310 (88.8)
軽度	123 (87.2)	102 (88.7)	79 (84.9)	304 (87.1)
中等度	20 (14.2)	22 (19.1)	20 (21.5)	62 (17.8)
重度	11 (7.8)	11 (9.6)	14 (15.1)	36 (10.3)
重篤な有害事象発現例数（%）	34 (24.1)	30 (26.1)	31 (33.3)	95 (27.2)
死亡以外	33 (23.4)	28 (24.3)	27 (29.0)	88 (25.2)
死亡	1 (0.7)	3 (2.6)	4 (4.3)	8 (2.3)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	12 (8.5)	6 (5.2)	16 (17.2)	34 (9.7)
重篤な有害事象	4 (2.8)	3 (2.6)	10 (10.8)	17 (4.9)

例数（%）

表 29　　カテゴリー別有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

患者数	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数（%）	133 (94.3)	103 (88.0)	77 (93.9)	313 (92.1)
軽度	126 (89.4)	100 (85.5)	75 (91.5)	301 (88.5)
中等度	27 (19.1)	31 (26.5)	26 (31.7)	84 (24.7)
重度	13 (9.2)	13 (11.1)	10 (12.2)	36 (10.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	39 (27.7)	40 (34.2)	34 (41.5)	113 (33.2)
死亡以外	38 (27.0)	39 (33.3)	33 (40.2)	110 (32.4)
死亡	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (1.2)	4 (1.2)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	15 (10.6)	14 (12.0)	10 (12.2)	39 (11.5)
重篤な有害事象	11 (7.8)	11 (9.4)	5 (6.1)	27 (7.9)

例数（%）

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数	124 (87.9)	104 (90.4)	82 (88.2)	310 (88.8)
有害事象発現件数	646	601	516	1763
胃腸障害	45 (31.9)	44 (38.3)	41 (44.1)	130 (37.2)
便秘	16 (11.3)	21 (18.3)	13 (14.0)	50 (14.3)
下痢	7 (5.0)	6 (5.2)	10 (10.8)	23 (6.6)
嘔吐	8 (5.7)	6 (5.2)	5 (5.4)	19 (5.4)
悪心	5 (3.5)	5 (4.3)	7 (7.5)	17 (4.9)
腹部不快感	0	4 (3.5)	4 (4.3)	8 (2.3)
歯肉出血	2 (1.4)	4 (3.5)	2 (2.2)	8 (2.3)
上腹部痛	0	2 (1.7)	5 (5.4)	7 (2.0)
腹部膨満	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (2.2)	4 (1.1)
結腸ポリープ	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (1.1)
口腔内出血	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.1)
齲歯	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (0.9)
胃潰瘍	2 (1.4)	0	1 (1.1)	3 (0.9)
胃炎	0	0	3 (3.2)	3 (0.9)
口内炎	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (0.9)
痔出血	1 (0.7)	0	2 (2.2)	3 (0.9)
下腹部痛	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	0	0	2 (2.2)	2 (0.6)
萎縮性胃炎	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
胃腸出血	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
歯肉炎	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
メレナ	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
歯周病	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
上部消化管出血	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
口唇出血	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
裂肛	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
大腸炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
虚血性大腸炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
腸憩室	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
胃ポリープ	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
歯肉腫脹	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
舌炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
痔核	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
腰ヘルニア	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
食道潰瘍出血	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
歯周炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
直腸出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
後腹膜線維症	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
小腸潰瘍	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
臍ヘルニア	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
肛門出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
下部消化管出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
排便障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
腹腔内出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
出血性小腸潰瘍	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
弛緩歯	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	58 (41.1)	38 (33.0)	33 (35.5)	129 (37.0)
皮下出血	32 (22.7)	18 (15.7)	19 (20.4)	69 (19.8)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
湿疹	6 (4.3)	3 (2.6)	5 (5.4)	14 (4.0)
発疹	7 (5.0)	5 (4.3)	1 (1.1)	13 (3.7)
水疱	0	4 (3.5)	4 (4.3)	8 (2.3)
接触性皮膚炎	4 (2.8)	0	3 (3.2)	7 (2.0)
薬疹	2 (1.4)	3 (2.6)	1 (1.1)	6 (1.7)
紅斑	2 (1.4)	1 (0.9)	3 (3.2)	6 (1.7)
皮脂欠乏性湿疹	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (1.1)	5 (1.4)
そう痒症	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	5 (1.4)
蕁麻疹	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	5 (1.4)
紫斑	1 (0.7)	3 (2.6)	0	4 (1.1)
斑状出血	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (0.9)
過角化	0	1 (0.9)	2 (2.2)	3 (0.9)
皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
点状出血	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
皮膚びらん	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
皮膚剥脱	0	0	2 (2.2)	2 (0.6)
皮下結節	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
皮膚嚢腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
おむつ皮膚炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
多汗症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
爪床出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
全身紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (29.1)	41 (35.7)	31 (33.3)	113 (32.4)
発熱	21 (14.9)	15 (13.0)	16 (17.2)	52 (14.9)
穿刺部位出血	5 (3.5)	11 (9.6)	10 (10.8)	26 (7.4)
非心臓性胸痛	3 (2.1)	5 (4.3)	0	8 (2.3)
末梢性浮腫	2 (1.4)	3 (2.6)	2 (2.2)	7 (2.0)
血管穿刺部位出血	1 (0.7)	5 (4.3)	0	6 (1.7)
穿刺部位疼痛	1 (0.7)	1 (0.9)	4 (4.3)	6 (1.7)
乾燥症	0	1 (0.9)	2 (2.2)	3 (0.9)
カテーテル留置部位出血	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (0.9)
穿刺部位反応	0	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (0.9)
胸部不快感	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
胸痛	0	0	2 (2.2)	2 (0.6)
顔面浮腫	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
疲労	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
浮腫	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
医療機器合併症	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
医療機器関連の血栓症	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
医療機器挿入合併症	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
投与部位反応	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
適用部位発疹	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
顔面痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
熱感	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
歩行障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
注射部位びらん	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
注射部位紅斑	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
注射部位血腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
疼痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
口渇	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位血腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
穿刺部位硬結	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位腫脹	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
心臓障害	44 (31.2)	35 (30.4)	31 (33.3)	110 (31.5)
心筋梗塞	14 (9.9)	9 (7.8)	11 (11.8)	34 (9.7)
狭心症	5 (3.5)	2 (1.7)	9 (9.7)	16 (4.6)
冠動脈狭窄	7 (5.0)	4 (3.5)	3 (3.2)	14 (4.0)
徐脈	5 (3.5)	3 (2.6)	2 (2.2)	10 (2.9)
心不全	1 (0.7)	4 (3.5)	3 (3.2)	8 (2.3)
心室性頻脈	5 (3.5)	3 (2.6)	0	8 (2.3)
心室性期外収縮	1 (0.7)	5 (4.3)	1 (1.1)	7 (2.0)
心室細動	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (1.1)	5 (1.4)
不安定狭心症	0	3 (2.6)	1 (1.1)	4 (1.1)
うっ血性心不全	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.1)
心房細動	0	1 (0.9)	2 (2.2)	3 (0.9)
動悸	2 (1.4)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
心嚢液貯留	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (0.9)
頻脈	0	3 (2.6)	0	3 (0.9)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
急性心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
不整脈	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
心原性ショック	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
心筋虚血	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
心膜炎	0	0	2 (2.2)	2 (0.6)
上室性期外収縮	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
心臓内血栓	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
冠動脈解離	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
左脚ブロック	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
右脚ブロック	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
慢性心不全	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
心筋断裂	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
プリンツメタル狭心症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
洞不全症候群	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
上室性頻脈	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
心不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
梗塞後狭心症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
無脈性電気活動	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
冠動脈穿孔	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	41 (29.1)	33 (28.7)	21 (22.6)	95 (27.2)
鼻咽頭炎	28 (19.9)	18 (15.7)	9 (9.7)	55 (15.8)
尿路感染	2 (1.4)	3 (2.6)	3 (3.2)	8 (2.3)
肺炎	0	3 (2.6)	4 (4.3)	7 (2.0)
上気道感染	3 (2.1)	1 (0.9)	2 (2.2)	6 (1.7)
胃腸炎	3 (2.1)	1 (0.9)	0	4 (1.1)
インフルエンザ	3 (2.1)	1 (0.9)	0	4 (1.1)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
鼻炎	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.1)
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (0.9)
咽頭炎	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (0.9)
耳下腺炎	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
腎盂腎炎	0	0	2 (2.2)	2 (0.6)
尿道炎	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
菌血症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
帯状疱疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
麦粒腫	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
感染	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
喉頭炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
足部白癬	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
創傷感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肛門膿瘍	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
鼠径部膿瘍	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
軟部組織感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
口腔細菌感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (20.6)	30 (26.1)	31 (33.3)	90 (25.8)
鼻出血	16 (11.3)	9 (7.8)	12 (12.9)	37 (10.6)
咳嗽	7 (5.0)	4 (3.5)	6 (6.5)	17 (4.9)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
呼吸困難	4 (2.8)	6 (5.2)	5 (5.4)	15 (4.3)
喀血	3 (2.1)	1 (0.9)	5 (5.4)	9 (2.6)
上気道の炎症	0	5 (4.3)	3 (3.2)	8 (2.3)
睡眠時無呼吸症候群	2 (1.4)	2 (1.7)	0	4 (1.1)
労作性呼吸困難	0	1 (0.9)	2 (2.2)	3 (0.9)
過換気	2 (1.4)	0	1 (1.1)	3 (0.9)
慢性気管支炎	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
鼻閉	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
無気肺	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
発声障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
肺気腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
胸水	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
肺うっ血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肺水腫	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
肥厚性鼻炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
上気道分泌増加	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
胸部出血	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	40 (28.4)	23 (20.0)	23 (24.7)	86 (24.6)
背部痛	27 (19.1)	5 (4.3)	12 (12.9)	44 (12.6)
四肢痛	4 (2.8)	5 (4.3)	3 (3.2)	12 (3.4)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
筋肉痛	3 (2.1)	6 (5.2)	2 (2.2)	11 (3.2)
関節痛	1 (0.7)	4 (3.5)	4 (4.3)	9 (2.6)
筋骨格痛	2 (1.4)	4 (3.5)	2 (2.2)	8 (2.3)
筋骨格硬直	3 (2.1)	0	3 (3.2)	6 (1.7)
出血性関節症	2 (1.4)	0	1 (1.1)	3 (0.9)
筋力低下	2 (1.4)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
頚部痛	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (0.9)
側腹部痛	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
関節周囲炎	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
変形性脊椎症	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
骨嚢腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
骨痛	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
鼡径部痛	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
筋肉内出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
筋痙縮	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
変形性関節症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
骨粗鬆症	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
滑液嚢腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
筋肉疲労	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
精神障害	17 (12.1)	28 (24.3)	27 (29.0)	72 (20.6)
不眠症	15 (10.6)	23 (20.0)	15 (16.1)	53 (15.2)
落ち着きのなさ	0	4 (3.5)	10 (10.8)	14 (4.0)
譫妄	0	1 (0.9)	4 (4.3)	5 (1.4)
不安	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (1.1)
うつ病	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
激越	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
睡眠障害	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
心身症	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
不安障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
身体疾患による精神障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	29 (20.6)	24 (20.9)	18 (19.4)	71 (20.3)
挫傷	6 (4.3)	5 (4.3)	3 (3.2)	14 (4.0)
ステント内冠動脈再狭窄	5 (3.5)	5 (4.3)	3 (3.2)	13 (3.7)
処置による疼痛	4 (2.8)	2 (1.7)	1 (1.1)	7 (2.0)
皮下血腫	1 (0.7)	2 (1.7)	3 (3.2)	6 (1.7)
冠動脈再狭窄	3 (2.1)	3 (2.6)	0	6 (1.7)
処置後出血	1 (0.7)	1 (0.9)	3 (3.2)	5 (1.4)
処置による出血	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (1.1)	5 (1.4)
転倒	0	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (0.9)
靭帯捻挫	2 (1.4)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
外傷性出血	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (0.9)
ステント内動脈再狭窄	1 (0.7)	0	2 (2.2)	3 (0.9)
頭部損傷	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
裂傷	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
擦過傷	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
熱傷	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
創合併症	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
歯牙破折	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
動物咬傷	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
節足動物咬傷	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
節足動物刺傷	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
圧迫骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
引っかき傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
脛骨骨折	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
外傷性血腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
尿道損傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
切開部位出血	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
創傷出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
脳挫傷	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
処置後合併症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
処置後心筋梗塞	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
注射に伴う反応	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
神経系障害	33 (23.4)	20 (17.4)	18 (19.4)	71 (20.3)
頭痛	17 (12.1)	6 (5.2)	6 (6.5)	29 (8.3)
浮動性めまい	4 (2.8)	4 (3.5)	1 (1.1)	9 (2.6)
感覚鈍麻	7 (5.0)	0	0	7 (2.0)
失神寸前の状態	1 (0.7)	4 (3.5)	0	5 (1.4)
脳梗塞	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (2.2)	4 (1.1)
体位性めまい	3 (2.1)	1 (0.9)	0	4 (1.1)
脳出血	1 (0.7)	0	2 (2.2)	3 (0.9)
肋間神経痛	2 (1.4)	0	1 (1.1)	3 (0.9)
ラクナ梗塞	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (0.9)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
単麻痺	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
緊張性頭痛	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
コリン作動性症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
味覚異常	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
頭部不快感	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
意識消失	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
感覚異常性大腿神経痛	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
神経痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
脊椎炎性脊髄症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
くも膜下出血	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
失神	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
椎骨動脈閉塞	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
認知障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
血管障害	23 (16.3)	19 (16.5)	21 (22.6)	63 (18.1)
高血圧	8 (5.7)	10 (8.7)	5 (5.4)	23 (6.6)
出血	8 (5.7)	3 (2.6)	4 (4.3)	15 (4.3)
血腫	2 (1.4)	3 (2.6)	4 (4.3)	9 (2.6)
低血圧	1 (0.7)	4 (3.5)	2 (2.2)	7 (2.0)
起立性低血圧	2 (1.4)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
静脈炎	1 (0.7)	0	2 (2.2)	3 (0.9)
再潅流障害	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (0.9)
コントロール不良の血圧	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
動脈瘤	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
大動脈狭窄	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
動静脈瘻	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
循環虚脱	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
潮紅	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
レイノー現象	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
血管障害	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	13 (9.2)	18 (15.7)	14 (15.1)	45 (12.9)
高尿酸血症	4 (2.8)	5 (4.3)	3 (3.2)	12 (3.4)
糖尿病	4 (2.8)	3 (2.6)	2 (2.2)	9 (2.6)
低血糖症	2 (1.4)	2 (1.7)	2 (2.2)	6 (1.7)
痛風	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (2.2)	5 (1.4)
高カリウム血症	0	1 (0.9)	2 (2.2)	3 (0.9)
低カリウム血症	1 (0.7)	0	2 (2.2)	3 (0.9)
脂質異常症	2 (1.4)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
高脂血症	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (0.9)
脱水	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
高血糖	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
食欲減退	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
高コレステロール血症	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
低アルブミン血症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
血液量減少症	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	16 (11.3)	14 (12.2)	13 (14.0)	43 (12.3)
血尿	11 (7.8)	8 (7.0)	8 (8.6)	27 (7.7)
乏尿	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (2.2)	4 (1.1)
尿道出血	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (0.9)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
尿管結石	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
排尿困難	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
頻尿	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
急性腎不全	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
腎機能障害	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
水腎症	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
中毒性ネフロパシー	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
腎障害	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
尿管狭窄	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
尿道障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
尿道痛	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
糖尿病性腎症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
臨床検査	14 (9.9)	9 (7.8)	7 (7.5)	30 (8.6)
血中尿酸増加	5 (3.5)	0	0	5 (1.4)
尿中血陽性	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (0.9)
血圧上昇	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
肝機能検査異常	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
出血時間延長	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血中カリウム減少	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
血圧低下	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
尿中血	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
心電図異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
好酸球数増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
心拍数減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
脂質異常	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
体重減少	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
眼障害	12 (8.5)	9 (7.8)	2 (2.2)	23 (6.6)
白内障	3 (2.1)	2 (1.7)	0	5 (1.4)
結膜出血	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.1)
糖尿病網膜症	3 (2.1)	1 (0.9)	0	4 (1.1)
眼精疲労	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
結膜炎	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
眼乾燥	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (0.6)
網膜出血	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
眼瞼痙攣	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
黄斑浮腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
網膜滲出物	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
脈絡網膜障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
肝胆道系障害	9 (6.4)	4 (3.5)	5 (5.4)	18 (5.2)
肝機能異常	3 (2.1)	2 (1.7)	5 (5.4)	10 (2.9)
脂肪肝	3 (2.1)	1 (0.9)	0	4 (1.1)
急性胆嚢炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
胆石症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肝嚢胞	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
過形成性胆嚢症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肝障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肝損傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	7 (5.0)	6 (5.2)	4 (4.3)	17 (4.9)
回転性めまい	2 (1.4)	2 (1.7)	2 (2.2)	6 (1.7)
耳出血	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	5 (1.4)
耳鳴	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (1.1)
片耳難聴	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
耳垢栓塞	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
突発難聴	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	4 (2.8)	6 (5.2)	4 (4.3)	14 (4.0)
貧血	2 (1.4)	4 (3.5)	3 (3.2)	9 (2.6)
好酸球増加症	1 (0.7)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血小板増加症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	3 (2.1)	3 (2.6)	2 (2.2)	8 (2.3)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 30　　有害事象の年齢別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 115 例	75 歳以上 93 例	計（不明を含む） 349 例
前立腺結石	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
性器発疹	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
女性化乳房	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
陰茎出血	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
子宮頚部出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
前立腺腫大	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
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）	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	5 (1.4)
脂肪腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
神経腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
脂漏性角化症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
卵巣新生物	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
免疫系障害	2 (1.4)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
複合アレルギー	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
造影剤アレルギー	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
内分泌障害	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
表皮融解	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数	133 (94.3)	103 (88.0)	77 (93.9)	313 (92.1)
有害事象発現件数	652	480	454	1586
胃腸障害	59 (41.8)	52 (44.4)	40 (48.8)	151 (44.4)
便秘	25 (17.7)	16 (13.7)	11 (13.4)	52 (15.3)
嘔吐	12 (8.5)	9 (7.7)	6 (7.3)	27 (7.9)
悪心	7 (5.0)	9 (7.7)	8 (9.8)	24 (7.1)
下痢	7 (5.0)	8 (6.8)	8 (9.8)	23 (6.8)
腹部不快感	3 (2.1)	2 (1.7)	4 (4.9)	9 (2.6)
齲歯	5 (3.5)	3 (2.6)	0	8 (2.4)
腹痛	2 (1.4)	2 (1.7)	2 (2.4)	6 (1.8)
消化不良	2 (1.4)	2 (1.7)	2 (2.4)	6 (1.8)
胃炎	4 (2.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	6 (1.8)
口内炎	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (2.4)	5 (1.5)
口唇炎	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (2.4)	4 (1.2)
胃食道逆流性疾患	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (1.2)	4 (1.2)
上腹部痛	2 (1.4)	0	1 (1.2)	3 (0.9)
胃ポリープ	0	1 (0.9)	2 (2.4)	3 (0.9)
歯肉出血	2 (1.4)	0	1 (1.2)	3 (0.9)
メレナ	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
歯周炎	2 (1.4)	1 (0.9)	0	3 (0.9)
歯痛	1 (0.7)	0	2 (2.4)	3 (0.9)
痔出血	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
腹部膨満	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
アフタ性口内炎	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
結腸ポリープ	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
腸憩室	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
腸炎	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
萎縮性胃炎	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
胃腸出血	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
歯肉腫脹	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
裂孔ヘルニア	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
排便障害	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
裂肛	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
出血性腸憩室	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
小腸炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
胃出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
胃潰瘍	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
胃腸管血管異形成	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
歯肉痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血便排泄	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
痔核	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
口腔内出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
直腸炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
歯根嚢胞	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
十二指腸瘢痕	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
食道ポリープ	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
糞塊	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
顕微鏡的大腸炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
アレルギー性大腸炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
心臓障害	50 (35.5)	30 (25.6)	37 (45.1)	117 (34.4)
心筋梗塞	11 (7.8)	3 (2.6)	9 (11.0)	23 (6.8)
狭心症	11 (7.8)	4 (3.4)	6 (7.3)	21 (6.2)
冠動脈狭窄	5 (3.5)	9 (7.7)	3 (3.7)	17 (5.0)
心房細動	5 (3.5)	1 (0.9)	4 (4.9)	10 (2.9)
徐脈	4 (2.8)	1 (0.9)	3 (3.7)	8 (2.4)
心不全	2 (1.4)	2 (1.7)	4 (4.9)	8 (2.4)
心室性頻脈	6 (4.3)	0	2 (2.4)	8 (2.4)
心室性期外収縮	3 (2.1)	3 (2.6)	0	6 (1.8)
不安定狭心症	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (2.4)	5 (1.5)
動悸	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.2)	5 (1.5)
心筋虚血	0	0	4 (4.9)	4 (1.2)
プリンツメタル狭心症	1 (0.7)	3 (2.6)	0	4 (1.2)
冠動脈解離	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (1.2)	4 (1.2)
心原性ショック	0	1 (0.9)	2 (2.4)	3 (0.9)
うっ血性心不全	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
冠動脈閉塞	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
心膜炎	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
頻脈	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
心室細動	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
不整脈	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
冠動脈硬化症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
房室ブロック	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
慢性心不全	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
心タンポナーデ	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
心拡大	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肥大型心筋症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
心筋炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
収縮性心膜炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
洞不全症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
洞停止	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
上室性期外収縮	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
心穿孔	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
冠動脈穿孔	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
ストレス心筋症	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	49 (34.8)	28 (23.9)	25 (30.5)	102 (30.0)
鼻咽頭炎	30 (21.3)	17 (14.5)	10 (12.2)	57 (16.8)
気管支炎	3 (2.1)	2 (1.7)	1 (1.2)	6 (1.8)
帯状疱疹	1 (0.7)	1 (0.9)	4 (4.9)	6 (1.8)
尿路感染	3 (2.1)	2 (1.7)	1 (1.2)	6 (1.8)
胃腸炎	0	3 (2.6)	2 (2.4)	5 (1.5)
インフルエンザ	4 (2.8)	1 (0.9)	0	5 (1.5)
咽頭炎	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.2)	5 (1.5)
上気道感染	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (2.4)	5 (1.5)
肺炎	2 (1.4)	0	1 (1.2)	3 (0.9)
膀胱炎	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
爪真菌症	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
足部白癬	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
トリコフィトン感染症	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
虫垂炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
蓄膿	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
Ｃ型肝炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
麦粒腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
ヘルペス性角膜炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
精巣炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
急性中耳炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
慢性中耳炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
尿道炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
歯感染	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
アデノイド咽頭炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
細菌感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
マイコバクテリア感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
穿刺部位感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
処置後感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	39 (27.7)	36 (30.8)	23 (28.0)	98 (28.8)
皮下出血	13 (9.2)	12 (10.3)	11 (13.4)	36 (10.6)
発疹	7 (5.0)	11 (9.4)	2 (2.4)	20 (5.9)
そう痒症	6 (4.3)	3 (2.6)	1 (1.2)	10 (2.9)
水疱	4 (2.8)	3 (2.6)	2 (2.4)	9 (2.6)
湿疹	3 (2.1)	5 (4.3)	1 (1.2)	9 (2.6)
紅斑	4 (2.8)	2 (1.7)	2 (2.4)	8 (2.4)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
薬疹	1 (0.7)	3 (2.6)	2 (2.4)	6 (1.8)
接触性皮膚炎	2 (1.4)	1 (0.9)	2 (2.4)	5 (1.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	2 (1.7)	2 (2.4)	4 (1.2)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (1.2)	4 (1.2)
蕁麻疹	0	2 (1.7)	2 (2.4)	4 (1.2)
紫斑	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
皮膚剥脱	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
乾皮症	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
円形脱毛症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
発汗障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
斑状出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
紅色汗疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
多汗症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
過角化	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
乾癬	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
全身性皮疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
皮膚びらん	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
皮膚刺激	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
顔面腫脹	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
全身性そう痒症	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
皮膚出血	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	48 (34.0)	27 (23.1)	21 (25.6)	96 (28.2)
背部痛	23 (16.3)	12 (10.3)	10 (12.2)	45 (13.2)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
関節痛	5 (3.5)	1 (0.9)	4 (4.9)	10 (2.9)
筋骨格痛	6 (4.3)	0	4 (4.9)	10 (2.9)
四肢痛	4 (2.8)	4 (3.4)	2 (2.4)	10 (2.9)
筋肉痛	3 (2.1)	2 (1.7)	1 (1.2)	6 (1.8)
頚部痛	2 (1.4)	1 (0.9)	2 (2.4)	5 (1.5)
筋骨格硬直	3 (2.1)	2 (1.7)	0	5 (1.5)
関節炎	1 (0.7)	0	2 (2.4)	3 (0.9)
骨痛	3 (2.1)	0	0	3 (0.9)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
出血性関節症	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
筋痙縮	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
骨粗鬆症	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
関節腫脹	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
関節周囲炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
脊柱管狭窄症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
変形性脊椎症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腱鞘炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
椎間板突出	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
手変形	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (25.5)	33 (28.2)	23 (28.0)	92 (27.1)
発熱	16 (11.3)	22 (18.8)	9 (11.0)	47 (13.8)
穿刺部位出血	5 (3.5)	5 (4.3)	4 (4.9)	14 (4.1)
末梢性浮腫	3 (2.1)	5 (4.3)	2 (2.4)	10 (2.9)
穿刺部位疼痛	2 (1.4)	2 (1.7)	3 (3.7)	7 (2.1)
疲労	3 (2.1)	1 (0.9)	2 (2.4)	6 (1.8)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
医療機器関連の血栓症	3 (2.1)	1 (0.9)	0	4 (1.2)
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.4)	0	1 (1.2)	3 (0.9)
倦怠感	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
浮腫	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
血管穿刺部位出血	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
廃用症候群	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
血管穿刺部位疼痛	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
胸部不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
悪寒	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
注射部位紅斑	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
注射部位硬結	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
局所腫脹	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腫脹	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
腋窩痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
分泌物分泌	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
穿刺部位反応	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
粘膜出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
潰瘍性出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
医療機器挿入合併症	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
穿刺部位腫脹	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
神経系障害	42 (29.8)	26 (22.2)	14 (17.1)	82 (24.1)
頭痛	30 (21.3)	15 (12.8)	9 (11.0)	54 (15.9)
浮動性めまい	4 (2.8)	4 (3.4)	1 (1.2)	9 (2.6)
感覚鈍麻	4 (2.8)	3 (2.6)	1 (1.2)	8 (2.4)
脳梗塞	0	1 (0.9)	2 (2.4)	3 (0.9)
頚動脈狭窄	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
失神寸前の状態	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
失神	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
ラクナ梗塞	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
脳血管発作	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
体位性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
異常感覚	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
塞栓性脳卒中	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
老年認知症	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
平衡障害	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
肋間神経痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
パーキンソン病	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
脳幹卒中	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血管障害	28 (19.9)	23 (19.7)	18 (22.0)	69 (20.3)
高血圧	9 (6.4)	10 (8.5)	7 (8.5)	26 (7.6)
出血	6 (4.3)	4 (3.4)	2 (2.4)	12 (3.5)
血腫	1 (0.7)	2 (1.7)	3 (3.7)	6 (1.8)
低血圧	3 (2.1)	2 (1.7)	1 (1.2)	6 (1.8)
起立性低血圧	0	1 (0.9)	2 (2.4)	3 (0.9)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
静脈炎	3 (2.1)	0	0	3 (0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (0.9)
再潅流障害	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (0.9)
大動脈解離	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
末梢冷感	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
血栓症	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
空気塞栓症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
動脈硬化症	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
循環虚脱	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
出血性梗塞	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
レイノー現象	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
大腿動脈閉塞	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血管穿孔	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (18.4)	22 (18.8)	17 (20.7)	65 (19.1)
咳嗽	9 (6.4)	5 (4.3)	4 (4.9)	18 (5.3)
鼻出血	5 (3.5)	7 (6.0)	4 (4.9)	16 (4.7)
睡眠時無呼吸症候群	4 (2.8)	3 (2.6)	1 (1.2)	8 (2.4)
呼吸困難	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (1.2)	4 (1.2)
上気道の炎症	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (1.2)	4 (1.2)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (2.4)	4 (1.2)
胸水	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
誤嚥性肺炎	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
発声障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
労作性呼吸困難	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
喀血	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
低酸素症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
胸膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肺うっ血	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
肺高血圧症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
肺水腫	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
鼻漏	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
声帯ポリープ	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	20 (14.2)	21 (17.9)	23 (28.0)	64 (18.8)
ステント内冠動脈再狭窄	6 (4.3)	4 (3.4)	2 (2.4)	12 (3.5)
冠動脈再狭窄	4 (2.8)	2 (1.7)	3 (3.7)	9 (2.6)
挫傷	2 (1.4)	3 (2.6)	3 (3.7)	8 (2.4)
裂傷	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
擦過傷	1 (0.7)	0	2 (2.4)	3 (0.9)
転倒	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
橈骨骨折	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
皮下血腫	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
尿道損傷	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
外傷性出血	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
熱傷	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
四肢損傷	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
処置による出血	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
節足動物刺傷	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
石綿肺症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
凍瘡	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
鎖骨骨折	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
脂肪塞栓症	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
外傷性血尿	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
熱射病	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
瘢痕ヘルニア	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
靭帯捻挫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
創部分泌	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
肉離れ	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
術後発熱	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
処置後出血	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
創傷出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
骨格損傷	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
皮膚損傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
外傷性頭蓋内出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
血管確保合併症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
四肢圧挫損傷	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
処置による疼痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
外傷後疼痛	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
ステント内動脈再狭窄	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
外傷後頚部症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
精神障害	24 (17.0)	21 (17.9)	13 (15.9)	58 (17.1)
不眠症	23 (16.3)	18 (15.4)	8 (9.8)	49 (14.4)
譫妄	0	1 (0.9)	2 (2.4)	3 (0.9)
落ち着きのなさ	0	0	3 (3.7)	3 (0.9)
心身症	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
不安障害	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
不安	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
うつ病	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
解離	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
全般性不安障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
統合失調症	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	12 (8.5)	10 (8.5)	10 (12.2)	32 (9.4)
糖尿病	4 (2.8)	0	1 (1.2)	5 (1.5)
高尿酸血症	1 (0.7)	3 (2.6)	1 (1.2)	5 (1.5)
痛風	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (1.2)	4 (1.2)
低カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (2.4)	4 (1.2)
脂質異常症	3 (2.1)	0	1 (1.2)	4 (1.2)
高カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
食欲減退	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
高脂血症	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
高コレステロール血症	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
高血糖	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
低血糖症	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
電解質失調	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
臨床検査	12 (8.5)	10 (8.5)	9 (11.0)	31 (9.1)
血圧低下	1 (0.7)	3 (2.6)	1 (1.2)	5 (1.5)
血中尿酸増加	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (1.2)	5 (1.5)
尿中血陽性	0	0	3 (3.7)	3 (0.9)
血中クレアチニン増加	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
肝機能検査異常	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血圧上昇	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
心電図ＱＲＳ群延長	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
体重減少	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
便潜血陽性	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
細胞マーカー増加	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
腎および尿路障害	8 (5.7)	11 (9.4)	12 (14.6)	31 (9.1)
血尿	5 (3.5)	9 (7.7)	5 (6.1)	19 (5.6)
腎機能障害	1 (0.7)	1 (0.9)	3 (3.7)	5 (1.5)
排尿困難	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
慢性腎不全	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
尿管結石	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
腎萎縮	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
急性腎不全	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	6 (4.3)	7 (6.0)	10 (12.2)	23 (6.8)
貧血	1 (0.7)	3 (2.6)	6 (7.3)	10 (2.9)
鉄欠乏性貧血	0	4 (3.4)	0	4 (1.2)
血小板減少症	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (1.2)	4 (1.2)
白血球減少症	1 (0.7)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
播種性血管内凝固	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
リンパ節症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
好中球減少症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
汎血球減少症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	8 (5.7)	3 (2.6)	7 (8.5)	18 (5.3)
肝機能異常	5 (3.5)	1 (0.9)	3 (3.7)	9 (2.6)
薬物性肝障害	1 (0.7)	2 (1.7)	3 (3.7)	6 (1.8)
アルコール性肝疾患	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
胆嚢炎	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
肝障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
眼障害	6 (4.3)	5 (4.3)	5 (6.1)	16 (4.7)
白内障	0	3 (2.6)	1 (1.2)	4 (1.2)
結膜炎	2 (1.4)	0	1 (1.2)	3 (0.9)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
糖尿病網膜症	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (0.9)
結膜出血	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
眼出血	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
緑内障	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
結膜浮腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
眼乾燥	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
眼痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
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）	1 (0.7)	7 (6.0)	5 (6.1)	13 (3.8)
膀胱癌	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
胃癌	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
脂肪腫	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.6)
角膜の良性新生物	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
リンパ節転移	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
大腸腺腫	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
消化管間質性腫瘍	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
線維性組織球腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肺の悪性新生物	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	5 (3.5)	3 (2.6)	3 (3.7)	11 (3.2)
回転性めまい	4 (2.8)	0	1 (1.2)	5 (1.5)
耳鳴	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
耳茸	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
耳出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
鼓膜穿孔	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 31　　有害事象の年齢別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	65 歳未満 141 例	65 歳以上 75 歳未満 117 例	75 歳以上 82 例	計（不明を含む） 340 例
生殖系および乳房障害	2 (1.4)	2 (1.7)	2 (2.4)	6 (1.8)
女性化乳房	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
骨盤痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
前立腺腫大	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	1 (0.9)	2 (2.4)	3 (0.9)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
食物アレルギー	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	1 (0.9)	0	2 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
膵胆管合流異常	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

2.7.4.7.3.2 有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験）

表 32　　カテゴリー別有害事象の性別集計（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 群

患者数	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数（%）	239 (88.5)	71 (89.9)	310 (88.8)
軽度	234 (86.7)	70 (88.6)	304 (87.1)
中等度	43 (15.9)	19 (24.1)	62 (17.8)
重度	25 (9.3)	11 (13.9)	36 (10.3)
重篤な有害事象発現例数（%）	75 (27.8)	20 (25.3)	95 (27.2)
死亡以外	68 (25.2)	20 (25.3)	88 (25.2)
死亡	8 (3.0)	0	8 (2.3)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	24 (8.9)	10 (12.7)	34 (9.7)
重篤な有害事象	12 (4.4)	5 (6.3)	17 (4.9)

例数（%）

表 33　　カテゴリー別有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

患者数	男性 (n=263)	女性 (n=77)	計（不明を含む） (n=340)
有害事象発現例数（%）	245 (93.2)	68 (88.3)	313 (92.1)
軽度	236 (89.7)	65 (84.4)	301 (88.5)
中等度	62 (23.6)	22 (28.6)	84 (24.7)
重度	27 (10.3)	9 (11.7)	36 (10.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	92 (35.0)	21 (27.3)	113 (33.2)
死亡以外	90 (34.2)	20 (26.0)	110 (32.4)
死亡	2 (0.8)	2 (2.6)	4 (1.2)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	32 (12.2)	7 (9.1)	39 (11.5)
重篤な有害事象	23 (8.7)	4 (5.2)	27 (7.9)

例数（%）

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数	239 (88.5)	71 (89.9)	310 (88.8)
有害事象発現件数	1303	460	1763
胃腸障害	96 (35.6)	34 (43.0)	130 (37.2)
便秘	35 (13.0)	15 (19.0)	50 (14.3)
下痢	16 (5.9)	7 (8.9)	23 (6.6)
嘔吐	11 (4.1)	8 (10.1)	19 (5.4)
悪心	11 (4.1)	6 (7.6)	17 (4.9)
腹部不快感	4 (1.5)	4 (5.1)	8 (2.3)
歯肉出血	5 (1.9)	3 (3.8)	8 (2.3)
上腹部痛	3 (1.1)	4 (5.1)	7 (2.0)
腹部膨満	2 (0.7)	2 (2.5)	4 (1.1)
結腸ポリープ	2 (0.7)	2 (2.5)	4 (1.1)
口腔内出血	4 (1.5)	0	4 (1.1)
齲歯	3 (1.1)	0	3 (0.9)
胃潰瘍	3 (1.1)	0	3 (0.9)
胃炎	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
口内炎	3 (1.1)	0	3 (0.9)
痔出血	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
下腹部痛	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	2 (0.7)	0	2 (0.6)
萎縮性胃炎	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	2 (0.7)	0	2 (0.6)
胃腸出血	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
歯肉炎	2 (0.7)	0	2 (0.6)
メレナ	2 (0.7)	0	2 (0.6)
歯周病	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
上部消化管出血	2 (0.7)	0	2 (0.6)
口唇出血	2 (0.7)	0	2 (0.6)
裂肛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
大腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.3)
虚血性大腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腸憩室	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃ポリープ	0	1 (1.3)	1 (0.3)
歯肉腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
舌炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痔核	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腰ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
食道潰瘍出血	0	1 (1.3)	1 (0.3)
歯周炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
直腸出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
後腹膜線維症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
小腸潰瘍	0	1 (1.3)	1 (0.3)
臍ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肛門出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
下部消化管出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
排便障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腹腔内出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
出血性小腸潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
弛緩歯	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	96 (35.6)	33 (41.8)	129 (37.0)
皮下出血	48 (17.8)	21 (26.6)	69 (19.8)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
湿疹	10 (3.7)	4 (5.1)	14 (4.0)
発疹	13 (4.8)	0	13 (3.7)
水疱	3 (1.1)	5 (6.3)	8 (2.3)
接触性皮膚炎	5 (1.9)	2 (2.5)	7 (2.0)
薬疹	5 (1.9)	1 (1.3)	6 (1.7)
紅斑	5 (1.9)	1 (1.3)	6 (1.7)
皮脂欠乏性湿疹	5 (1.9)	0	5 (1.4)
そう痒症	4 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.4)
蕁麻疹	4 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.4)
紫斑	0	4 (5.1)	4 (1.1)
斑状出血	3 (1.1)	0	3 (0.9)
過角化	1 (0.4)	2 (2.5)	3 (0.9)
皮膚炎	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
点状出血	2 (0.7)	0	2 (0.6)
皮膚びらん	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
皮膚剥脱	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
皮下結節	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.4)	0	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚嚢腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
おむつ皮膚炎	0	1 (1.3)	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.3)
多汗症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
爪床出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
全身紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (30.4)	31 (39.2)	113 (32.4)
発熱	39 (14.4)	13 (16.5)	52 (14.9)
穿刺部位出血	18 (6.7)	8 (10.1)	26 (7.4)
非心臓性胸痛	7 (2.6)	1 (1.3)	8 (2.3)
末梢性浮腫	5 (1.9)	2 (2.5)	7 (2.0)
血管穿刺部位出血	4 (1.5)	2 (2.5)	6 (1.7)
穿刺部位疼痛	3 (1.1)	3 (3.8)	6 (1.7)
乾燥症	3 (1.1)	0	3 (0.9)
カテーテル留置部位出血	3 (1.1)	0	3 (0.9)
穿刺部位反応	3 (1.1)	0	3 (0.9)
胸部不快感	2 (0.7)	0	2 (0.6)
胸痛	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
顔面浮腫	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
疲労	2 (0.7)	0	2 (0.6)
浮腫	0	2 (2.5)	2 (0.6)
医療機器合併症	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
医療機器関連の血栓症	2 (0.7)	0	2 (0.6)
医療機器挿入合併症	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
投与部位反応	1 (0.4)	0	1 (0.3)
適用部位発疹	0	1 (1.3)	1 (0.3)
顔面痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
熱感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歩行障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注射部位びらん	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
注射部位紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注射部位血腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口渇	1 (0.4)	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位血腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	0	1 (1.3)	1 (0.3)
穿刺部位硬結	1 (0.4)	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心臓障害	89 (33.0)	21 (26.6)	110 (31.5)
心筋梗塞	26 (9.6)	8 (10.1)	34 (9.7)
狭心症	11 (4.1)	5 (6.3)	16 (4.6)
冠動脈狭窄	14 (5.2)	0	14 (4.0)
徐脈	8 (3.0)	2 (2.5)	10 (2.9)
心不全	5 (1.9)	3 (3.8)	8 (2.3)
心室性頻脈	7 (2.6)	1 (1.3)	8 (2.3)
心室性期外収縮	7 (2.6)	0	7 (2.0)
心室細動	4 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.4)
不安定狭心症	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)
うっ血性心不全	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)
心房細動	3 (1.1)	0	3 (0.9)
動悸	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
心嚢液貯留	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
頻脈	3 (1.1)	0	3 (0.9)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
急性心筋梗塞	2 (0.7)	0	2 (0.6)
不整脈	2 (0.7)	0	2 (0.6)
心原性ショック	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
心筋虚血	2 (0.7)	0	2 (0.6)
心膜炎	2 (0.7)	0	2 (0.6)
上室性期外収縮	2 (0.7)	0	2 (0.6)
心臓内血栓	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
冠動脈解離	2 (0.7)	0	2 (0.6)
左脚ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
慢性心不全	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心筋断裂	1 (0.4)	0	1 (0.3)
プリンツメタル狭心症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
洞不全症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上室性頻脈	0	1 (1.3)	1 (0.3)
心不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
梗塞後狭心症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
無脈性電気活動	1 (0.4)	0	1 (0.3)
冠動脈穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	72 (26.7)	23 (29.1)	95 (27.2)
鼻咽頭炎	42 (15.6)	13 (16.5)	55 (15.8)
尿路感染	6 (2.2)	2 (2.5)	8 (2.3)
肺炎	6 (2.2)	1 (1.3)	7 (2.0)
上気道感染	5 (1.9)	1 (1.3)	6 (1.7)
胃腸炎	4 (1.5)	0	4 (1.1)
インフルエンザ	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
鼻炎	1 (0.4)	3 (3.8)	4 (1.1)
気管支炎	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
咽頭炎	1 (0.4)	2 (2.5)	3 (0.9)
耳下腺炎	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
腎盂腎炎	0	2 (2.5)	2 (0.6)
尿道炎	2 (0.7)	0	2 (0.6)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.7)	0	2 (0.6)
菌血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
麦粒腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
感染	0	1 (1.3)	1 (0.3)
喉頭炎	0	1 (1.3)	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.4)	0	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
創傷感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肛門膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
鼠径部膿瘍	0	1 (1.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
軟部組織感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔細菌感染	0	1 (1.3)	1 (0.3)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	66 (24.4)	24 (30.4)	90 (25.8)
鼻出血	28 (10.4)	9 (11.4)	37 (10.6)
咳嗽	12 (4.4)	5 (6.3)	17 (4.9)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
呼吸困難	14 (5.2)	1 (1.3)	15 (4.3)
喀血	7 (2.6)	2 (2.5)	9 (2.6)
上気道の炎症	6 (2.2)	2 (2.5)	8 (2.3)
睡眠時無呼吸症候群	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)
労作性呼吸困難	3 (1.1)	0	3 (0.9)
過換気	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
慢性気管支炎	2 (0.7)	0	2 (0.6)
鼻閉	2 (0.7)	0	2 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
無気肺	0	1 (1.3)	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発声障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺気腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胸水	0	1 (1.3)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺うっ血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺水腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肥厚性鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上気道分泌増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胸部出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	62 (23.0)	24 (30.4)	86 (24.6)
背部痛	32 (11.9)	12 (15.2)	44 (12.6)
四肢痛	9 (3.3)	3 (3.8)	12 (3.4)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
筋肉痛	6 (2.2)	5 (6.3)	11 (3.2)
関節痛	5 (1.9)	4 (5.1)	9 (2.6)
筋骨格痛	5 (1.9)	3 (3.8)	8 (2.3)
筋骨格硬直	2 (0.7)	4 (5.1)	6 (1.7)
出血性関節症	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
筋力低下	3 (1.1)	0	3 (0.9)
頚部痛	3 (1.1)	0	3 (0.9)
側腹部痛	2 (0.7)	0	2 (0.6)
関節周囲炎	2 (0.7)	0	2 (0.6)
変形性脊椎症	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
骨嚢腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
骨痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胂径部痛	0	1 (1.3)	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋肉内出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
変形性関節症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
骨粗鬆症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
滑液嚢腫	0	1 (1.3)	1 (0.3)
筋肉疲労	0	1 (1.3)	1 (0.3)
精神障害	52 (19.3)	20 (25.3)	72 (20.6)
不眠症	41 (15.2)	12 (15.2)	53 (15.2)
落ち着きのなさ	11 (4.1)	3 (3.8)	14 (4.0)
譫妄	0	5 (6.3)	5 (1.4)
不安	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)
うつ病	2 (0.7)	0	2 (0.6)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
激越	0	1 (1.3)	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心身症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
不安障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精神障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
身体疾患による精神障害	0	1 (1.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	52 (19.3)	19 (24.1)	71 (20.3)
挫傷	9 (3.3)	5 (6.3)	14 (4.0)
ステント内冠動脈再狭窄	11 (4.1)	2 (2.5)	13 (3.7)
処置による疼痛	5 (1.9)	2 (2.5)	7 (2.0)
皮下血腫	4 (1.5)	2 (2.5)	6 (1.7)
冠動脈再狭窄	5 (1.9)	1 (1.3)	6 (1.7)
処置後出血	4 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.4)
処置による出血	3 (1.1)	2 (2.5)	5 (1.4)
転倒	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
靭帯捻挫	3 (1.1)	0	3 (0.9)
外傷性出血	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
ステント内動脈再狭窄	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
頭部損傷	2 (0.7)	0	2 (0.6)
裂傷	2 (0.7)	0	2 (0.6)
脊椎圧迫骨折	0	2 (2.5)	2 (0.6)
擦過傷	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
熱傷	2 (0.7)	0	2 (0.6)
創合併症	2 (0.7)	0	2 (0.6)
歯牙破折	2 (0.7)	0	2 (0.6)
動物咬傷	0	1 (1.3)	1 (0.3)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
節足動物咬傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
節足動物刺傷	0	1 (1.3)	1 (0.3)
圧迫骨折	0	1 (1.3)	1 (0.3)
膝蓋骨骨折	0	1 (1.3)	1 (0.3)
引っかき傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脛骨骨折	0	1 (1.3)	1 (0.3)
外傷性血腫	0	1 (1.3)	1 (0.3)
尿道損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
切開部位出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
創傷出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脳挫傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
処置後合併症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	0	1 (1.3)	1 (0.3)
処置後心筋梗塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注射に伴う反応	0	1 (1.3)	1 (0.3)
神経系障害	53 (19.6)	18 (22.8)	71 (20.3)
頭痛	19 (7.0)	10 (12.7)	29 (8.3)
浮動性めまい	8 (3.0)	1 (1.3)	9 (2.6)
感覚鈍麻	7 (2.6)	0	7 (2.0)
失神寸前の状態	5 (1.9)	0	5 (1.4)
脳梗塞	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)
体位性めまい	4 (1.5)	0	4 (1.1)
脳出血	3 (1.1)	0	3 (0.9)
肋間神経痛	1 (0.4)	2 (2.5)	3 (0.9)
ラクナ梗塞	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
単麻痺	2 (0.7)	0	2 (0.6)
緊張性頭痛	0	2 (2.5)	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
コリン作動性症候群	0	1 (1.3)	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頭部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
意識消失	1 (0.4)	0	1 (0.3)
感覚異常性大腿神経痛	0	1 (1.3)	1 (0.3)
神経痛	0	1 (1.3)	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脊椎炎性脊髄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
くも膜下出血	0	1 (1.3)	1 (0.3)
失神	1 (0.4)	0	1 (0.3)
椎骨動脈閉塞	0	1 (1.3)	1 (0.3)
認知障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管障害	42 (15.6)	21 (26.6)	63 (18.1)
高血圧	17 (6.3)	6 (7.6)	23 (6.6)
出血	8 (3.0)	7 (8.9)	15 (4.3)
血腫	5 (1.9)	4 (5.1)	9 (2.6)
低血圧	6 (2.2)	1 (1.3)	7 (2.0)
起立性低血圧	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
静脈炎	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
再潅流障害	3 (1.1)	0	3 (0.9)
コントロール不良の血圧	2 (0.7)	0	2 (0.6)
動脈瘤	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
大動脈狭窄	0	1 (1.3)	1 (0.3)
動静脈瘻	1 (0.4)	0	1 (0.3)
循環虚脱	1 (0.4)	0	1 (0.3)
潮紅	1 (0.4)	0	1 (0.3)
レイノー現象	0	1 (1.3)	1 (0.3)
血管障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	34 (12.6)	11 (13.9)	45 (12.9)
高尿酸血症	11 (4.1)	1 (1.3)	12 (3.4)
糖尿病	9 (3.3)	0	9 (2.6)
低血糖症	2 (0.7)	4 (5.1)	6 (1.7)
痛風	4 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.4)
高カリウム血症	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
低カリウム血症	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
脂質異常症	3 (1.1)	0	3 (0.9)
高脂血症	2 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.9)
脱水	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
高血糖	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
食欲減退	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
高コレステロール血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
低アルブミン血症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
血液量減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	41 (15.2)	2 (2.5)	43 (12.3)
血尿	25 (9.3)	2 (2.5)	27 (7.7)
乏尿	4 (1.5)	0	4 (1.1)
尿道出血	3 (1.1)	0	3 (0.9)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
尿管結石	2 (0.7)	0	2 (0.6)
排尿困難	2 (0.7)	0	2 (0.6)
頻尿	2 (0.7)	0	2 (0.6)
急性腎不全	2 (0.7)	0	2 (0.6)
腎機能障害	2 (0.7)	0	2 (0.6)
水腎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
中毒性ネフロパシー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿管狭窄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿道障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿道痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
糖尿病性腎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
臨床検査	27 (10.0)	3 (3.8)	30 (8.6)
血中尿酸増加	5 (1.9)	0	5 (1.4)
尿中血陽性	3 (1.1)	0	3 (0.9)
血圧上昇	2 (0.7)	0	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	2 (0.7)	0	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	0	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
肝機能検査異常	2 (0.7)	0	2 (0.6)
出血時間延長	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中カリウム減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
尿中血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図異常	0	1 (1.3)	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	0	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心拍数減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脂質異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)
体重減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.3)	1 (0.3)
眼障害	18 (6.7)	5 (6.3)	23 (6.6)
白内障	5 (1.9)	0	5 (1.4)
結膜出血	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)
糖尿病網膜症	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)
眼精疲労	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
結膜炎	2 (0.7)	0	2 (0.6)
眼乾燥	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
網膜出血	2 (0.7)	0	2 (0.6)
閉塞隅角緑内障	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼瞼痙攣	0	1 (1.3)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
黄斑浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
網膜滲出物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
網膜静脈閉塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
脈絡網膜障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
肝胆道系障害	14 (5.2)	4 (5.1)	18 (5.2)
肝機能異常	6 (2.2)	4 (5.1)	10 (2.9)
脂肪肝	4 (1.5)	0	4 (1.1)
急性胆嚢炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胆石症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝嚢胞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
過形成性胆嚢症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
薬物性肝障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	14 (5.2)	3 (3.8)	17 (4.9)
回転性めまい	5 (1.9)	1 (1.3)	6 (1.7)
耳出血	4 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.4)
耳鳴	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.1)
片耳難聴	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳垢栓塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
突発難聴	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	8 (3.0)	6 (7.6)	14 (4.0)
貧血	3 (1.1)	6 (7.6)	9 (2.6)
好酸球増加症	2 (0.7)	0	2 (0.6)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	8 (3.0)	0	8 (2.3)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 34　　有害事象の性別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	男性 270 例	女性 79 例	計（不明を含む） 349 例
前立腺結石	1 (0.4)	0	1 (0.3)
性器発疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
女性化乳房	1 (0.4)	0	1 (0.3)
陰茎出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
子宮頚部出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
前立腺腫大	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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）	3 (1.1)	2 (2.5)	5 (1.4)
脂肪腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経腫	0	1 (1.3)	1 (0.3)
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
卵巣新生物	0	1 (1.3)	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.4)	2 (2.5)	3 (0.9)
複合アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	0	1 (1.3)	1 (0.3)
造影剤アレルギー	0	1 (1.3)	1 (0.3)
内分泌障害	2 (0.7)	0	2 (0.6)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.3)	1 (0.3)
表皮融解	0	1 (1.3)	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数	245 (93.2)	68 (88.3)	313 (92.1)
有害事象発現件数	1186	400	1586
胃腸障害	110 (41.8)	41 (53.2)	151 (44.4)
便秘	44 (16.7)	8 (10.4)	52 (15.3)
嘔吐	11 (4.2)	16 (20.8)	27 (7.9)
悪心	11 (4.2)	13 (16.9)	24 (7.1)
下痢	15 (5.7)	8 (10.4)	23 (6.8)
腹部不快感	6 (2.3)	3 (3.9)	9 (2.6)
齲歯	8 (3.0)	0	8 (2.4)
腹痛	5 (1.9)	1 (1.3)	6 (1.8)
消化不良	6 (2.3)	0	6 (1.8)
胃炎	6 (2.3)	0	6 (1.8)
口内炎	5 (1.9)	0	5 (1.5)
口唇炎	4 (1.5)	0	4 (1.2)
胃食道逆流性疾患	4 (1.5)	0	4 (1.2)
上腹部痛	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
胃ポリープ	3 (1.1)	0	3 (0.9)
歯肉出血	3 (1.1)	0	3 (0.9)
メレナ	3 (1.1)	0	3 (0.9)
歯周炎	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
歯痛	3 (1.1)	0	3 (0.9)
痔出血	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
腹部膨満	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
アフタ性口内炎	2 (0.8)	0	2 (0.6)
結腸ポリープ	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
腸憩室	2 (0.8)	0	2 (0.6)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
腸炎	2 (0.8)	0	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
萎縮性胃炎	2 (0.8)	0	2 (0.6)
胃腸出血	2 (0.8)	0	2 (0.6)
歯肉腫脹	2 (0.8)	0	2 (0.6)
裂孔ヘルニア	2 (0.8)	0	2 (0.6)
排便障害	0	2 (2.6)	2 (0.6)
裂肛	0	1 (1.3)	1 (0.3)
出血性腸憩室	0	1 (1.3)	1 (0.3)
小腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃腸管血管異形成	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歯肉痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痔核	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔内出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
直腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歯根嚢胞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
十二指腸瘢痕	1 (0.4)	0	1 (0.3)
食道ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
糞塊	0	1 (1.3)	1 (0.3)
顕微鏡的大腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性大腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心臓障害	87 (33.1)	30 (39.0)	117 (34.4)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
心筋梗塞	16 (6.1)	7 (9.1)	23 (6.8)
狭心症	15 (5.7)	6 (7.8)	21 (6.2)
冠動脈狭窄	14 (5.3)	3 (3.9)	17 (5.0)
心房細動	9 (3.4)	1 (1.3)	10 (2.9)
徐脈	7 (2.7)	1 (1.3)	8 (2.4)
心不全	5 (1.9)	3 (3.9)	8 (2.4)
心室性頻脈	7 (2.7)	1 (1.3)	8 (2.4)
心室性期外収縮	4 (1.5)	2 (2.6)	6 (1.8)
不安定狭心症	3 (1.1)	2 (2.6)	5 (1.5)
動悸	5 (1.9)	0	5 (1.5)
心筋虚血	2 (0.8)	2 (2.6)	4 (1.2)
プリンツメタル狭心症	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.2)
冠動脈解離	2 (0.8)	2 (2.6)	4 (1.2)
心原性ショック	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
うっ血性心不全	2 (0.8)	0	2 (0.6)
冠動脈閉塞	2 (0.8)	0	2 (0.6)
心膜炎	2 (0.8)	0	2 (0.6)
頻脈	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
心室細動	2 (0.8)	0	2 (0.6)
急性心筋梗塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不整脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
冠動脈硬化症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
房室ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
慢性心不全	0	1 (1.3)	1 (0.3)
心タンポナーデ	0	1 (1.3)	1 (0.3)
心拡大	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
肥大型心筋症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心筋炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
収縮性心膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
洞不全症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
洞停止	1 (0.4)	0	1 (0.3)
洞性頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上室性期外収縮	0	1 (1.3)	1 (0.3)
心穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)
冠動脈穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ストレス心筋症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	85 (32.3)	17 (22.1)	102 (30.0)
鼻咽頭炎	45 (17.1)	12 (15.6)	57 (16.8)
気管支炎	6 (2.3)	0	6 (1.8)
帯状疱疹	4 (1.5)	2 (2.6)	6 (1.8)
尿路感染	6 (2.3)	0	6 (1.8)
胃腸炎	5 (1.9)	0	5 (1.5)
インフルエンザ	5 (1.9)	0	5 (1.5)
咽頭炎	4 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.5)
上気道感染	4 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.5)
肺炎	3 (1.1)	0	3 (0.9)
膀胱炎	0	2 (2.6)	2 (0.6)
爪真菌症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
足部白癬	2 (0.8)	0	2 (0.6)
トリコフィトン感染症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
虫垂炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
蓄膿	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.3)
Ｃ型肝炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
麦粒腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ヘルペス性角膜炎	0	1 (1.3)	1 (0.3)
精巣炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
急性中耳炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
慢性中耳炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿道炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歯感染	0	1 (1.3)	1 (0.3)
アデノイド咽頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
細菌感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
マイコバクテリア感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
穿刺部位感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	1 (0.3)
処置後感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	76 (28.9)	22 (28.6)	98 (28.8)
皮下出血	23 (8.7)	13 (16.9)	36 (10.6)
発疹	16 (6.1)	4 (5.2)	20 (5.9)
そう痒症	7 (2.7)	3 (3.9)	10 (2.9)
水疱	7 (2.7)	2 (2.6)	9 (2.6)
湿疹	6 (2.3)	3 (3.9)	9 (2.6)
紅斑	4 (1.5)	4 (5.2)	8 (2.4)
薬疹	6 (2.3)	0	6 (1.8)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
接触性皮膚炎	3 (1.1)	2 (2.6)	5 (1.5)
皮脂欠乏性湿疹	4 (1.5)	0	4 (1.2)
脂漏性皮膚炎	4 (1.5)	0	4 (1.2)
蕁麻疹	4 (1.5)	0	4 (1.2)
紫斑	1 (0.4)	2 (2.6)	3 (0.9)
皮膚剥脱	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
乾皮症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.4)	0	1 (0.3)
円形脱毛症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発汗障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
斑状出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
紅色汗疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
多汗症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
過角化	1 (0.4)	0	1 (0.3)
乾癬	1 (0.4)	0	1 (0.3)
全身性皮疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚びらん	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚刺激	1 (0.4)	0	1 (0.3)
顔面腫脹	0	1 (1.3)	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	76 (28.9)	20 (26.0)	96 (28.2)
背部痛	36 (13.7)	9 (11.7)	45 (13.2)
関節痛	7 (2.7)	3 (3.9)	10 (2.9)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
筋骨格痛	7 (2.7)	3 (3.9)	10 (2.9)
四肢痛	6 (2.3)	4 (5.2)	10 (2.9)
筋肉痛	5 (1.9)	1 (1.3)	6 (1.8)
頚部痛	3 (1.1)	2 (2.6)	5 (1.5)
筋骨格硬直	5 (1.9)	0	5 (1.5)
関節炎	3 (1.1)	0	3 (0.9)
骨痛	3 (1.1)	0	3 (0.9)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)	2 (2.6)	3 (0.9)
出血性関節症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
筋痙縮	0	2 (2.6)	2 (0.6)
骨粗鬆症	0	2 (2.6)	2 (0.6)
関節腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
関節周囲炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
変形性脊椎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腱鞘炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
椎間板突出	1 (0.4)	0	1 (0.3)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
手変形	0	1 (1.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (24.3)	28 (36.4)	92 (27.1)
発熱	33 (12.5)	14 (18.2)	47 (13.8)
穿刺部位出血	9 (3.4)	5 (6.5)	14 (4.1)
末梢性浮腫	5 (1.9)	5 (6.5)	10 (2.9)
穿刺部位疼痛	5 (1.9)	2 (2.6)	7 (2.1)
疲労	3 (1.1)	3 (3.9)	6 (1.8)
医療機器関連の血栓症	4 (1.5)	0	4 (1.2)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
カテーテル留置部位疼痛	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
倦怠感	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
浮腫	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
血管穿刺部位出血	2 (0.8)	0	2 (0.6)
廃用症候群	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
血管穿刺部位疼痛	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
カテーテル留置部位関連反応	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胸部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不快感	0	1 (1.3)	1 (0.3)
注射部位紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注射部位硬結	1 (0.4)	0	1 (0.3)
局所腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腋窩痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
分泌物分泌	1 (0.4)	0	1 (0.3)
穿刺部位反応	1 (0.4)	0	1 (0.3)
粘膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
潰瘍性出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
医療機器挿入合併症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	0	1 (1.3)	1 (0.3)
穿刺部位腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経系障害	66 (25.1)	16 (20.8)	82 (24.1)
頭痛	42 (16.0)	12 (15.6)	54 (15.9)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
浮動性めまい	7 (2.7)	2 (2.6)	9 (2.6)
感覚鈍麻	8 (3.0)	0	8 (2.4)
脳梗塞	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
頚動脈狭窄	2 (0.8)	0	2 (0.6)
失神寸前の状態	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
失神	2 (0.8)	0	2 (0.6)
ラクナ梗塞	2 (0.8)	0	2 (0.6)
脳血管発作	1 (0.4)	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (1.3)	1 (0.3)
体位性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.3)
異常感覚	1 (0.4)	0	1 (0.3)
塞栓性脳卒中	1 (0.4)	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
老年認知症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
平衡障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肋間神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
パーキンソン病	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脳幹卒中	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管障害	49 (18.6)	20 (26.0)	69 (20.3)
高血圧	17 (6.5)	9 (11.7)	26 (7.6)
出血	9 (3.4)	3 (3.9)	12 (3.5)
血腫	4 (1.5)	2 (2.6)	6 (1.8)
低血圧	4 (1.5)	2 (2.6)	6 (1.8)
起立性低血圧	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
静脈炎	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	3 (1.1)	0	3 (0.9)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
再潅流障害	3 (1.1)	0	3 (0.9)
大動脈解離	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
末梢冷感	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
血栓症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
空気塞栓症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
動脈硬化症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
循環虚脱	0	1 (1.3)	1 (0.3)
出血性梗塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
レイノー現象	1 (0.4)	0	1 (0.3)
大腿動脈閉塞	0	1 (1.3)	1 (0.3)
血管穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (18.3)	17 (22.1)	65 (19.1)
咳嗽	10 (3.8)	8 (10.4)	18 (5.3)
鼻出血	14 (5.3)	2 (2.6)	16 (4.7)
睡眠時無呼吸症候群	7 (2.7)	1 (1.3)	8 (2.4)
呼吸困難	2 (0.8)	2 (2.6)	4 (1.2)
上気道の炎症	2 (0.8)	2 (2.6)	4 (1.2)
口腔咽頭痛	2 (0.8)	2 (2.6)	4 (1.2)
胸水	2 (0.8)	0	2 (0.6)
誤嚥性肺炎	2 (0.8)	0	2 (0.6)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	0	2 (0.6)
発声障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	1 (0.3)
喀血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
低酸素症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
胸膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺うっ血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺高血圧症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
肺水腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	1 (1.3)	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.4)	0	1 (0.3)
声帯ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	49 (18.6)	15 (19.5)	64 (18.8)
ステント内冠動脈再狭窄	11 (4.2)	1 (1.3)	12 (3.5)
冠動脈再狭窄	5 (1.9)	4 (5.2)	9 (2.6)
挫傷	5 (1.9)	3 (3.9)	8 (2.4)
裂傷	3 (1.1)	0	3 (0.9)
擦過傷	3 (1.1)	0	3 (0.9)
転倒	2 (0.8)	0	2 (0.6)
橈骨骨折	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
皮下血腫	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
尿道損傷	2 (0.8)	0	2 (0.6)
外傷性出血	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
熱傷	2 (0.8)	0	2 (0.6)
四肢損傷	2 (0.8)	0	2 (0.6)
処置による出血	0	2 (2.6)	2 (0.6)
節足動物刺傷	0	1 (1.3)	1 (0.3)
石綿肺症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
凍瘡	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
鎖骨骨折	0	1 (1.3)	1 (0.3)
脂肪塞栓症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷性血尿	1 (0.4)	0	1 (0.3)
熱射病	1 (0.4)	0	1 (0.3)
瘢痕ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
靭帯捻挫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
創部分泌	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管偽動脈瘤	0	1 (1.3)	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	0	1 (1.3)	1 (0.3)
肉離れ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
術後発熱	0	1 (1.3)	1 (0.3)
処置後出血	0	1 (1.3)	1 (0.3)
創傷出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
骨格損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管確保合併症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
四肢圧挫損傷	0	1 (1.3)	1 (0.3)
処置による疼痛	0	1 (1.3)	1 (0.3)
外傷後疼痛	0	1 (1.3)	1 (0.3)
ステント内動脈再狭窄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷後頚部症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
精神障害	42 (16.0)	16 (20.8)	58 (17.1)
不眠症	37 (14.1)	12 (15.6)	49 (14.4)
譫妄	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
落ち着きのなさ	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
心身症	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
不安障害	0	2 (2.6)	2 (0.6)
不安	1 (0.4)	0	1 (0.3)
うつ病	1 (0.4)	0	1 (0.3)
解離	1 (0.4)	0	1 (0.3)
全般性不安障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
統合失調症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	26 (9.9)	6 (7.8)	32 (9.4)
糖尿病	5 (1.9)	0	5 (1.5)
高尿酸血症	5 (1.9)	0	5 (1.5)
痛風	4 (1.5)	0	4 (1.2)
低カリウム血症	2 (0.8)	2 (2.6)	4 (1.2)
脂質異常症	4 (1.5)	0	4 (1.2)
高カリウム血症	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
食欲減退	1 (0.4)	2 (2.6)	3 (0.9)
高脂血症	3 (1.1)	0	3 (0.9)
高コレステロール血症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
高血糖	2 (0.8)	0	2 (0.6)
低血糖症	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
低ナトリウム血症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
電解質失調	1 (0.4)	0	1 (0.3)
臨床検査	26 (9.9)	5 (6.5)	31 (9.1)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
血圧低下	3 (1.1)	2 (2.6)	5 (1.5)
血中尿酸増加	5 (1.9)	0	5 (1.5)
尿中血陽性	1 (0.4)	2 (2.6)	3 (0.9)
血中クレアチニン増加	2 (0.8)	0	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
肝機能検査異常	2 (0.8)	0	2 (0.6)
前立腺特異性抗原増加	2 (0.8)	0	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図ＱＲＳ群延長	1 (0.4)	0	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
体重減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
便潜血陽性	1 (0.4)	0	1 (0.3)
細胞マーカー増加	0	1 (1.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	23 (8.7)	8 (10.4)	31 (9.1)
血尿	15 (5.7)	4 (5.2)	19 (5.6)
腎機能障害	2 (0.8)	3 (3.9)	5 (1.5)
排尿困難	2 (0.8)	0	2 (0.6)
慢性腎不全	2 (0.8)	0	2 (0.6)
尿管結石	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
頻尿	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	0	1 (1.3)	1 (0.3)
腎萎縮	0	1 (1.3)	1 (0.3)
急性腎不全	1 (0.4)	0	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	17 (6.5)	6 (7.8)	23 (6.8)
貧血	6 (2.3)	4 (5.2)	10 (2.9)
鉄欠乏性貧血	2 (0.8)	2 (2.6)	4 (1.2)
血小板減少症	4 (1.5)	0	4 (1.2)
白血球減少症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
播種性血管内凝固	1 (0.4)	0	1 (0.3)
リンパ節症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	0	1 (1.3)	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	13 (4.9)	5 (6.5)	18 (5.3)
肝機能異常	7 (2.7)	2 (2.6)	9 (2.6)
薬物性肝障害	4 (1.5)	2 (2.6)	6 (1.8)
アルコール性肝疾患	0	1 (1.3)	1 (0.3)
胆嚢炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼障害	12 (4.6)	4 (5.2)	16 (4.7)
白内障	3 (1.1)	1 (1.3)	4 (1.2)
結膜炎	3 (1.1)	0	3 (0.9)
糖尿病網膜症	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
結膜出血	2 (0.8)	0	2 (0.6)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
眼出血	0	2 (2.6)	2 (0.6)
緑内障	1 (0.4)	1 (1.3)	2 (0.6)
結膜浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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）	13 (4.9)	0	13 (3.8)
膀胱癌	2 (0.8)	0	2 (0.6)
胃癌	2 (0.8)	0	2 (0.6)
脂肪腫	2 (0.8)	0	2 (0.6)
角膜の良性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
リンパ節転移	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
大腸腺腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
消化管間質性腫瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
線維性組織球腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	7 (2.7)	4 (5.2)	11 (3.2)
回転性めまい	2 (0.8)	3 (3.9)	5 (1.5)
耳鳴	2 (0.8)	0	2 (0.6)
耳茸	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳出血	0	1 (1.3)	1 (0.3)
鼓膜穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	6 (2.3)	0	6 (1.8)
女性化乳房	2 (0.8)	0	2 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 35　　有害事象の性別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	男性 263 例	女性 77 例	計（不明を含む） 340 例
骨盤痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
前立腺腫大	1 (0.4)	0	1 (0.3)
免疫系障害	2 (0.8)	1 (1.3)	3 (0.9)
アナフィラキシーショック	0	1 (1.3)	1 (0.3)
食物アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
内分泌障害	2 (0.8)	0	2 (0.6)
甲状腺機能低下症	2 (0.8)	0	2 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
膵胆管合流異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

2.7.4.7.3.3 有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験）

表 36　　カテゴリー別有害事象の腎機能別集計（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 群

患者数	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数（%）	73 (86.9)	174 (91.6)	55 (82.1)	4 (100.0)	310 (88.8)
軽度	72 (85.7)	169 (88.9)	55 (82.1)	4 (100.0)	304 (87.1)
中等度	15 (17.9)	32 (16.8)	13 (19.4)	1 (25.0)	62 (17.8)
重度	6 (7.1)	20 (10.5)	10 (14.9)	0	36 (10.3)
重篤な有害事象発現例数（%）	22 (26.2)	53 (27.9)	19 (28.4)	1 (25.0)	95 (27.2)
死亡以外	19 (22.6)	49 (25.8)	19 (28.4)	1 (25.0)	88 (25.2)
死亡	3 (3.6)	5 (2.6)	0	0	8 (2.3)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	9 (10.7)	14 (7.4)	9 (13.4)	0	34 (9.7)
重篤な有害事象	7 (8.3)	4 (2.1)	6 (9.0)	0	17 (4.9)

例数（%）

表 37　　カテゴリー別有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

患者数	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数（%）	82 (90.1)	169 (91.4)	56 (96.6)	3 (100.0)	313 (92.1)
軽度	80 (87.9)	164 (88.6)	52 (89.7)	3 (100.0)	301 (88.5)
中等度	20 (22.0)	40 (21.6)	21 (36.2)	2 (66.7)	84 (24.7)
重度	7 (7.7)	18 (9.7)	10 (17.2)	0	36 (10.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	25 (27.5)	64 (34.6)	22 (37.9)	2 (66.7)	113 (33.2)
死亡以外	25 (27.5)	62 (33.5)	21 (36.2)	2 (66.7)	110 (32.4)
死亡	0	2 (1.1)	2 (3.4)	0	4 (1.2)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	11 (12.1)	16 (8.6)	11 (19.0)	1 (33.3)	39 (11.5)
重篤な有害事象	8 (8.8)	11 (5.9)	7 (12.1)	1 (33.3)	27 (7.9)

例数（%）

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数	73 (86.9)	174 (91.6)	55 (82.1)	4 (100.0)	310 (88.8)
有害事象発現件数	435	921	377	19	1763
胃腸障害	35 (41.7)	64 (33.7)	27 (40.3)	2 (50.0)	130 (37.2)
便秘	17 (20.2)	20 (10.5)	11 (16.4)	2 (50.0)	50 (14.3)
下痢	5 (6.0)	14 (7.4)	4 (6.0)	0	23 (6.6)
嘔吐	7 (8.3)	6 (3.2)	6 (9.0)	0	19 (5.4)
悪心	4 (4.8)	10 (5.3)	3 (4.5)	0	17 (4.9)
腹部不快感	3 (3.6)	3 (1.6)	1 (1.5)	0	8 (2.3)
歯肉出血	1 (1.2)	3 (1.6)	4 (6.0)	0	8 (2.3)
上腹部痛	1 (1.2)	2 (1.1)	4 (6.0)	0	7 (2.0)
腹部膨満	0	3 (1.6)	1 (1.5)	0	4 (1.1)
結腸ポリープ	0	2 (1.1)	1 (1.5)	0	4 (1.1)
口腔内出血	0	3 (1.6)	1 (1.5)	0	4 (1.1)
齲歯	1 (1.2)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
胃潰瘍	2 (2.4)	1 (0.5)	0	0	3 (0.9)
胃炎	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
口内炎	1 (1.2)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
痔出血	0	2 (1.1)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
下腹部痛	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
萎縮性胃炎	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
胃腸出血	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
歯肉炎	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
メレナ	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
歯周病	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
上部消化管出血	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
口唇出血	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
裂肛	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
大腸炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
虚血性大腸炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腸憩室	0	0	0	0	1 (0.3)
胃ポリープ	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
歯肉腫脹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
舌炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
血便排泄	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
痔核	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腰ヘルニア	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
食道潰瘍出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
歯周炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
直腸出血	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
後腹膜線維症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
小腸潰瘍	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
臍ヘルニア	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肛門出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
下部消化管出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
排便障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腹腔内出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
出血性小腸潰瘍	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
弛緩歯	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	31 (36.9)	71 (37.4)	25 (37.3)	0	129 (37.0)
皮下出血	19 (22.6)	35 (18.4)	14 (20.9)	0	69 (19.8)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
湿疹	3 (3.6)	9 (4.7)	2 (3.0)	0	14 (4.0)
発疹	3 (3.6)	8 (4.2)	2 (3.0)	0	13 (3.7)
水疱	1 (1.2)	5 (2.6)	2 (3.0)	0	8 (2.3)
接触性皮膚炎	4 (4.8)	2 (1.1)	1 (1.5)	0	7 (2.0)
薬疹	2 (2.4)	3 (1.6)	1 (1.5)	0	6 (1.7)
紅斑	2 (2.4)	4 (2.1)	0	0	6 (1.7)
皮脂欠乏性湿疹	0	4 (2.1)	1 (1.5)	0	5 (1.4)
そう痒症	0	5 (2.6)	0	0	5 (1.4)
蕁麻疹	1 (1.2)	3 (1.6)	1 (1.5)	0	5 (1.4)
紫斑	1 (1.2)	1 (0.5)	2 (3.0)	0	4 (1.1)
斑状出血	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
過角化	2 (2.4)	0	1 (1.5)	0	3 (0.9)
皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
点状出血	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
皮膚びらん	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
皮膚剥脱	1 (1.2)	0	1 (1.5)	0	2 (0.6)
皮下結節	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
ざ瘡	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
皮膚嚢腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
おむつ皮膚炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
多汗症	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
皮膚変色	0	0	0	0	1 (0.3)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
爪床出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
全身紅斑	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (31.0)	61 (32.1)	24 (35.8)	2 (50.0)	113 (32.4)
発熱	16 (19.0)	23 (12.1)	12 (17.9)	1 (25.0)	52 (14.9)
穿刺部位出血	7 (8.3)	12 (6.3)	7 (10.4)	0	26 (7.4)
非心臓性胸痛	3 (3.6)	5 (2.6)	0	0	8 (2.3)
末梢性浮腫	2 (2.4)	4 (2.1)	1 (1.5)	0	7 (2.0)
血管穿刺部位出血	0	4 (2.1)	2 (3.0)	0	6 (1.7)
穿刺部位疼痛	1 (1.2)	4 (2.1)	1 (1.5)	0	6 (1.7)
乾燥症	1 (1.2)	1 (0.5)	0	1 (25.0)	3 (0.9)
カテーテル留置部位出血	0	2 (1.1)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
穿刺部位反応	1 (1.2)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
胸部不快感	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
胸痛	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
顔面浮腫	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
疲労	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
浮腫	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
医療機器合併症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
医療機器関連の血栓症	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
医療機器挿入合併症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
投与部位反応	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
適用部位発疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
顔面痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
熱感	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
歩行障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
注射部位びらん	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
注射部位紅斑	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
注射部位血腫	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
倦怠感	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
疼痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
口渇	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位血腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
医療機器閉塞	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
穿刺部位硬結	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位腫脹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
心臓障害	23 (27.4)	62 (32.6)	22 (32.8)	1 (25.0)	110 (31.5)
心筋梗塞	6 (7.1)	20 (10.5)	7 (10.4)	0	34 (9.7)
狭心症	4 (4.8)	5 (2.6)	7 (10.4)	0	16 (4.6)
冠動脈狭窄	1 (1.2)	13 (6.8)	0	0	14 (4.0)
徐脈	2 (2.4)	6 (3.2)	1 (1.5)	0	10 (2.9)
心不全	1 (1.2)	3 (1.6)	4 (6.0)	0	8 (2.3)
心室性頻脈	3 (3.6)	5 (2.6)	0	0	8 (2.3)
心室性期外収縮	2 (2.4)	5 (2.6)	0	0	7 (2.0)
心室細動	2 (2.4)	2 (1.1)	1 (1.5)	0	5 (1.4)
不安定狭心症	1 (1.2)	2 (1.1)	1 (1.5)	0	4 (1.1)
うっ血性心不全	0	3 (1.6)	0	1 (25.0)	4 (1.1)
心房細動	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
動悸	0	1 (0.5)	1 (1.5)	1 (25.0)	3 (0.9)
心嚢液貯留	0	2 (1.1)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
頻脈	1 (1.2)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
急性心筋梗塞	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
不整脈	1 (1.2)	0	1 (1.5)	0	2 (0.6)
心原性ショック	0	0	2 (3.0)	0	2 (0.6)
心筋虚血	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
心膜炎	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
上室性期外収縮	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
心臓内血栓	0	0	2 (3.0)	0	2 (0.6)
冠動脈解離	1 (1.2)	0	1 (1.5)	0	2 (0.6)
左脚ブロック	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
慢性心不全	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
心筋断裂	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
プリンツメタル狭心症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
洞不全症候群	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
上室性頻脈	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
心不快感	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
梗塞後狭心症	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
無脈性電気活動	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
冠動脈穿孔	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	19 (22.6)	52 (27.4)	20 (29.9)	3 (75.0)	95 (27.2)
鼻咽頭炎	12 (14.3)	31 (16.3)	10 (14.9)	2 (50.0)	55 (15.8)
尿路感染	1 (1.2)	2 (1.1)	4 (6.0)	0	8 (2.3)
肺炎	1 (1.2)	3 (1.6)	2 (3.0)	1 (25.0)	7 (2.0)
上気道感染	1 (1.2)	4 (2.1)	1 (1.5)	0	6 (1.7)
胃腸炎	2 (2.4)	2 (1.1)	0	0	4 (1.1)
インフルエンザ	0	4 (2.1)	0	0	4 (1.1)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
鼻炎	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	1 (25.0)	4 (1.1)
気管支炎	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
咽頭炎	1 (1.2)	0	2 (3.0)	0	3 (0.9)
耳下腺炎	1 (1.2)	0	1 (1.5)	0	2 (0.6)
腎盂腎炎	0	0	2 (3.0)	0	2 (0.6)
尿道炎	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
感染性皮膚嚢腫	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
菌血症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
帯状疱疹	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
麦粒腫	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
感染	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
喉頭炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
外耳炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
足部白癬	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
扁桃炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
創傷感染	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
肛門膿瘍	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
鼠径部膿瘍	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
軟部組織感染	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
口腔細菌感染	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (23.8)	50 (26.3)	19 (28.4)	1 (25.0)	90 (25.8)
鼻出血	11 (13.1)	15 (7.9)	10 (14.9)	1 (25.0)	37 (10.6)
咳嗽	3 (3.6)	12 (6.3)	2 (3.0)	0	17 (4.9)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
呼吸困難	3 (3.6)	9 (4.7)	3 (4.5)	0	15 (4.3)
喀血	3 (3.6)	3 (1.6)	3 (4.5)	0	9 (2.6)
上気道の炎症	3 (3.6)	4 (2.1)	1 (1.5)	0	8 (2.3)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.2)	3 (1.6)	0	0	4 (1.1)
労作性呼吸困難	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
過換気	0	2 (1.1)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
慢性気管支炎	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
鼻閉	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
口腔咽頭痛	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
無気肺	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
発声障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
肺気腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
胸水	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肺うっ血	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
肺水腫	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肥厚性鼻炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
上気道分泌増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
胸部出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	15 (17.9)	55 (28.9)	16 (23.9)	0	86 (24.6)
背部痛	8 (9.5)	26 (13.7)	10 (14.9)	0	44 (12.6)
四肢痛	1 (1.2)	8 (4.2)	3 (4.5)	0	12 (3.4)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
筋肉痛	1 (1.2)	8 (4.2)	2 (3.0)	0	11 (3.2)
関節痛	2 (2.4)	5 (2.6)	2 (3.0)	0	9 (2.6)
筋骨格痛	2 (2.4)	3 (1.6)	3 (4.5)	0	8 (2.3)
筋骨格硬直	3 (3.6)	3 (1.6)	0	0	6 (1.7)
出血性関節症	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
筋力低下	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
頚部痛	0	2 (1.1)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
側腹部痛	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
関節周囲炎	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
変形性脊椎症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
骨嚢腫	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
骨痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
尺骨部痛	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
筋肉内出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
筋痙縮	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
変形性関節症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
骨粗鬆症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
滑液嚢腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
筋肉疲労	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
精神障害	13 (15.5)	40 (21.1)	18 (26.9)	1 (25.0)	72 (20.6)
不眠症	10 (11.9)	29 (15.3)	14 (20.9)	0	53 (15.2)
落ち着きのなさ	1 (1.2)	8 (4.2)	4 (6.0)	1 (25.0)	14 (4.0)
譫妄	1 (1.2)	2 (1.1)	2 (3.0)	0	5 (1.4)
不安	3 (3.6)	1 (0.5)	0	0	4 (1.1)
うつ病	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
激越	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
睡眠障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
心身症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
不安障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
身体疾患による精神障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	18 (21.4)	42 (22.1)	10 (14.9)	1 (25.0)	71 (20.3)
挫傷	5 (6.0)	6 (3.2)	3 (4.5)	0	14 (4.0)
ステント内冠動脈再狭窄	6 (7.1)	6 (3.2)	1 (1.5)	0	13 (3.7)
処置による疼痛	2 (2.4)	4 (2.1)	1 (1.5)	0	7 (2.0)
皮下血腫	1 (1.2)	5 (2.6)	0	0	6 (1.7)
冠動脈再狭窄	0	5 (2.6)	1 (1.5)	0	6 (1.7)
処置後出血	3 (3.6)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	5 (1.4)
処置による出血	1 (1.2)	3 (1.6)	1 (1.5)	0	5 (1.4)
転倒	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
靭帯捻挫	1 (1.2)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
外傷性出血	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
ステント内動脈再狭窄	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
頭部損傷	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
裂傷	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
擦過傷	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
熱傷	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
創合併症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
歯牙破折	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
動物咬傷	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
節足動物咬傷	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
節足動物刺傷	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
圧迫骨折	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
引っかき傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
脛骨骨折	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
尿道損傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
切開部位出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
創傷出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
脳挫傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
処置後合併症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.3)
処置後心筋梗塞	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
注射に伴う反応	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
神経系障害	20 (23.8)	37 (19.5)	14 (20.9)	0	71 (20.3)
頭痛	10 (11.9)	12 (6.3)	7 (10.4)	0	29 (8.3)
浮動性めまい	0	7 (3.7)	2 (3.0)	0	9 (2.6)
感覚鈍麻	3 (3.6)	3 (1.6)	1 (1.5)	0	7 (2.0)
失神寸前の状態	1 (1.2)	3 (1.6)	1 (1.5)	0	5 (1.4)
脳梗塞	1 (1.2)	2 (1.1)	1 (1.5)	0	4 (1.1)
体位性めまい	2 (2.4)	2 (1.1)	0	0	4 (1.1)
脳出血	2 (2.4)	1 (0.5)	0	0	3 (0.9)
肋間神経痛	1 (1.2)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
ラクナ梗塞	0	2 (1.1)	1 (1.5)	0	3 (0.9)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
単麻痺	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
緊張性頭痛	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
コリン作動性症候群	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
味覚異常	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
頭部不快感	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
意識消失	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
感覚異常性大腿神経痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
神経痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
脊椎炎性脊髄症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
くも膜下出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
失神	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
椎骨動脈閉塞	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
認知障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血管障害	18 (21.4)	30 (15.8)	14 (20.9)	1 (25.0)	63 (18.1)
高血圧	7 (8.3)	8 (4.2)	8 (11.9)	0	23 (6.6)
出血	4 (4.8)	9 (4.7)	2 (3.0)	0	15 (4.3)
血腫	0	4 (2.1)	4 (6.0)	1 (25.0)	9 (2.6)
低血圧	2 (2.4)	3 (1.6)	2 (3.0)	0	7 (2.0)
起立性低血圧	2 (2.4)	1 (0.5)	0	0	3 (0.9)
静脈炎	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
再潅流障害	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
コントロール不良の血圧	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
動脈瘤	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
大動脈狭窄	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
動静脈瘻	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
循環虚脱	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
潮紅	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
レイノー現象	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血管障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	6 (7.1)	26 (13.7)	12 (17.9)	1 (25.0)	45 (12.9)
高尿酸血症	0	7 (3.7)	5 (7.5)	0	12 (3.4)
糖尿病	1 (1.2)	7 (3.7)	1 (1.5)	0	9 (2.6)
低血糖症	0	2 (1.1)	4 (6.0)	0	6 (1.7)
痛風	0	2 (1.1)	3 (4.5)	0	5 (1.4)
高カリウム血症	1 (1.2)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
低カリウム血症	0	2 (1.1)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
脂質異常症	1 (1.2)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
高脂血症	2 (2.4)	1 (0.5)	0	0	3 (0.9)
脱水	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
高血糖	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
食欲減退	1 (1.2)	0	1 (1.5)	0	2 (0.6)
高コレステロール血症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
低アルブミン血症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血液量減少症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	14 (16.7)	20 (10.5)	9 (13.4)	0	43 (12.3)
血尿	11 (13.1)	9 (4.7)	7 (10.4)	0	27 (7.7)
乏尿	1 (1.2)	3 (1.6)	0	0	4 (1.1)
尿道出血	2 (2.4)	1 (0.5)	0	0	3 (0.9)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
尿管結石	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
排尿困難	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
頻尿	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
急性腎不全	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
腎機能障害	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
水腎症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
腎結石症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
中毒性ネフロパシー	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
腎障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
尿管狭窄	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
尿道障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
尿道痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
糖尿病性腎症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
臨床検査	7 (8.3)	16 (8.4)	6 (9.0)	0	30 (8.6)
血中尿酸増加	2 (2.4)	2 (1.1)	1 (1.5)	0	5 (1.4)
尿中血陽性	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
血圧上昇	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
肝機能検査異常	1 (1.2)	0	1 (1.5)	0	2 (0.6)
出血時間延長	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
血中カリウム減少	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
血圧低下	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
尿中血	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
心電図異常	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
好酸球数増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
心拍数減少	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
脂質異常	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
体重減少	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
眼障害	6 (7.1)	11 (5.8)	6 (9.0)	0	23 (6.6)
白内障	1 (1.2)	4 (2.1)	0	0	5 (1.4)
結膜出血	0	2 (1.1)	2 (3.0)	0	4 (1.1)
糖尿病網膜症	2 (2.4)	0	2 (3.0)	0	4 (1.1)
眼精疲労	1 (1.2)	0	1 (1.5)	0	2 (0.6)
結膜炎	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
眼乾燥	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
網膜出血	0	0	2 (3.0)	0	2 (0.6)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
眼瞼痙攣	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
黄斑浮腫	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
網膜滲出物	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
脈絡網膜障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
肝胆道系障害	4 (4.8)	9 (4.7)	3 (4.5)	0	18 (5.2)
肝機能異常	2 (2.4)	5 (2.6)	2 (3.0)	0	10 (2.9)
脂肪肝	2 (2.4)	2 (1.1)	0	0	4 (1.1)
急性胆嚢炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
胆石症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肝嚢胞	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
過形成性胆嚢症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肝障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肝損傷	0	0	0	0	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	7 (8.3)	7 (3.7)	3 (4.5)	0	17 (4.9)
回転性めまい	2 (2.4)	3 (1.6)	1 (1.5)	0	6 (1.7)
耳出血	1 (1.2)	2 (1.1)	2 (3.0)	0	5 (1.4)
耳鳴	2 (2.4)	2 (1.1)	0	0	4 (1.1)
片耳難聴	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
耳垢栓塞	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
突発難聴	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0	9 (4.7)	3 (4.5)	2 (50.0)	14 (4.0)
貧血	0	6 (3.2)	2 (3.0)	1 (25.0)	9 (2.6)
好酸球増加症	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0	2 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
白血球減少症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血小板増加症	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (2.4)	5 (2.6)	1 (1.5)	0	8 (2.3)
良性前立腺肥大症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)

表 38　　有害事象の腎機能別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	正常 84 例	軽度 190 例	中等度 67 例	重度 4 例	計（不明を含む） 349 例
前立腺結石	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
性器発疹	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
女性化乳房	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
陰茎出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
前立腺炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
子宮頚部出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
前立腺腫大	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
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）	3 (3.6)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	5 (1.4)
脂肪腫	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
神経腫	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
脂漏性角化症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
卵巣新生物	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
免疫系障害	1 (1.2)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	3 (0.9)
複合アレルギー	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
造影剤アレルギー	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
内分泌障害	1 (1.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
甲状腺機能亢進症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)
表皮融解	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.3)

eGFR 単位：mL/min/1.73m^2　　例数（%）
事象名：MedDRA/J 15.0

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数	82 (90.1)	169 (91.4)	56 (96.6)	3 (100.0)	313 (92.1)
有害事象発現件数	384	861	319	11	1586
胃腸障害	39 (42.9)	81 (43.8)	30 (51.7)	0	151 (44.4)
便秘	15 (16.5)	24 (13.0)	12 (20.7)	0	52 (15.3)
嘔吐	8 (8.8)	13 (7.0)	6 (10.3)	0	27 (7.9)
悪心	5 (5.5)	16 (8.6)	3 (5.2)	0	24 (7.1)
下痢	5 (5.5)	14 (7.6)	4 (6.9)	0	23 (6.8)
腹部不快感	3 (3.3)	5 (2.7)	1 (1.7)	0	9 (2.6)
齲歯	4 (4.4)	4 (2.2)	0	0	8 (2.4)
腹痛	1 (1.1)	5 (2.7)	0	0	6 (1.8)
消化不良	0	6 (3.2)	0	0	6 (1.8)
胃炎	2 (2.2)	4 (2.2)	0	0	6 (1.8)
口内炎	0	5 (2.7)	0	0	5 (1.5)
口唇炎	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.7)	0	4 (1.2)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	4 (1.2)
上腹部痛	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
胃ポリープ	0	1 (0.5)	2 (3.4)	0	3 (0.9)
歯肉出血	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
メレナ	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
歯周炎	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
歯痛	0	2 (1.1)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
痔出血	0	2 (1.1)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
腹部膨満	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
アフタ性口内炎	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
結腸ポリープ	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
腸憩室	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
腸炎	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
萎縮性胃炎	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (0.6)
胃腸出血	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
歯肉腫脹	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
裂孔ヘルニア	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
排便障害	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
裂肛	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
出血性腸憩室	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
小腸炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
鼓腸	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
胃出血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
胃潰瘍	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
胃腸管血管異形成	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
歯肉痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血便排泄	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
痔核	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
口腔内出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
直腸炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
歯根嚢胞	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
十二指腸瘢痕	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
食道ポリープ	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
糞塊	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
顕微鏡的大腸炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
アレルギー性大腸炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
心臓障害	26 (28.6)	67 (36.2)	21 (36.2)	1 (33.3)	117 (34.4)
心筋梗塞	7 (7.7)	11 (5.9)	4 (6.9)	0	23 (6.8)
狭心症	4 (4.4)	14 (7.6)	3 (5.2)	0	21 (6.2)
冠動脈狭窄	1 (1.1)	10 (5.4)	6 (10.3)	0	17 (5.0)
心房細動	2 (2.2)	7 (3.8)	1 (1.7)	0	10 (2.9)
徐脈	2 (2.2)	6 (3.2)	0	0	8 (2.4)
心不全	1 (1.1)	5 (2.7)	2 (3.4)	0	8 (2.4)
心室性頻脈	5 (5.5)	2 (1.1)	1 (1.7)	0	8 (2.4)
心室性期外収縮	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.7)	0	6 (1.8)
不安定狭心症	2 (2.2)	3 (1.6)	0	0	5 (1.5)
動悸	2 (2.2)	3 (1.6)	0	0	5 (1.5)
心筋虚血	0	4 (2.2)	0	0	4 (1.2)
プリンツメタル狭心症	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	4 (1.2)
冠動脈解離	2 (2.2)	2 (1.1)	0	0	4 (1.2)
心原性ショック	0	2 (1.1)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
うっ血性心不全	0	0	1 (1.7)	1 (33.3)	2 (0.6)
冠動脈閉塞	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
心膜炎	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
頻脈	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
心室細動	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.6)
急性心筋梗塞	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
不整脈	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
冠動脈硬化症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
房室ブロック	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
慢性心不全	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
心タンポナーデ	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
心拡大	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肥大型心筋症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
心筋炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
収縮性心膜炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
洞不全症候群	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
洞停止	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
上室性期外収縮	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
心穿孔	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
冠動脈穿孔	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
ストレス心筋症	0	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	29 (31.9)	55 (29.7)	16 (27.6)	2 (66.7)	102 (30.0)
鼻咽頭炎	19 (20.9)	32 (17.3)	6 (10.3)	0	57 (16.8)
気管支炎	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (3.4)	0	6 (1.8)
帯状疱疹	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.7)	0	6 (1.8)
尿路感染	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (5.2)	0	6 (1.8)
胃腸炎	2 (2.2)	1 (0.5)	1 (1.7)	1 (33.3)	5 (1.5)
インフルエンザ	1 (1.1)	4 (2.2)	0	0	5 (1.5)
咽頭炎	2 (2.2)	3 (1.6)	0	0	5 (1.5)
上気道感染	1 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (33.3)	5 (1.5)
肺炎	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
膀胱炎	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
爪真菌症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
足部白癬	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
トリコフィトン感染症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
アデノウイルス結膜炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
虫垂炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
蓄膿	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
Ｃ型肝炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
麦粒腫	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
ヘルペス性角膜炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
精巣炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
外耳炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
急性中耳炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
慢性中耳炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
尿道炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
歯感染	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
アデノイド咽頭炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
細菌感染	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
マイコバクテリア感染	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
穿刺部位感染	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
処置後感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	24 (26.4)	58 (31.4)	16 (27.6)	0	98 (28.8)
皮下出血	11 (12.1)	16 (8.6)	9 (15.5)	0	36 (10.6)
発疹	5 (5.5)	13 (7.0)	2 (3.4)	0	20 (5.9)
そう痒症	2 (2.2)	8 (4.3)	0	0	10 (2.9)
水疱	2 (2.2)	7 (3.8)	0	0	9 (2.6)
湿疹	1 (1.1)	6 (3.2)	2 (3.4)	0	9 (2.6)
紅斑	4 (4.4)	3 (1.6)	1 (1.7)	0	8 (2.4)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
薬疹	0	4 (2.2)	2 (3.4)	0	6 (1.8)
接触性皮膚炎	0	4 (2.2)	1 (1.7)	0	5 (1.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	4 (2.2)	0	0	4 (1.2)
脂漏性皮膚炎	0	4 (2.2)	0	0	4 (1.2)
蕁麻疹	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (3.4)	0	4 (1.2)
紫斑	1 (1.1)	0	2 (3.4)	0	3 (0.9)
皮膚剥脱	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.6)
乾皮症	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (0.6)
ざ瘡	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
円形脱毛症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
発汗障害	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
斑状出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
紅色汗疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
多汗症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
過角化	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
乾癬	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
全身性皮疹	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
皮膚びらん	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
皮膚刺激	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
顔面腫脹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
全身性そう痒症	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
皮膚出血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	26 (28.6)	53 (28.6)	16 (27.6)	0	96 (28.2)
背部痛	13 (14.3)	23 (12.4)	8 (13.8)	0	45 (13.2)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
関節痛	4 (4.4)	6 (3.2)	0	0	10 (2.9)
筋骨格痛	1 (1.1)	7 (3.8)	2 (3.4)	0	10 (2.9)
四肢痛	3 (3.3)	4 (2.2)	3 (5.2)	0	10 (2.9)
筋肉痛	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.7)	0	6 (1.8)
頚部痛	2 (2.2)	3 (1.6)	0	0	5 (1.5)
筋骨格硬直	0	4 (2.2)	1 (1.7)	0	5 (1.5)
関節炎	0	2 (1.1)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
骨痛	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.1)	0	2 (3.4)	0	3 (0.9)
出血性関節症	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (0.6)
筋痙縮	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
骨粗鬆症	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
関節腫脹	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
関節周囲炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
変形性脊椎症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腱鞘炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
椎間板突出	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
狭窄性腱鞘炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
手変形	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (29.7)	53 (28.6)	11 (19.0)	0	92 (27.1)
発熱	14 (15.4)	28 (15.1)	4 (6.9)	0	47 (13.8)
穿刺部位出血	4 (4.4)	8 (4.3)	2 (3.4)	0	14 (4.1)
末梢性浮腫	2 (2.2)	7 (3.8)	1 (1.7)	0	10 (2.9)
穿刺部位疼痛	2 (2.2)	3 (1.6)	2 (3.4)	0	7 (2.1)
疲労	2 (2.2)	3 (1.6)	1 (1.7)	0	6 (1.8)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
医療機器関連の血栓症	2 (2.2)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	4 (1.2)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
倦怠感	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
浮腫	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
血管穿刺部位出血	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
廃用症候群	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
血管穿刺部位疼痛	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
カテーテル留置部位関連反応	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
胸部不快感	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
悪寒	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
不快感	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
注射部位紅斑	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
注射部位硬結	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
局所腫脹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腫脹	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
腋窩痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
分泌物分泌	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
穿刺部位反応	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
粘膜出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
潰瘍性出血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
医療機器挿入合併症	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
医療機器閉塞	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
穿刺部位腫脹	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
神経系障害	19 (20.9)	47 (25.4)	14 (24.1)	1 (33.3)	82 (24.1)
頭痛	13 (14.3)	31 (16.8)	8 (13.8)	1 (33.3)	54 (15.9)
浮動性めまい	2 (2.2)	6 (3.2)	1 (1.7)	0	9 (2.6)
感覚鈍麻	3 (3.3)	3 (1.6)	1 (1.7)	0	8 (2.4)
脳梗塞	0	2 (1.1)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
頚動脈狭窄	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.6)
失神寸前の状態	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
失神	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
ラクナ梗塞	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (0.6)
脳血管発作	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
体位性めまい	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
異常感覚	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
老年認知症	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.3)
平衡障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肋間神経痛	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
パーキンソン病	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
脳幹卒中	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血管障害	15 (16.5)	38 (20.5)	14 (24.1)	1 (33.3)	69 (20.3)
高血圧	6 (6.6)	14 (7.6)	4 (6.9)	1 (33.3)	26 (7.6)
出血	5 (5.5)	4 (2.2)	3 (5.2)	0	12 (3.5)
血腫	1 (1.1)	5 (2.7)	0	0	6 (1.8)
低血圧	0	2 (1.1)	4 (6.9)	0	6 (1.8)
起立性低血圧	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
静脈炎	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.1)	0	2 (3.4)	0	3 (0.9)
再潅流障害	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
大動脈解離	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (0.6)
末梢冷感	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
血栓症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
空気塞栓症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
動脈硬化症	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
循環虚脱	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
出血性梗塞	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
レイノー現象	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
大腿動脈閉塞	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血管穿孔	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (20.9)	32 (17.3)	14 (24.1)	0	65 (19.1)
咳嗽	8 (8.8)	7 (3.8)	3 (5.2)	0	18 (5.3)
鼻出血	2 (2.2)	9 (4.9)	5 (8.6)	0	16 (4.7)
睡眠時無呼吸症候群	2 (2.2)	3 (1.6)	3 (5.2)	0	8 (2.4)
呼吸困難	0	3 (1.6)	1 (1.7)	0	4 (1.2)
上気道の炎症	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.7)	0	4 (1.2)
口腔咽頭痛	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	4 (1.2)
胸水	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (0.6)
発声障害	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
労作性呼吸困難	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
喀血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
低酸素症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
間質性肺疾患	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
胸膜炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肺うっ血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肺高血圧症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肺水腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
鼻漏	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
声帯ポリープ	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	20 (22.0)	32 (17.3)	12 (20.7)	0	64 (18.8)
ステント内冠動脈再狭窄	6 (6.6)	6 (3.2)	0	0	12 (3.5)
冠動脈再狭窄	2 (2.2)	6 (3.2)	1 (1.7)	0	9 (2.6)
挫傷	2 (2.2)	5 (2.7)	1 (1.7)	0	8 (2.4)
裂傷	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
擦過傷	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
転倒	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
橈骨骨折	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.6)
皮下血腫	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
尿道損傷	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
外傷性出血	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
熱傷	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (0.6)
四肢損傷	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
処置による出血	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.6)
節足動物刺傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
石綿肺症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
凍瘡	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
鎖骨骨折	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
脂肪塞栓症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
骨折	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
外傷性血尿	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
熱射病	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
靭帯捻挫	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
創部分泌	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肉離れ	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
術後発熱	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
処置後出血	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
創傷出血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
骨格損傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
皮膚損傷	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
外傷性頭蓋内出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血管確保合併症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
四肢圧挫損傷	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
処置による疼痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
ステント内動脈再狭窄	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
外傷後頚部症候群	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
精神障害	15 (16.5)	23 (12.4)	18 (31.0)	1 (33.3)	58 (17.1)
不眠症	13 (14.3)	20 (10.8)	14 (24.1)	1 (33.3)	49 (14.4)
譫妄	0	1 (0.5)	2 (3.4)	0	3 (0.9)
落ち着きのなさ	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)
心身症	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (0.6)
不安障害	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
不安	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
うつ病	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
解離	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
全般性不安障害	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
統合失調症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (4.4)	18 (9.7)	9 (15.5)	1 (33.3)	32 (9.4)
糖尿病	1 (1.1)	4 (2.2)	0	0	5 (1.5)
高尿酸血症	0	3 (1.6)	1 (1.7)	1 (33.3)	5 (1.5)
痛風	0	1 (0.5)	3 (5.2)	0	4 (1.2)
低カリウム血症	0	4 (2.2)	0	0	4 (1.2)
脂質異常症	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (3.4)	0	4 (1.2)
高カリウム血症	0	1 (0.5)	2 (3.4)	0	3 (0.9)
食欲減退	2 (2.2)	1 (0.5)	0	0	3 (0.9)
高脂血症	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
高コレステロール血症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
高血糖	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
低血糖症	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
低ナトリウム血症	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
電解質失調	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
臨床検査	4 (4.4)	18 (9.7)	8 (13.8)	0	31 (9.1)
血圧低下	1 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.7)	0	5 (1.5)
血中尿酸増加	0	3 (1.6)	1 (1.7)	0	5 (1.5)
尿中血陽性	0	1 (0.5)	2 (3.4)	0	3 (0.9)
血中クレアチニン増加	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
肝機能検査異常	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
前立腺特異性抗原増加	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
血圧上昇	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
心電図ＱＲＳ群延長	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
好酸球数増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
体重減少	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
便潜血陽性	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
細胞マーカー増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	5 (5.5)	16 (8.6)	9 (15.5)	1 (33.3)	31 (9.1)
血尿	5 (5.5)	9 (4.9)	5 (8.6)	0	19 (5.6)
腎機能障害	0	2 (1.1)	3 (5.2)	0	5 (1.5)
排尿困難	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
慢性腎不全	0	0	1 (1.7)	1 (33.3)	2 (0.6)
尿管結石	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
腎萎縮	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
急性腎不全	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	2 (2.2)	14 (7.6)	7 (12.1)	0	23 (6.8)
貧血	0	7 (3.8)	3 (5.2)	0	10 (2.9)
鉄欠乏性貧血	0	3 (1.6)	1 (1.7)	0	4 (1.2)
血小板減少症	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	4 (1.2)
白血球減少症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
播種性血管内凝固	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
リンパ節症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
好中球減少症	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
汎血球減少症	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (5.5)	7 (3.8)	5 (8.6)	1 (33.3)	18 (5.3)
肝機能異常	4 (4.4)	2 (1.1)	3 (5.2)	0	9 (2.6)
薬物性肝障害	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.7)	0	6 (1.8)
アルコール性肝疾患	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
胆嚢炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肝障害	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.3)
眼障害	5 (5.5)	9 (4.9)	2 (3.4)	0	16 (4.7)
白内障	2 (2.2)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	4 (1.2)
結膜炎	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	3 (0.9)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
糖尿病網膜症	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
結膜出血	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
眼出血	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
緑内障	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
結膜浮腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
眼乾燥	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
眼痛	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
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）	2 (2.2)	6 (3.2)	4 (6.9)	1 (33.3)	13 (3.8)
膀胱癌	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (0.6)
胃癌	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.6)
脂肪腫	0	1 (0.5)	1 (1.7)	0	2 (0.6)
角膜の良性新生物	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
リンパ節転移	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.3)
大腸腺腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
消化管間質性腫瘍	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
線維性組織球腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	4 (4.4)	6 (3.2)	1 (1.7)	0	11 (3.2)
回転性めまい	4 (4.4)	0	1 (1.7)	0	5 (1.5)
耳鳴	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
耳茸	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
耳出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
鼓膜穿孔	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

表 39　　有害事象の腎機能別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	正常 91 例	軽度 185 例	中等度 58 例	重度 3 例	計（不明を含む） 340 例
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (3.4)	0	6 (1.8)
女性化乳房	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
骨盤痛	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
前立腺炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
前立腺腫大	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	2 (1.1)	1 (1.7)	0	3 (0.9)
アナフィラキシーショック	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.3)
食物アレルギー	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
内分泌障害	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.6)
甲状腺機能低下症	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
膵胆管合流異常	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

2.7.4.7.3.4 有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験）

表 40　　カテゴリー別有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

患者数	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数（%）	127 (92.0)	183 (86.7)	310 (88.8)
軽度	125 (90.6)	179 (84.8)	304 (87.1)
中等度	25 (18.1)	37 (17.5)	62 (17.8)
重度	9 (6.5)	27 (12.8)	36 (10.3)
重篤な有害事象発現例数（%）	44 (31.9)	51 (24.2)	95 (27.2)
死亡以外	42 (30.4)	46 (21.8)	88 (25.2)
死亡	2 (1.4)	6 (2.8)	8 (2.3)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	10 (7.2)	24 (11.4)	34 (9.7)
重篤な有害事象	5 (3.6)	12 (5.7)	17 (4.9)

例数（%）

表 41　　カテゴリー別有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

患者数	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数（%）	92 (89.3)	221 (93.2)	313 (92.1)
軽度	90 (87.4)	211 (89.0)	301 (88.5)
中等度	33 (32.0)	51 (21.5)	84 (24.7)
重度	15 (14.6)	21 (8.9)	36 (10.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	38 (36.9)	75 (31.6)	113 (33.2)
死亡以外	36 (35.0)	74 (31.2)	110 (32.4)
死亡	3 (2.9)	1 (0.4)	4 (1.2)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	12 (11.7)	27 (11.4)	39 (11.5)
重篤な有害事象	11 (10.7)	16 (6.8)	27 (7.9)

例数（%）

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数	127 (92.0)	183 (86.7)	310 (88.8)
有害事象発現件数	665	1098	1763
胃腸障害	44 (31.9)	86 (40.8)	130 (37.2)
便秘	17 (12.3)	33 (15.6)	50 (14.3)
下痢	11 (8.0)	12 (5.7)	23 (6.6)
嘔吐	7 (5.1)	12 (5.7)	19 (5.4)
悪心	4 (2.9)	13 (6.2)	17 (4.9)
腹部不快感	2 (1.4)	6 (2.8)	8 (2.3)
歯肉出血	1 (0.7)	7 (3.3)	8 (2.3)
上腹部痛	4 (2.9)	3 (1.4)	7 (2.0)
腹部膨満	0	4 (1.9)	4 (1.1)
結腸ポリープ	2 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.1)
口腔内出血	1 (0.7)	3 (1.4)	4 (1.1)
齲歯	0	3 (1.4)	3 (0.9)
胃潰瘍	2 (1.4)	1 (0.5)	3 (0.9)
胃炎	0	3 (1.4)	3 (0.9)
口内炎	0	3 (1.4)	3 (0.9)
痔出血	3 (2.2)	0	3 (0.9)
下腹部痛	2 (1.4)	0	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	0	2 (0.9)	2 (0.6)
萎縮性胃炎	0	2 (0.9)	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.9)	2 (0.6)
胃腸出血	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
歯肉炎	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
メレナ	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
歯周病	0	2 (0.9)	2 (0.6)
上部消化管出血	0	2 (0.9)	2 (0.6)
口唇出血	0	2 (0.9)	2 (0.6)
裂肛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
大腸炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
虚血性大腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腸憩室	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胃ポリープ	0	1 (0.5)	1 (0.3)
歯肉腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.3)
舌炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血便排泄	0	1 (0.5)	1 (0.3)
痔核	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腰ヘルニア	1 (0.7)	0	1 (0.3)
食道潰瘍出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
歯周炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
直腸出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
後腹膜線維症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
小腸潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.3)
臍ヘルニア	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肛門出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
下部消化管出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
排便障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腹腔内出血	1 (0.7)	0	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
出血性小腸潰瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
弛緩歯	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	55 (39.9)	74 (35.1)	129 (37.0)
皮下出血	25 (18.1)	44 (20.9)	69 (19.8)
湿疹	7 (5.1)	7 (3.3)	14 (4.0)
発疹	7 (5.1)	6 (2.8)	13 (3.7)
水疱	4 (2.9)	4 (1.9)	8 (2.3)
接触性皮膚炎	4 (2.9)	3 (1.4)	7 (2.0)
薬疹	1 (0.7)	5 (2.4)	6 (1.7)
紅斑	3 (2.2)	3 (1.4)	6 (1.7)
皮脂欠乏性湿疹	2 (1.4)	3 (1.4)	5 (1.4)
そう痒症	1 (0.7)	4 (1.9)	5 (1.4)
蕁麻疹	2 (1.4)	3 (1.4)	5 (1.4)
紫斑	2 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.1)
斑状出血	0	3 (1.4)	3 (0.9)
過角化	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
点状出血	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
皮膚びらん	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
皮膚剥脱	0	2 (0.9)	2 (0.6)
皮下結節	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.7)	0	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚嚢腫	1 (0.7)	0	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
おむつ皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚乾燥	0	1 (0.5)	1 (0.3)
多汗症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.7)	0	1 (0.3)
爪床出血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
全身紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (31.2)	70 (33.2)	113 (32.4)
発熱	17 (12.3)	35 (16.6)	52 (14.9)
穿刺部位出血	9 (6.5)	17 (8.1)	26 (7.4)
非心臓性胸痛	4 (2.9)	4 (1.9)	8 (2.3)
末梢性浮腫	4 (2.9)	3 (1.4)	7 (2.0)
血管穿刺部位出血	1 (0.7)	5 (2.4)	6 (1.7)
穿刺部位疼痛	2 (1.4)	4 (1.9)	6 (1.7)
乾燥症	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
カテーテル留置部位出血	3 (2.2)	0	3 (0.9)
穿刺部位反応	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
胸部不快感	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
胸痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
顔面浮腫	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
疲労	0	2 (0.9)	2 (0.6)
浮腫	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
医療機器合併症	0	2 (0.9)	2 (0.6)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
医療機器関連の血栓症	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
医療機器挿入合併症	2 (1.4)	0	2 (0.6)
投与部位反応	0	1 (0.5)	1 (0.3)
適用部位発疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
顔面痛	1 (0.7)	0	1 (0.3)
熱感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
歩行障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注射部位びらん	1 (0.7)	0	1 (0.3)
注射部位紅斑	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注射部位血腫	1 (0.7)	0	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.7)	0	1 (0.3)
疼痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口渇	0	1 (0.5)	1 (0.3)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
カテーテル留置部位血腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.7)	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	1 (0.7)	0	1 (0.3)
穿刺部位硬結	1 (0.7)	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位腫脹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
心臓障害	41 (29.7)	69 (32.7)	110 (31.5)
心筋梗塞	14 (10.1)	20 (9.5)	34 (9.7)
狭心症	5 (3.6)	11 (5.2)	16 (4.6)
冠動脈狭窄	9 (6.5)	5 (2.4)	14 (4.0)
徐脈	2 (1.4)	8 (3.8)	10 (2.9)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
心不全	3 (2.2)	5 (2.4)	8 (2.3)
心室性頻脈	1 (0.7)	7 (3.3)	8 (2.3)
心室性期外収縮	1 (0.7)	6 (2.8)	7 (2.0)
心室細動	1 (0.7)	4 (1.9)	5 (1.4)
不安定狭心症	1 (0.7)	3 (1.4)	4 (1.1)
うっ血性心不全	1 (0.7)	3 (1.4)	4 (1.1)
心房細動	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
動悸	0	3 (1.4)	3 (0.9)
心嚢液貯留	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
頻脈	2 (1.4)	1 (0.5)	3 (0.9)
急性心筋梗塞	0	2 (0.9)	2 (0.6)
不整脈	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
心原性ショック	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
心筋虚血	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
心膜炎	0	2 (0.9)	2 (0.6)
上室性期外収縮	2 (1.4)	0	2 (0.6)
心臓内血栓	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
冠動脈解離	0	2 (0.9)	2 (0.6)
左脚ブロック	1 (0.7)	0	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (0.7)	0	1 (0.3)
慢性心不全	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心筋断裂	1 (0.7)	0	1 (0.3)
プリンツメタル狭心症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
洞不全症候群	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
上室性頻脈	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心不快感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
梗塞後狭心症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
無脈性電気活動	0	1 (0.5)	1 (0.3)
冠動脈穿孔	0	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	40 (29.0)	55 (26.1)	95 (27.2)
鼻咽頭炎	21 (15.2)	34 (16.1)	55 (15.8)
尿路感染	3 (2.2)	5 (2.4)	8 (2.3)
肺炎	2 (1.4)	5 (2.4)	7 (2.0)
上気道感染	5 (3.6)	1 (0.5)	6 (1.7)
胃腸炎	3 (2.2)	1 (0.5)	4 (1.1)
インフルエンザ	2 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.1)
鼻炎	2 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.1)
気管支炎	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
咽頭炎	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
耳下腺炎	2 (1.4)	0	2 (0.6)
腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
尿道炎	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
菌血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.3)
麦粒腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
喉頭炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.7)	0	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
創傷感染	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肛門膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.3)
鼠径部膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
軟部組織感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔細菌感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (24.6)	56 (26.5)	90 (25.8)
鼻出血	17 (12.3)	20 (9.5)	37 (10.6)
咳嗽	5 (3.6)	12 (5.7)	17 (4.9)
呼吸困難	4 (2.9)	11 (5.2)	15 (4.3)
喀血	2 (1.4)	7 (3.3)	9 (2.6)
上気道の炎症	4 (2.9)	4 (1.9)	8 (2.3)
睡眠時無呼吸症候群	2 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.1)
労作性呼吸困難	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
過換気	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
慢性気管支炎	0	2 (0.9)	2 (0.6)
鼻閉	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
口腔咽頭痛	2 (1.4)	0	2 (0.6)
無気肺	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.5)	1 (0.3)
発声障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肺気腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胸水	0	1 (0.5)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
湿性咳嗽	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肺うっ血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肺水腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肥厚性鼻炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
上気道分泌増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胸部出血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (0.7)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	34 (24.6)	52 (24.6)	86 (24.6)
背部痛	18 (13.0)	26 (12.3)	44 (12.6)
四肢痛	2 (1.4)	10 (4.7)	12 (3.4)
筋肉痛	5 (3.6)	6 (2.8)	11 (3.2)
関節痛	5 (3.6)	4 (1.9)	9 (2.6)
筋骨格痛	6 (4.3)	2 (0.9)	8 (2.3)
筋骨格硬直	2 (1.4)	4 (1.9)	6 (1.7)
出血性関節症	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
筋力低下	0	3 (1.4)	3 (0.9)
頚部痛	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
側腹部痛	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
関節周囲炎	0	2 (0.9)	2 (0.6)
変形性脊椎症	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
骨嚢腫	1 (0.7)	0	1 (0.3)
骨痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
鼡径部痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋肉内出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋痙縮	0	1 (0.5)	1 (0.3)
変形性関節症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
骨粗鬆症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
滑液嚢腫	1 (0.7)	0	1 (0.3)
筋肉疲労	0	1 (0.5)	1 (0.3)
精神障害	23 (16.7)	49 (23.2)	72 (20.6)
不眠症	15 (10.9)	38 (18.0)	53 (15.2)
落ち着きのなさ	4 (2.9)	10 (4.7)	14 (4.0)
譫妄	2 (1.4)	3 (1.4)	5 (1.4)
不安	2 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.1)
うつ病	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
激越	0	1 (0.5)	1 (0.3)
睡眠障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
心身症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
不安障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
身体疾患による精神障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
傷害、中毒および処置合併症	30 (21.7)	41 (19.4)	71 (20.3)
挫傷	7 (5.1)	7 (3.3)	14 (4.0)
ステント内冠動脈再狭窄	6 (4.3)	7 (3.3)	13 (3.7)
処置による疼痛	3 (2.2)	4 (1.9)	7 (2.0)
皮下血腫	2 (1.4)	4 (1.9)	6 (1.7)
冠動脈再狭窄	3 (2.2)	3 (1.4)	6 (1.7)
処置後出血	2 (1.4)	3 (1.4)	5 (1.4)
処置による出血	2 (1.4)	3 (1.4)	5 (1.4)
転倒	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
靭帯捻挫	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
外傷性出血	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
ステント内動脈再狭窄	0	3 (1.4)	3 (0.9)
頭部損傷	0	2 (0.9)	2 (0.6)
裂傷	2 (1.4)	0	2 (0.6)
脊椎圧迫骨折	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
擦過傷	2 (1.4)	0	2 (0.6)
熱傷	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
創合併症	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
歯牙破折	0	2 (0.9)	2 (0.6)
動物咬傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
節足動物咬傷	1 (0.7)	0	1 (0.3)
節足動物刺傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
圧迫骨折	0	1 (0.5)	1 (0.3)
膝蓋骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
引っかき傷	1 (0.7)	0	1 (0.3)
脛骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿道損傷	1 (0.7)	0	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
切開部位出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
創傷出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脳挫傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
処置後合併症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
外傷後疼痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
処置後心筋梗塞	1 (0.7)	0	1 (0.3)
注射に伴う反応	1 (0.7)	0	1 (0.3)
神経系障害	25 (18.1)	46 (21.8)	71 (20.3)
頭痛	9 (6.5)	20 (9.5)	29 (8.3)
浮動性めまい	5 (3.6)	4 (1.9)	9 (2.6)
感覚鈍麻	0	7 (3.3)	7 (2.0)
失神寸前の状態	3 (2.2)	2 (0.9)	5 (1.4)
脳梗塞	0	4 (1.9)	4 (1.1)
体位性めまい	2 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.1)
脳出血	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
肋間神経痛	2 (1.4)	1 (0.5)	3 (0.9)
ラクナ梗塞	2 (1.4)	1 (0.5)	3 (0.9)
単麻痺	0	2 (0.9)	2 (0.6)
緊張性頭痛	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
一過性脳虚血発作	0	2 (0.9)	2 (0.6)
コリン作動性症候群	0	1 (0.5)	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.7)	0	1 (0.3)
頭部不快感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
意識消失	1 (0.7)	0	1 (0.3)
感覚異常性大腿神経痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
神経痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	1 (0.7)	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脊椎炎性脊髄症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
くも膜下出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
失神	1 (0.7)	0	1 (0.3)
椎骨動脈閉塞	1 (0.7)	0	1 (0.3)
認知障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血管障害	20 (14.5)	43 (20.4)	63 (18.1)
高血圧	10 (7.2)	13 (6.2)	23 (6.6)
出血	7 (5.1)	8 (3.8)	15 (4.3)
血腫	3 (2.2)	6 (2.8)	9 (2.6)
低血圧	0	7 (3.3)	7 (2.0)
起立性低血圧	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
静脈炎	0	3 (1.4)	3 (0.9)
再潅流障害	0	3 (1.4)	3 (0.9)
コントロール不良の血圧	0	2 (0.9)	2 (0.6)
動脈瘤	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
大動脈狭窄	1 (0.7)	0	1 (0.3)
動静脈瘻	0	1 (0.5)	1 (0.3)
循環虚脱	0	1 (0.5)	1 (0.3)
潮紅	0	1 (0.5)	1 (0.3)
レイノー現象	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血管障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	23 (16.7)	22 (10.4)	45 (12.9)
高尿酸血症	5 (3.6)	7 (3.3)	12 (3.4)
糖尿病	7 (5.1)	2 (0.9)	9 (2.6)
低血糖症	6 (4.3)	0	6 (1.7)
痛風	0	5 (2.4)	5 (1.4)
高カリウム血症	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
低カリウム血症	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
脂質異常症	2 (1.4)	1 (0.5)	3 (0.9)
高脂血症	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
脱水	0	2 (0.9)	2 (0.6)
高血糖	2 (1.4)	0	2 (0.6)
食欲減退	2 (1.4)	0	2 (0.6)
高コレステロール血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
低アルブミン血症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
血液量減少症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎および尿路障害	18 (13.0)	25 (11.8)	43 (12.3)
血尿	14 (10.1)	13 (6.2)	27 (7.7)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
乏尿	0	4 (1.9)	4 (1.1)
尿道出血	0	3 (1.4)	3 (0.9)
尿管結石	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
排尿困難	0	2 (0.9)	2 (0.6)
頻尿	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
急性腎不全	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
腎機能障害	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
水腎症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎結石症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
中毒性ネフロパシー	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腎障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿管狭窄	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿道障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
尿道痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
糖尿病性腎症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
臨床検査	15 (10.9)	15 (7.1)	30 (8.6)
血中尿酸増加	3 (2.2)	2 (0.9)	5 (1.4)
尿中血陽性	0	3 (1.4)	3 (0.9)
血圧上昇	2 (1.4)	0	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.9)	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	2 (1.4)	0	2 (0.6)
肝機能検査異常	0	2 (0.9)	2 (0.6)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
出血時間延長	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中カリウム減少	1 (0.7)	0	1 (0.3)
血圧低下	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿中血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心電図異常	0	1 (0.5)	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.7)	0	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.5)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心拍数減少	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脂質異常	1 (0.7)	0	1 (0.3)
体重減少	1 (0.7)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7)	0	1 (0.3)
眼障害	14 (10.1)	9 (4.3)	23 (6.6)
白内障	4 (2.9)	1 (0.5)	5 (1.4)
結膜出血	1 (0.7)	3 (1.4)	4 (1.1)
糖尿病網膜症	4 (2.9)	0	4 (1.1)
眼精疲労	2 (1.4)	0	2 (0.6)
結膜炎	2 (1.4)	0	2 (0.6)
眼乾燥	0	2 (0.9)	2 (0.6)
網膜出血	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
閉塞隅角緑内障	1 (0.7)	0	1 (0.3)
眼瞼痙攣	1 (0.7)	0	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
黄斑浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.3)
網膜滲出物	1 (0.7)	0	1 (0.3)
網膜静脈閉塞	1 (0.7)	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脈絡網膜障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝胆道系障害	3 (2.2)	15 (7.1)	18 (5.2)
肝機能異常	3 (2.2)	7 (3.3)	10 (2.9)
脂肪肝	0	4 (1.9)	4 (1.1)
急性胆嚢炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胆石症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝嚢胞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
過形成性胆嚢症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝損傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
耳および迷路障害	8 (5.8)	9 (4.3)	17 (4.9)
回転性めまい	0	6 (2.8)	6 (1.7)
耳出血	3 (2.2)	2 (0.9)	5 (1.4)
耳鳴	3 (2.2)	1 (0.5)	4 (1.1)
片耳難聴	1 (0.7)	0	1 (0.3)
耳垢栓塞	1 (0.7)	0	1 (0.3)
突発難聴	1 (0.7)	0	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
血液およびリンパ系障害	4 (2.9)	10 (4.7)	14 (4.0)
貧血	2 (1.4)	7 (3.3)	9 (2.6)
好酸球増加症	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
白血球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血小板増加症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (1.4)	6 (2.8)	8 (2.3)
良性前立腺肥大症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
前立腺結石	0	1 (0.5)	1 (0.3)
性器発疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
女性化乳房	0	1 (0.5)	1 (0.3)
陰茎出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
前立腺炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
子宮頚部出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
前立腺腫大	1 (0.7)	0	1 (0.3)
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）	0	5 (2.4)	5 (1.4)
脂肪腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
神経腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脂漏性角化症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肺の悪性新生物	0	1 (0.5)	1 (0.3)
卵巣新生物	0	1 (0.5)	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.9)
複合アレルギー	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 42　　有害事象の糖尿病既往別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 138 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 211 例	計（不明を含む） 349 例
季節性アレルギー	0	1 (0.5)	1 (0.3)
造影剤アレルギー	1 (0.7)	0	1 (0.3)
内分泌障害	2 (1.4)	0	2 (0.6)
甲状腺機能亢進症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
表皮融解	0	1 (0.5)	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数	92 (89.3)	221 (93.2)	313 (92.1)
有害事象発現件数	519	1067	1586
胃腸障害	42 (40.8)	109 (46.0)	151 (44.4)
便秘	12 (11.7)	40 (16.9)	52 (15.3)
嘔吐	13 (12.6)	14 (5.9)	27 (7.9)
悪心	4 (3.9)	20 (8.4)	24 (7.1)
下痢	5 (4.9)	18 (7.6)	23 (6.8)
腹部不快感	3 (2.9)	6 (2.5)	9 (2.6)
齲歯	2 (1.9)	6 (2.5)	8 (2.4)
腹痛	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
消化不良	2 (1.9)	4 (1.7)	6 (1.8)
胃炎	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
口内炎	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
口唇炎	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
胃食道逆流性疾患	0	4 (1.7)	4 (1.2)
上腹部痛	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
胃ポリープ	2 (1.9)	1 (0.4)	3 (0.9)
歯肉出血	2 (1.9)	1 (0.4)	3 (0.9)
メレナ	0	3 (1.3)	3 (0.9)
歯周炎	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
歯痛	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
痔出血	0	3 (1.3)	3 (0.9)
腹部膨満	2 (1.9)	0	2 (0.6)
アフタ性口内炎	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
結腸ポリープ	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
腸憩室	0	2 (0.8)	2 (0.6)
腸炎	2 (1.9)	0	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	0	2 (0.8)	2 (0.6)
萎縮性胃炎	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
胃腸出血	2 (1.9)	0	2 (0.6)
歯肉腫脹	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
裂孔ヘルニア	0	2 (0.8)	2 (0.6)
排便障害	2 (1.9)	0	2 (0.6)
裂肛	1 (1.0)	0	1 (0.3)
出血性腸憩室	1 (1.0)	0	1 (0.3)
小腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
鼓腸	0	1 (0.4)	1 (0.3)
胃出血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
胃潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.3)
胃腸管血管異形成	0	1 (0.4)	1 (0.3)
歯肉痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血便排泄	1 (1.0)	0	1 (0.3)
痔核	0	1 (0.4)	1 (0.3)
口腔内出血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
直腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
歯根嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.3)
十二指腸瘢痕	0	1 (0.4)	1 (0.3)
食道ポリープ	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
嚢塊	0	1 (0.4)	1 (0.3)
顕微鏡的大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
アレルギー性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心臓障害	39 (37.9)	78 (32.9)	117 (34.4)
心筋梗塞	13 (12.6)	10 (4.2)	23 (6.8)
狭心症	10 (9.7)	11 (4.6)	21 (6.2)
冠動脈狭窄	3 (2.9)	14 (5.9)	17 (5.0)
心房細動	2 (1.9)	8 (3.4)	10 (2.9)
徐脈	1 (1.0)	7 (3.0)	8 (2.4)
心不全	3 (2.9)	5 (2.1)	8 (2.4)
心室性頻脈	0	8 (3.4)	8 (2.4)
心室性期外収縮	2 (1.9)	4 (1.7)	6 (1.8)
不安定狭心症	3 (2.9)	2 (0.8)	5 (1.5)
動悸	3 (2.9)	2 (0.8)	5 (1.5)
心筋虚血	3 (2.9)	1 (0.4)	4 (1.2)
プリンツメタル狭心症	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
冠動脈解離	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
心原性ショック	0	3 (1.3)	3 (0.9)
うっ血性心不全	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
冠動脈閉塞	0	2 (0.8)	2 (0.6)
心膜炎	0	2 (0.8)	2 (0.6)
頻脈	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
心室細動	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
不整脈	0	1 (0.4)	1 (0.3)
冠動脈硬化症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
房室ブロック	0	1 (0.4)	1 (0.3)
慢性心不全	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心タンポナーデ	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心拡大	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肥大型心筋症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心筋炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)
収縮性心膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
洞不全症候群	0	1 (0.4)	1 (0.3)
洞停止	0	1 (0.4)	1 (0.3)
洞性頻脈	1 (1.0)	0	1 (0.3)
上室性期外収縮	1 (1.0)	0	1 (0.3)
心穿孔	0	1 (0.4)	1 (0.3)
冠動脈穿孔	0	1 (0.4)	1 (0.3)
ストレス心筋症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	26 (25.2)	76 (32.1)	102 (30.0)
鼻咽頭炎	10 (9.7)	47 (19.8)	57 (16.8)
気管支炎	2 (1.9)	4 (1.7)	6 (1.8)
帯状疱疹	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
尿路感染	3 (2.9)	3 (1.3)	6 (1.8)
胃腸炎	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
インフルエンザ	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
咽頭炎	3 (2.9)	2 (0.8)	5 (1.5)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
上気道感染	0	5 (2.1)	5 (1.5)
肺炎	2 (1.9)	1 (0.4)	3 (0.9)
膀胱炎	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
爪真菌症	0	2 (0.8)	2 (0.6)
足部白癬	0	2 (0.8)	2 (0.6)
トリコフィトン感染症	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
アデノウイルス結膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)
虫垂炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
蓄膿	0	1 (0.4)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Ｃ型肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
麦粒腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
ヘルペス性角膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
精巣炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)
外耳炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
急性中耳炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)
慢性中耳炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)
尿道炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
歯感染	1 (1.0)	0	1 (0.3)
アデノイド咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
細菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.3)
マイコバクテリア感染	0	1 (0.4)	1 (0.3)
穿刺部位感染	1 (1.0)	0	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.3)
処置後感染	0	1 (0.4)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	32 (31.1)	66 (27.8)	98 (28.8)
皮下出血	16 (15.5)	20 (8.4)	36 (10.6)
発疹	3 (2.9)	17 (7.2)	20 (5.9)
そう痒症	3 (2.9)	7 (3.0)	10 (2.9)
水疱	3 (2.9)	6 (2.5)	9 (2.6)
湿疹	2 (1.9)	7 (3.0)	9 (2.6)
紅斑	3 (2.9)	5 (2.1)	8 (2.4)
薬疹	3 (2.9)	3 (1.3)	6 (1.8)
接触性皮膚炎	0	5 (2.1)	5 (1.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
脂漏性皮膚炎	0	4 (1.7)	4 (1.2)
蕁麻疹	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
紫斑	2 (1.9)	1 (0.4)	3 (0.9)
皮膚剥脱	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
乾皮症	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
ざ瘡	0	1 (0.4)	1 (0.3)
円形脱毛症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
発汗障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
斑状出血	1 (1.0)	0	1 (0.3)
紅色汗疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
多汗症	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
過角化	0	1 (0.4)	1 (0.3)
乾癬	0	1 (0.4)	1 (0.3)
全身性皮疹	1 (1.0)	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (1.0)	0	1 (0.3)
皮膚びらん	1 (1.0)	0	1 (0.3)
皮膚刺激	0	1 (0.4)	1 (0.3)
顔面腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
皮膚出血	1 (1.0)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	27 (26.2)	69 (29.1)	96 (28.2)
背部痛	10 (9.7)	35 (14.8)	45 (13.2)
関節痛	3 (2.9)	7 (3.0)	10 (2.9)
筋骨格痛	4 (3.9)	6 (2.5)	10 (2.9)
四肢痛	3 (2.9)	7 (3.0)	10 (2.9)
筋肉痛	2 (1.9)	4 (1.7)	6 (1.8)
頚部痛	2 (1.9)	3 (1.3)	5 (1.5)
筋骨格硬直	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
関節炎	0	3 (1.3)	3 (0.9)
骨痛	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
腰部脊柱管狭窄症	0	3 (1.3)	3 (0.9)
出血性関節症	2 (1.9)	0	2 (0.6)
筋痙縮	0	2 (0.8)	2 (0.6)
骨粗鬆症	0	2 (0.8)	2 (0.6)
関節腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
関節周囲炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
脊柱管狭窄症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
変形性脊椎症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腱鞘炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
椎間板突出	0	1 (0.4)	1 (0.3)
狭窄性腱鞘炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)
手変形	0	1 (0.4)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (33.0)	58 (24.5)	92 (27.1)
発熱	12 (11.7)	35 (14.8)	47 (13.8)
穿刺部位出血	8 (7.8)	6 (2.5)	14 (4.1)
末梢性浮腫	5 (4.9)	5 (2.1)	10 (2.9)
穿刺部位疼痛	2 (1.9)	5 (2.1)	7 (2.1)
疲労	3 (2.9)	3 (1.3)	6 (1.8)
医療機器関連の血栓症	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.9)	1 (0.4)	3 (0.9)
倦怠感	0	2 (0.8)	2 (0.6)
浮腫	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
血管穿刺部位出血	0	2 (0.8)	2 (0.6)
廃用症候群	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
血管穿刺部位疼痛	0	2 (0.8)	2 (0.6)
カテーテル留置部位関連反応	1 (1.0)	0	1 (0.3)
胸部不快感	0	1 (0.4)	1 (0.3)
悪寒	1 (1.0)	0	1 (0.3)
不快感	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
注射部位紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位硬結	0	1 (0.4)	1 (0.3)
局所腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腋窩痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
分泌物分泌	0	1 (0.4)	1 (0.3)
穿刺部位反応	1 (1.0)	0	1 (0.3)
粘膜出血	1 (1.0)	0	1 (0.3)
潰瘍性出血	1 (1.0)	0	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
医療機器挿入合併症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (1.0)	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
穿刺部位腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
神経系障害	18 (17.5)	64 (27.0)	82 (24.1)
頭痛	11 (10.7)	43 (18.1)	54 (15.9)
浮動性めまい	3 (2.9)	6 (2.5)	9 (2.6)
感覚鈍麻	2 (1.9)	6 (2.5)	8 (2.4)
脳梗塞	0	3 (1.3)	3 (0.9)
頚動脈狭窄	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
失神寸前の状態	0	2 (0.8)	2 (0.6)
失神	0	2 (0.8)	2 (0.6)
ラクナ梗塞	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
脳血管発作	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
糖尿病性ニューロパチー	1 (1.0)	0	1 (0.3)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.3)
異常感覚	0	1 (0.4)	1 (0.3)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.4)	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
老年認知症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
平衡障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肋間神経痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
パーキンソン病	0	1 (0.4)	1 (0.3)
脳幹卒中	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血管障害	22 (21.4)	47 (19.8)	69 (20.3)
高血圧	7 (6.8)	19 (8.0)	26 (7.6)
出血	4 (3.9)	8 (3.4)	12 (3.5)
血腫	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
低血圧	3 (2.9)	3 (1.3)	6 (1.8)
起立性低血圧	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
静脈炎	2 (1.9)	1 (0.4)	3 (0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
再潅流障害	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
大動脈解離	0	2 (0.8)	2 (0.6)
末梢冷感	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
血栓症	0	2 (0.8)	2 (0.6)
空気塞栓症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
動脈硬化症	1 (1.0)	0	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
循環虚脱	0	1 (0.4)	1 (0.3)
出血性梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.3)
レイノー現象	1 (1.0)	0	1 (0.3)
大腿動脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血管穿孔	1 (1.0)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (20.4)	44 (18.6)	65 (19.1)
咳嗽	5 (4.9)	13 (5.5)	18 (5.3)
鼻出血	7 (6.8)	9 (3.8)	16 (4.7)
睡眠時無呼吸症候群	5 (4.9)	3 (1.3)	8 (2.4)
呼吸困難	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
上気道の炎症	3 (2.9)	1 (0.4)	4 (1.2)
口腔咽頭痛	2 (1.9)	2 (0.8)	4 (1.2)
胸水	0	2 (0.8)	2 (0.6)
誤嚥性肺炎	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0	2 (0.8)	2 (0.6)
発声障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
労作性呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.3)
喀血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
低酸素症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
間質性肺疾患	0	1 (0.4)	1 (0.3)
胸膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肺うっ血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肺高血圧症	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
肺水腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
鼻漏	0	1 (0.4)	1 (0.3)
声帯ポリープ	0	1 (0.4)	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.4)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	22 (21.4)	42 (17.7)	64 (18.8)
ステント内冠動脈再狭窄	5 (4.9)	7 (3.0)	12 (3.5)
冠動脈再狭窄	2 (1.9)	7 (3.0)	9 (2.6)
挫傷	2 (1.9)	6 (2.5)	8 (2.4)
裂傷	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
擦過傷	2 (1.9)	1 (0.4)	3 (0.9)
転倒	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
橈骨骨折	0	2 (0.8)	2 (0.6)
皮下血腫	0	2 (0.8)	2 (0.6)
尿道損傷	2 (1.9)	0	2 (0.6)
外傷性出血	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
熱傷	0	2 (0.8)	2 (0.6)
四肢損傷	0	2 (0.8)	2 (0.6)
処置による出血	2 (1.9)	0	2 (0.6)
節足動物刺傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
石綿肺症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
凍瘡	0	1 (0.4)	1 (0.3)
鎖骨骨折	0	1 (0.4)	1 (0.3)
脂肪塞栓症	1 (1.0)	0	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
骨折	0	1 (0.4)	1 (0.3)
外傷性血尿	0	1 (0.4)	1 (0.3)
熱射病	1 (1.0)	0	1 (0.3)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.4)	1 (0.3)
靭帯捻挫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肋骨骨折	0	1 (0.4)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (1.0)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	1 (1.0)	0	1 (0.3)
創部分泌	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肉離れ	0	1 (0.4)	1 (0.3)
術後発熱	1 (1.0)	0	1 (0.3)
処置後出血	1 (1.0)	0	1 (0.3)
創傷出血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
骨格損傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
皮膚損傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
外傷性頭蓋内出血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血管確保合併症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
四肢圧挫損傷	1 (1.0)	0	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (1.0)	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (1.0)	0	1 (0.3)
ステント内動脈再狭窄	1 (1.0)	0	1 (0.3)
外傷後頚部症候群	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
精神障害	19 (18.4)	39 (16.5)	58 (17.1)
不眠症	14 (13.6)	35 (14.8)	49 (14.4)
譫妄	3 (2.9)	0	3 (0.9)
落ち着きのなさ	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
心身症	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
不安障害	0	2 (0.8)	2 (0.6)
不安	1 (1.0)	0	1 (0.3)
うつ病	0	1 (0.4)	1 (0.3)
解離	0	1 (0.4)	1 (0.3)
全般性不安障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
統合失調症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	11 (10.7)	21 (8.9)	32 (9.4)
糖尿病	4 (3.9)	1 (0.4)	5 (1.5)
高尿酸血症	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
痛風	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
低カリウム血症	0	4 (1.7)	4 (1.2)
脂質異常症	3 (2.9)	1 (0.4)	4 (1.2)
高カリウム血症	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
食欲減退	0	3 (1.3)	3 (0.9)
高脂血症	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
高コレステロール血症	0	2 (0.8)	2 (0.6)
高血糖	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
低血糖症	2 (1.9)	0	2 (0.6)
低ナトリウム血症	2 (1.9)	0	2 (0.6)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
電解質失調	0	1 (0.4)	1 (0.3)
臨床検査	13 (12.6)	18 (7.6)	31 (9.1)
血圧低下	3 (2.9)	2 (0.8)	5 (1.5)
血中尿酸増加	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
尿中血陽性	3 (2.9)	0	3 (0.9)
血中クレアチニン増加	0	2 (0.8)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)	0	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	2 (1.9)	0	2 (0.6)
肝機能検査異常	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
前立腺特異性抗原増加	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.4)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血圧上昇	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心電図ＱＲＳ群延長	1 (1.0)	0	1 (0.3)
好酸球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.3)
体重減少	0	1 (0.4)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.3)
便潜血陽性	0	1 (0.4)	1 (0.3)
細胞マーカー増加	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腎および尿路障害	16 (15.5)	15 (6.3)	31 (9.1)
血尿	11 (10.7)	8 (3.4)	19 (5.6)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
腎機能障害	3 (2.9)	2 (0.8)	5 (1.5)
排尿困難	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
慢性腎不全	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
尿管結石	1 (1.0)	0	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
腎萎縮	0	1 (0.4)	1 (0.3)
急性腎不全	1 (1.0)	0	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	12 (11.7)	11 (4.6)	23 (6.8)
貧血	4 (3.9)	6 (2.5)	10 (2.9)
鉄欠乏性貧血	3 (2.9)	1 (0.4)	4 (1.2)
血小板減少症	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
白血球減少症	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
播種性血管内凝固	1 (1.0)	0	1 (0.3)
リンパ節症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
好中球減少症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	3 (2.9)	15 (6.3)	18 (5.3)
肝機能異常	2 (1.9)	7 (3.0)	9 (2.6)
薬物性肝障害	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
アルコール性肝疾患	0	1 (0.4)	1 (0.3)
胆嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
肝障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼障害	7 (6.8)	9 (3.8)	16 (4.7)
白内障	2 (1.9)	2 (0.8)	4 (1.2)
結膜炎	1 (1.0)	2 (0.8)	3 (0.9)
糖尿病網膜症	3 (2.9)	0	3 (0.9)
結膜出血	0	2 (0.8)	2 (0.6)
眼出血	2 (1.9)	0	2 (0.6)
緑内障	0	2 (0.8)	2 (0.6)
結膜浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼痛	1 (1.0)	0	1 (0.3)
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）	5 (4.9)	8 (3.4)	13 (3.8)
膀胱癌	2 (1.9)	0	2 (0.6)
胃癌	2 (1.9)	0	2 (0.6)
脂肪腫	0	2 (0.8)	2 (0.6)
角膜の良性新生物	0	1 (0.4)	1 (0.3)
リンパ節転移	1 (1.0)	0	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
大腸腺腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
消化管間質性腫瘍	0	1 (0.4)	1 (0.3)
線維性組織球腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4)	1 (0.3)

表 43　　有害事象の糖尿病既往別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 糖尿病の既往 有 103 例	ベースライン時 糖尿病の既往 無 237 例	計（不明を含む） 340 例
耳および迷路障害	1 (1.0)	10 (4.2)	11 (3.2)
回転性めまい	0	5 (2.1)	5 (1.5)
耳鳴	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
耳茸	0	1 (0.4)	1 (0.3)
耳出血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
鼓膜穿孔	0	1 (0.4)	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	6 (2.5)	6 (1.8)
女性化乳房	0	2 (0.8)	2 (0.6)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
骨盤痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
前立腺炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
前立腺腫大	0	1 (0.4)	1 (0.3)
免疫系障害	0	3 (1.3)	3 (0.9)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.4)	1 (0.3)
食物アレルギー	0	1 (0.4)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0	1 (0.4)	1 (0.3)
内分泌障害	0	2 (0.8)	2 (0.6)
甲状腺機能低下症	0	2 (0.8)	2 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
膵胆管合流異常	0	1 (0.4)	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

2.7.4.7.3.5 有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相臨床試験）

表 44　　カテゴリー別有害事象の BMI 別集計（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 群

患者数	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数（%）	206 (92.0)	102 (85.0)	310 (88.8)
軽度	202 (90.2)	100 (83.3)	304 (87.1)
中等度	50 (22.3)	11 (9.2)	62 (17.8)
重度	29 (12.9)	6 (5.0)	36 (10.3)
重篤な有害事象発現例数（%）	65 (29.0)	29 (24.2)	95 (27.2)
死亡以外	60 (26.8)	28 (23.3)	88 (25.2)
死亡	6 (2.7)	1 (0.8)	8 (2.3)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	28 (12.5)	5 (4.2)	34 (9.7)
重篤な有害事象	15 (6.7)	1 (0.8)	17 (4.9)

例数（%）

表 45　　カテゴリー別有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

患者数	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数（%）	211 (92.5)	99 (91.7)	313 (92.1)
軽度	205 (89.9)	95 (88.0)	301 (88.5)
中等度	58 (25.4)	26 (24.1)	84 (24.7)
重度	25 (11.0)	9 (8.3)	36 (10.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	75 (32.9)	38 (35.2)	113 (33.2)
死亡以外	72 (31.6)	38 (35.2)	110 (32.4)
死亡	4 (1.8)	0	4 (1.2)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	26 (11.4)	13 (12.0)	39 (11.5)
重篤な有害事象	18 (7.9)	9 (8.3)	27 (7.9)

例数（%）

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
有害事象発現例数	206 (92.0)	102 (85.0)	310 (88.8)
有害事象発現件数	1237	516	1763
胃腸障害	92 (41.1)	38 (31.7)	130 (37.2)
便秘	37 (16.5)	13 (10.8)	50 (14.3)
下痢	17 (7.6)	6 (5.0)	23 (6.6)
嘔吐	15 (6.7)	4 (3.3)	19 (5.4)
悪心	13 (5.8)	4 (3.3)	17 (4.9)
腹部不快感	4 (1.8)	4 (3.3)	8 (2.3)
歯肉出血	4 (1.8)	4 (3.3)	8 (2.3)
上腹部痛	6 (2.7)	1 (0.8)	7 (2.0)
腹部膨満	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
結腸ポリープ	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (1.1)
口腔内出血	2 (0.9)	2 (1.7)	4 (1.1)
齲歯	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
胃潰瘍	3 (1.3)	0	3 (0.9)
胃炎	3 (1.3)	0	3 (0.9)
口内炎	3 (1.3)	0	3 (0.9)
痔出血	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
下腹部痛	2 (0.9)	0	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	2 (0.9)	0	2 (0.6)
萎縮性胃炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
胃腸出血	2 (0.9)	0	2 (0.6)
歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
メレナ	2 (0.9)	0	2 (0.6)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
歯周病	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
上部消化管出血	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
口唇出血	2 (0.9)	0	2 (0.6)
裂肛	0	1 (0.8)	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
虚血性大腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腸憩室	0	1 (0.8)	1 (0.3)
胃ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歯肉腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
舌炎	0	1 (0.8)	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痔核	0	1 (0.8)	1 (0.3)
腰ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (0.3)
食道潰瘍出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歯周炎	0	1 (0.8)	1 (0.3)
直腸出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
後腹膜線維症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
小腸潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
臍ヘルニア	0	1 (0.8)	1 (0.3)
肛門出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
下部消化管出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
排便障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腹腔内出血	0	1 (0.8)	1 (0.3)
出血性小腸潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
弛緩歯	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
皮膚および皮下組織障害	86 (38.4)	41 (34.2)	129 (37.0)
皮下出血	48 (21.4)	21 (17.5)	69 (19.8)
湿疹	11 (4.9)	3 (2.5)	14 (4.0)
発疹	8 (3.6)	5 (4.2)	13 (3.7)
水疱	7 (3.1)	1 (0.8)	8 (2.3)
接触性皮膚炎	6 (2.7)	1 (0.8)	7 (2.0)
薬疹	5 (2.2)	1 (0.8)	6 (1.7)
紅斑	3 (1.3)	2 (1.7)	6 (1.7)
皮脂欠乏性湿疹	3 (1.3)	2 (1.7)	5 (1.4)
そう痒症	3 (1.3)	2 (1.7)	5 (1.4)
蕁麻疹	3 (1.3)	2 (1.7)	5 (1.4)
紫斑	4 (1.8)	0	4 (1.1)
斑状出血	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
過角化	3 (1.3)	0	3 (0.9)
皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
点状出血	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
皮膚びらん	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
皮膚剥脱	2 (0.9)	0	2 (0.6)
皮下結節	2 (0.9)	0	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.4)	0	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
おむつ皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
多汗症	0	0	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.4)	0	1 (0.3)
爪床出血	0	1 (0.8)	1 (0.3)
全身紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	80 (35.7)	32 (26.7)	113 (32.4)
発熱	35 (15.6)	17 (14.2)	52 (14.9)
穿刺部位出血	22 (9.8)	4 (3.3)	26 (7.4)
非心臓性胸痛	7 (3.1)	1 (0.8)	8 (2.3)
末梢性浮腫	3 (1.3)	3 (2.5)	7 (2.0)
血管穿刺部位出血	3 (1.3)	3 (2.5)	6 (1.7)
穿刺部位疼痛	6 (2.7)	0	6 (1.7)
乾燥症	3 (1.3)	0	3 (0.9)
カテーテル留置部位出血	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.9)
穿刺部位反応	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
胸部不快感	2 (0.9)	0	2 (0.6)
胸痛	2 (0.9)	0	2 (0.6)
顔面浮腫	2 (0.9)	0	2 (0.6)
疲労	2 (0.9)	0	2 (0.6)
浮腫	2 (0.9)	0	2 (0.6)
医療機器合併症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
医療機器関連の血栓症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
医療機器挿入合併症	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
投与部位反応	1 (0.4)	0	1 (0.3)
適用部位発疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
顔面痛	0	1 (0.8)	1 (0.3)
熱感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歩行障害	0	1 (0.8)	1 (0.3)
注射部位びらん	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注射部位紅斑	0	1 (0.8)	1 (0.3)
注射部位血腫	0	1 (0.8)	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口渇	1 (0.4)	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位血腫	0	1 (0.8)	1 (0.3)
医療機器閉塞	0	1 (0.8)	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
穿刺部位硬結	1 (0.4)	0	1 (0.3)
カテーテル留置部位腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心臓障害	68 (30.4)	42 (35.0)	110 (31.5)
心筋梗塞	19 (8.5)	15 (12.5)	34 (9.7)
狭心症	10 (4.5)	6 (5.0)	16 (4.6)
冠動脈狭窄	6 (2.7)	8 (6.7)	14 (4.0)
徐脈	6 (2.7)	4 (3.3)	10 (2.9)
心不全	7 (3.1)	1 (0.8)	8 (2.3)
心室性頻脈	6 (2.7)	2 (1.7)	8 (2.3)
心室性期外収縮	6 (2.7)	1 (0.8)	7 (2.0)
心室細動	5 (2.2)	0	5 (1.4)
不安定狭心症	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
うっ血性心不全	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
心房細動	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
動悸	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
心嚢液貯留	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
頻脈	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
不整脈	0	2 (1.7)	2 (0.6)
心原性ショック	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
心筋虚血	2 (0.9)	0	2 (0.6)
心膜炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
上室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
心臓内血栓	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
冠動脈解離	2 (0.9)	0	2 (0.6)
左脚ブロック	0	1 (0.8)	1 (0.3)
右脚ブロック	0	1 (0.8)	1 (0.3)
慢性心不全	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心筋断裂	1 (0.4)	0	1 (0.3)
プリンツメタル狭心症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
洞不全症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上室性頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
梗塞後狭心症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
無脈性電気活動	0	1 (0.8)	1 (0.3)
冠動脈穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
感染症および寄生虫症	60 (26.8)	34 (28.3)	95 (27.2)
鼻咽頭炎	35 (15.6)	20 (16.7)	55 (15.8)
尿路感染	5 (2.2)	3 (2.5)	8 (2.3)
肺炎	6 (2.7)	0	7 (2.0)
上気道感染	4 (1.8)	2 (1.7)	6 (1.7)
胃腸炎	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
インフルエンザ	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (1.1)
鼻炎	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
気管支炎	3 (1.3)	0	3 (0.9)
咽頭炎	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
耳下腺炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
腎盂腎炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
尿道炎	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
感染性皮膚嚢腫	0	2 (1.7)	2 (0.6)
菌血症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
帯状疱疹	0	1 (0.8)	1 (0.3)
麦粒腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
喉頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.4)	0	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
創傷感染	0	1 (0.8)	1 (0.3)
肛門膿瘍	0	1 (0.8)	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
肛径部膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
軟部組織感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔細菌感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.8)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	68 (30.4)	21 (17.5)	90 (25.8)
鼻出血	28 (12.5)	9 (7.5)	37 (10.6)
咳嗽	12 (5.4)	5 (4.2)	17 (4.9)
呼吸困難	10 (4.5)	5 (4.2)	15 (4.3)
喀血	8 (3.6)	0	9 (2.6)
上気道の炎症	7 (3.1)	1 (0.8)	8 (2.3)
睡眠時無呼吸症候群	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.9)
過換気	3 (1.3)	0	3 (0.9)
慢性気管支炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
鼻閉	2 (0.9)	0	2 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
無気肺	1 (0.4)	0	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発声障害	0	1 (0.8)	1 (0.3)
肺気腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胸水	0	1 (0.8)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺うっ血	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
肺水腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肥厚性鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上気道分泌増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胸部出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	52 (23.2)	33 (27.5)	86 (24.6)
背部痛	28 (12.5)	16 (13.3)	44 (12.6)
四肢痛	9 (4.0)	2 (1.7)	12 (3.4)
筋肉痛	5 (2.2)	6 (5.0)	11 (3.2)
関節痛	6 (2.7)	3 (2.5)	9 (2.6)
筋骨格痛	4 (1.8)	4 (3.3)	8 (2.3)
筋骨格硬直	4 (1.8)	2 (1.7)	6 (1.7)
出血性関節症	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
筋力低下	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
頚部痛	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
側腹部痛	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
関節周囲炎	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
変形性脊椎症	0	2 (1.7)	2 (0.6)
骨嚢腫	0	1 (0.8)	1 (0.3)
骨痛	0	1 (0.8)	1 (0.3)
鼡径部痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋肉内出血	0	1 (0.8)	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
変形性関節症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
滑液嚢腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋肉疲労	0	1 (0.8)	1 (0.3)
精神障害	52 (23.2)	20 (16.7)	72 (20.6)
不眠症	35 (15.6)	18 (15.0)	53 (15.2)
落ち着きのなさ	13 (5.8)	1 (0.8)	14 (4.0)
譫妄	5 (2.2)	0	5 (1.4)
不安	2 (0.9)	2 (1.7)	4 (1.1)
うつ病	2 (0.9)	0	2 (0.6)
激越	1 (0.4)	0	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心身症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不安障害	0	1 (0.8)	1 (0.3)
精神障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
身体疾患による精神障害	0	1 (0.8)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	48 (21.4)	22 (18.3)	71 (20.3)
挫傷	10 (4.5)	4 (3.3)	14 (4.0)
ステント内冠動脈再狭窄	10 (4.5)	3 (2.5)	13 (3.7)
処置による疼痛	4 (1.8)	3 (2.5)	7 (2.0)
皮下血腫	5 (2.2)	1 (0.8)	6 (1.7)
冠動脈再狭窄	3 (1.3)	3 (2.5)	6 (1.7)
処置後出血	3 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.4)
処置による出血	5 (2.2)	0	5 (1.4)
転倒	3 (1.3)	0	3 (0.9)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
靭帯捻挫	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.9)
外傷性出血	2 (0.9)	0	3 (0.9)
ステント内動脈再狭窄	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
頭部損傷	2 (0.9)	0	2 (0.6)
裂傷	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
脊椎圧迫骨折	2 (0.9)	0	2 (0.6)
擦過傷	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
熱傷	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
創合併症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
歯牙破折	2 (0.9)	0	2 (0.6)
動物咬傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
節足動物咬傷	0	1 (0.8)	1 (0.3)
節足動物刺傷	0	1 (0.8)	1 (0.3)
圧迫骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
膝蓋骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
引っかき傷	0	1 (0.8)	1 (0.3)
脛骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿道損傷	0	1 (0.8)	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
切開部位出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
創傷出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脳挫傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
処置後合併症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
処置後心筋梗塞	0	1 (0.8)	1 (0.3)
注射に伴う反応	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経系障害	50 (22.3)	20 (16.7)	71 (20.3)
頭痛	19 (8.5)	10 (8.3)	29 (8.3)
浮動性めまい	5 (2.2)	4 (3.3)	9 (2.6)
感覚鈍麻	5 (2.2)	2 (1.7)	7 (2.0)
失神寸前の状態	4 (1.8)	1 (0.8)	5 (1.4)
脳梗塞	4 (1.8)	0	4 (1.1)
体位性めまい	2 (0.9)	2 (1.7)	4 (1.1)
脳出血	2 (0.9)	0	3 (0.9)
肋間神経痛	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
ラクナ梗塞	3 (1.3)	0	3 (0.9)
単麻痺	2 (0.9)	0	2 (0.6)
緊張性頭痛	2 (0.9)	0	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	2 (0.9)	0	2 (0.6)
コリン作動性症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頭部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
意識消失	0	1 (0.8)	1 (0.3)
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.8)	1 (0.3)
坐骨神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脊椎炎性脊髄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
くも膜下出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
失神	0	1 (0.8)	1 (0.3)
椎骨動脈閉塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
認知障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管障害	47 (21.0)	16 (13.3)	63 (18.1)
高血圧	16 (7.1)	7 (5.8)	23 (6.6)
出血	10 (4.5)	5 (4.2)	15 (4.3)
血腫	9 (4.0)	0	9 (2.6)
低血圧	5 (2.2)	2 (1.7)	7 (2.0)
起立性低血圧	3 (1.3)	0	3 (0.9)
静脈炎	3 (1.3)	0	3 (0.9)
再潅流障害	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
コントロール不良の血圧	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
動脈瘤	0	1 (0.8)	1 (0.3)
大動脈狭窄	0	1 (0.8)	1 (0.3)
動静脈瘻	1 (0.4)	0	1 (0.3)
循環虚脱	1 (0.4)	0	1 (0.3)
潮紅	1 (0.4)	0	1 (0.3)
レイノー現象	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	30 (13.4)	15 (12.5)	45 (12.9)
高尿酸血症	7 (3.1)	5 (4.2)	12 (3.4)
糖尿病	3 (1.3)	6 (5.0)	9 (2.6)
低血糖症	5 (2.2)	1 (0.8)	6 (1.7)
痛風	4 (1.8)	1 (0.8)	5 (1.4)
高カリウム血症	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.9)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
低カリウム血症	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
脂質異常症	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
高脂血症	3 (1.3)	0	3 (0.9)
脱水	2 (0.9)	0	2 (0.6)
高血糖	2 (0.9)	0	2 (0.6)
食欲減退	2 (0.9)	0	2 (0.6)
高コレステロール血症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
低アルブミン血症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
血液量減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	29 (12.9)	14 (11.7)	43 (12.3)
血尿	19 (8.5)	8 (6.7)	27 (7.7)
乏尿	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (1.1)
尿道出血	3 (1.3)	0	3 (0.9)
尿管結石	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
排尿困難	2 (0.9)	0	2 (0.6)
頻尿	2 (0.9)	0	2 (0.6)
急性腎不全	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
腎機能障害	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
水腎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
中毒性ネフロパシー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
腎障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿管狭窄	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
尿道障害	0	1 (0.8)	1 (0.3)
尿道痛	0	1 (0.8)	1 (0.3)
糖尿病性腎症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
臨床検査	14 (6.3)	16 (13.3)	30 (8.6)
血中尿酸増加	1 (0.4)	4 (3.3)	5 (1.4)
尿中血陽性	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
肝機能検査異常	2 (0.9)	0	2 (0.6)
出血時間延長	0	1 (0.8)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.8)	1 (0.3)
血中カリウム減少	0	1 (0.8)	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿中血	0	1 (0.8)	1 (0.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図異常	0	1 (0.8)	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.8)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.8)	1 (0.3)
心拍数減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脂質異常	0	1 (0.8)	1 (0.3)
体重減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
眼障害	13 (5.8)	10 (8.3)	23 (6.6)
白内障	3 (1.3)	2 (1.7)	5 (1.4)
結膜出血	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
糖尿病網膜症	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (1.1)
眼精疲労	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
結膜炎	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
眼乾燥	2 (0.9)	0	2 (0.6)
網膜出血	0	2 (1.7)	2 (0.6)
閉塞隅角緑内障	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼瞼痙攣	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
黄斑浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.3)
網膜滲出物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.8)	1 (0.3)
眼そう痒症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
脈絡網膜障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	12 (5.4)	6 (5.0)	18 (5.2)
肝機能異常	7 (3.1)	3 (2.5)	10 (2.9)
脂肪肝	2 (0.9)	2 (1.7)	4 (1.1)
急性胆嚢炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胆石症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝嚢胞	0	1 (0.8)	1 (0.3)
過形成性胆嚢症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.8)	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
肝損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
薬物性肝障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	14 (6.3)	3 (2.5)	17 (4.9)
回転性めまい	4 (1.8)	2 (1.7)	6 (1.7)
耳出血	5 (2.2)	0	5 (1.4)
耳鳴	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
片耳難聴	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳垢栓塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
突発難聴	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	9 (4.0)	5 (4.2)	14 (4.0)
貧血	6 (2.7)	3 (2.5)	9 (2.6)
好酸球増加症	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.8)	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	5 (2.2)	3 (2.5)	8 (2.3)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
前立腺結石	0	1 (0.8)	1 (0.3)
性器発疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
女性化乳房	0	1 (0.8)	1 (0.3)
陰茎出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
子宮頚部出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
前立腺腫大	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 46　　有害事象の BMI 別集計（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 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 224 例	ベースライン時 BMI 25 以上 120 例	計（不明を含む） 349 例
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）	4 (1.8)	1 (0.8)	5 (1.4)
脂肪腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脂漏性角化症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
卵巣新生物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
免疫系障害	3 (1.3)	0	3 (0.9)
複合アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
造影剤アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.8)	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
表皮融解	1 (0.4)	0	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
有害事象発現例数	211 (92.5)	99 (91.7)	313 (92.1)
有害事象発現件数	1094	489	1586
胃腸障害	105 (46.1)	45 (41.7)	151 (44.4)
便秘	39 (17.1)	13 (12.0)	52 (15.3)
嘔吐	19 (8.3)	8 (7.4)	27 (7.9)
悪心	17 (7.5)	6 (5.6)	24 (7.1)
下痢	18 (7.9)	5 (4.6)	23 (6.8)
腹部不快感	7 (3.1)	2 (1.9)	9 (2.6)
齲歯	6 (2.6)	2 (1.9)	8 (2.4)
腹痛	4 (1.8)	2 (1.9)	6 (1.8)
消化不良	5 (2.2)	1 (0.9)	6 (1.8)
胃炎	2 (0.9)	4 (3.7)	6 (1.8)
口内炎	5 (2.2)	0	5 (1.5)
口唇炎	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
胃食道逆流性疾患	0	4 (3.7)	4 (1.2)
上腹部痛	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
胃ポリープ	1 (0.4)	2 (1.9)	3 (0.9)
歯肉出血	1 (0.4)	2 (1.9)	3 (0.9)
メレナ	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
歯周炎	1 (0.4)	2 (1.9)	3 (0.9)
歯痛	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
痔出血	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
腹部膨満	2 (0.9)	0	2 (0.6)
アフタ性口内炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
結腸ポリープ	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
腸憩室	2 (0.9)	0	2 (0.6)
腸炎	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
出血性胃潰瘍	2 (0.9)	0	2 (0.6)
萎縮性胃炎	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
胃腸出血	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
歯肉腫脹	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
裂孔ヘルニア	0	2 (1.9)	2 (0.6)
排便障害	2 (0.9)	0	2 (0.6)
裂肛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
出血性腸憩室	0	1 (0.9)	1 (0.3)
小腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胃腸管血管異形成	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歯肉痛	0	1 (0.9)	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痔核	0	1 (0.9)	1 (0.3)
口腔内出血	0	1 (0.9)	1 (0.3)
直腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
歯根嚢胞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
十二指腸瘢痕	1 (0.4)	0	1 (0.3)
食道ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
糞塊	1 (0.4)	0	1 (0.3)
顕微鏡的大腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
アレルギー性大腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心臓障害	77 (33.8)	39 (36.1)	117 (34.4)
心筋梗塞	13 (5.7)	10 (9.3)	23 (6.8)
狭心症	16 (7.0)	5 (4.6)	21 (6.2)
冠動脈狭窄	10 (4.4)	7 (6.5)	17 (5.0)
心房細動	6 (2.6)	4 (3.7)	10 (2.9)
徐脈	6 (2.6)	2 (1.9)	8 (2.4)
心不全	5 (2.2)	3 (2.8)	8 (2.4)
心室性頻脈	6 (2.6)	2 (1.9)	8 (2.4)
心室性期外収縮	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
不安定狭心症	4 (1.8)	1 (0.9)	5 (1.5)
動悸	4 (1.8)	1 (0.9)	5 (1.5)
心筋虚血	4 (1.8)	0	4 (1.2)
プリンツメタル狭心症	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
冠動脈解離	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
心原性ショック	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
うっ血性心不全	2 (0.9)	0	2 (0.6)
冠動脈閉塞	2 (0.9)	0	2 (0.6)
心膜炎	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
頻脈	0	2 (1.9)	2 (0.6)
心室細動	2 (0.9)	0	2 (0.6)
急性心筋梗塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不整脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
冠動脈硬化症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
房室ブロック	0	1 (0.9)	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
慢性心不全	0	1 (0.9)	1 (0.3)
心タンポナーデ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心拡大	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肥大型心筋症	0	1 (0.9)	1 (0.3)
心筋炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
収縮性心膜炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
洞不全症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
洞停止	1 (0.4)	0	1 (0.3)
洞性頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
上室性期外収縮	0	1 (0.9)	1 (0.3)
心穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)
冠動脈穿孔	0	1 (0.9)	1 (0.3)
ストレス心筋症	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	69 (30.3)	33 (30.6)	102 (30.0)
鼻咽頭炎	38 (16.7)	19 (17.6)	57 (16.8)
気管支炎	4 (1.8)	2 (1.9)	6 (1.8)
帯状疱疹	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
尿路感染	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
胃腸炎	4 (1.8)	1 (0.9)	5 (1.5)
インフルエンザ	4 (1.8)	1 (0.9)	5 (1.5)
咽頭炎	5 (2.2)	0	5 (1.5)
上気道感染	4 (1.8)	1 (0.9)	5 (1.5)
肺炎	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
膀胱炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
爪真菌症	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
足部白癬	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
トリコフィトン感染症	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
アデノウイルス結膜炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
虫垂炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
蓄膿	0	1 (0.9)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
C型肝炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
麦粒腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ヘルペス性角膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
精巣炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
外耳炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
急性中耳炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
慢性中耳炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
尿道炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
歯感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アデノイド咽頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
細菌感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
マイコバクテリア感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
穿刺部位感染	0	1 (0.9)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	1 (0.9)	1 (0.3)
処置後感染	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	77 (33.8)	21 (19.4)	98 (28.8)
皮下出血	33 (14.5)	3 (2.8)	36 (10.6)
発疹	12 (5.3)	8 (7.4)	20 (5.9)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
そう痒症	7 (3.1)	3 (2.8)	10 (2.9)
水疱	5 (2.2)	4 (3.7)	9 (2.6)
湿疹	7 (3.1)	2 (1.9)	9 (2.6)
紅斑	6 (2.6)	2 (1.9)	8 (2.4)
薬疹	4 (1.8)	2 (1.9)	6 (1.8)
接触性皮膚炎	2 (0.9)	3 (2.8)	5 (1.5)
皮脂欠乏性湿疹	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
脂漏性皮膚炎	2 (0.9)	2 (1.9)	4 (1.2)
蕁麻疹	4 (1.8)	0	4 (1.2)
紫斑	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
皮膚剥脱	2 (0.9)	0	2 (0.6)
乾皮症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
ざ瘡	0	1 (0.9)	1 (0.3)
円形脱毛症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発汗障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
斑状出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
紅色汗疹	0	1 (0.9)	1 (0.3)
多汗症	0	1 (0.9)	1 (0.3)
過角化	0	1 (0.9)	1 (0.3)
乾癬	1 (0.4)	0	1 (0.3)
全身性皮疹	0	1 (0.9)	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚びらん	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚刺激	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
顔面腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	63 (27.6)	33 (30.6)	96 (28.2)
背部痛	31 (13.6)	14 (13.0)	45 (13.2)
関節痛	6 (2.6)	4 (3.7)	10 (2.9)
筋骨格痛	6 (2.6)	4 (3.7)	10 (2.9)
四肢痛	8 (3.5)	2 (1.9)	10 (2.9)
筋肉痛	6 (2.6)	0	6 (1.8)
頚部痛	3 (1.3)	2 (1.9)	5 (1.5)
筋骨格硬直	2 (0.9)	3 (2.8)	5 (1.5)
関節炎	1 (0.4)	2 (1.9)	3 (0.9)
骨痛	0	3 (2.8)	3 (0.9)
腰部脊柱管狭窄症	3 (1.3)	0	3 (0.9)
出血性関節症	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
筋痙縮	2 (0.9)	0	2 (0.6)
骨粗鬆症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
関節腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
関節周囲炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.9)	1 (0.3)
変形性脊椎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腱鞘炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
椎間板突出	1 (0.4)	0	1 (0.3)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
手変形	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (26.8)	31 (28.7)	92 (27.1)
発熱	30 (13.2)	17 (15.7)	47 (13.8)
穿刺部位出血	10 (4.4)	4 (3.7)	14 (4.1)
末梢性浮腫	6 (2.6)	4 (3.7)	10 (2.9)
穿刺部位疼痛	3 (1.3)	4 (3.7)	7 (2.1)
疲労	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
医療機器関連の血栓症	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
カテーテル留置部位疼痛	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
倦怠感	2 (0.9)	0	2 (0.6)
浮腫	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
血管穿刺部位出血	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
廃用症候群	2 (0.9)	0	2 (0.6)
血管穿刺部位疼痛	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
カテーテル留置部位関連反応	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胸部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.3)
不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注射部位紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注射部位硬結	0	1 (0.9)	1 (0.3)
局所腫脹	0	1 (0.9)	1 (0.3)
腫脹	0	1 (0.9)	1 (0.3)
腋窩痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
分泌物分泌	1 (0.4)	0	1 (0.3)
穿刺部位反応	1 (0.4)	0	1 (0.3)
粘膜出血	0	1 (0.9)	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
潰瘍性出血	0	1 (0.9)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0	1 (0.9)	1 (0.3)
医療機器挿入合併症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
医療機器閉塞	0	1 (0.9)	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
穿刺部位腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経系障害	53 (23.2)	29 (26.9)	82 (24.1)
頭痛	35 (15.4)	19 (17.6)	54 (15.9)
浮動性めまい	4 (1.8)	5 (4.6)	9 (2.6)
感覚鈍麻	4 (1.8)	4 (3.7)	8 (2.4)
脳梗塞	3 (1.3)	0	3 (0.9)
頚動脈狭窄	2 (0.9)	0	2 (0.6)
失神寸前の状態	2 (0.9)	0	2 (0.6)
失神	2 (0.9)	0	2 (0.6)
ラクナ梗塞	2 (0.9)	0	2 (0.6)
脳血管発作	1 (0.4)	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
体位性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.3)
異常感覚	1 (0.4)	0	1 (0.3)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.9)	1 (0.3)
坐骨神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
老年認知症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
平衡障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肋間神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
パーキンソン病	0	1 (0.9)	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
脳幹卒中	0	1 (0.9)	1 (0.3)
血管障害	44 (19.3)	24 (22.2)	69 (20.3)
高血圧	19 (8.3)	7 (6.5)	26 (7.6)
出血	8 (3.5)	4 (3.7)	12 (3.5)
血腫	5 (2.2)	1 (0.9)	6 (1.8)
低血圧	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
起立性低血圧	3 (1.3)	0	3 (0.9)
静脈炎	0	3 (2.8)	3 (0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	3 (1.3)	0	3 (0.9)
再潅流障害	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
大動脈解離	0	2 (1.9)	2 (0.6)
末梢冷感	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
血栓症	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
空気塞栓症	0	1 (0.9)	1 (0.3)
動脈硬化症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
循環虚脱	0	0	1 (0.3)
出血性梗塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
レイノー現象	1 (0.4)	0	1 (0.3)
大腿動脈閉塞	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (18.9)	22 (20.4)	65 (19.1)
咳嗽	11 (4.8)	7 (6.5)	18 (5.3)
鼻出血	12 (5.3)	4 (3.7)	16 (4.7)
睡眠時無呼吸症候群	4 (1.8)	4 (3.7)	8 (2.4)
呼吸困難	1 (0.4)	3 (2.8)	4 (1.2)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
上気道の炎症	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
口腔咽頭痛	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
胸水	2 (0.9)	0	2 (0.6)
誤嚥性肺炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
アレルギー性鼻炎	2 (0.9)	0	2 (0.6)
発声障害	0	1 (0.9)	1 (0.3)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	1 (0.3)
喀血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
低酸素症	0	1 (0.9)	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胸膜炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
湿性咳嗽	0	1 (0.9)	1 (0.3)
肺うっ血	0	1 (0.9)	1 (0.3)
肺高血圧症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肺水腫	0	1 (0.9)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	1 (0.9)	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.4)	0	1 (0.3)
声帯ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	46 (20.2)	18 (16.7)	64 (18.8)
ステント内冠動脈再狭窄	9 (3.9)	3 (2.8)	12 (3.5)
冠動脈再狭窄	6 (2.6)	3 (2.8)	9 (2.6)
挫傷	5 (2.2)	3 (2.8)	8 (2.4)
裂傷	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
擦過傷	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
転倒	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
橈骨骨折	2 (0.9)	0	2 (0.6)
皮下血腫	2 (0.9)	0	2 (0.6)
尿道損傷	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
外傷性出血	2 (0.9)	0	2 (0.6)
熱傷	2 (0.9)	0	2 (0.6)
四肢損傷	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
処置による出血	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
節足動物刺傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
石綿肺症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
凍瘡	1 (0.4)	0	1 (0.3)
鎖骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脂肪塞栓症	0	1 (0.9)	1 (0.3)
骨折	0	1 (0.9)	1 (0.3)
外傷性血尿	1 (0.4)	0	1 (0.3)
熱射病	1 (0.4)	0	1 (0.3)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.9)	1 (0.3)
靭帯捻挫	0	1 (0.9)	1 (0.3)
肋骨骨折	0	1 (0.9)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
創部分泌	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.9)	1 (0.3)
眼部熱性熱傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肉離れ	0	1 (0.9)	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
術後発熱	1 (0.4)	0	1 (0.3)
処置後出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
創傷出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
骨格損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
皮膚損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血管確保合併症	0	1 (0.9)	1 (0.3)
四肢圧挫損傷	1 (0.4)	0	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ステント内動脈再狭窄	1 (0.4)	0	1 (0.3)
外傷後頚部症候群	0	1 (0.9)	1 (0.3)
精神障害	44 (19.3)	14 (13.0)	58 (17.1)
不眠症	35 (15.4)	14 (13.0)	49 (14.4)
譫妄	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
落ち着きのなさ	3 (1.3)	0	3 (0.9)
心身症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
不安障害	2 (0.9)	0	2 (0.6)
不安	1 (0.4)	0	1 (0.3)
うつ病	0	1 (0.9)	1 (0.3)
解離	0	1 (0.9)	1 (0.3)
全般性不安障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
統合失調症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	22 (9.6)	10 (9.3)	32 (9.4)
糖尿病	3 (1.3)	2 (1.9)	5 (1.5)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
高尿酸血症	5 (2.2)	0	5 (1.5)
痛風	1 (0.4)	3 (2.8)	4 (1.2)
低カリウム血症	1 (0.4)	3 (2.8)	4 (1.2)
脂質異常症	2 (0.9)	2 (1.9)	4 (1.2)
高カリウム血症	3 (1.3)	0	3 (0.9)
食欲減退	3 (1.3)	0	3 (0.9)
高脂血症	3 (1.3)	0	3 (0.9)
高コレステロール血症	0	2 (1.9)	2 (0.6)
高血糖	2 (0.9)	0	2 (0.6)
低血糖症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
低ナトリウム血症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
電解質失調	0	1 (0.9)	1 (0.3)
臨床検査	24 (10.5)	7 (6.5)	31 (9.1)
血圧低下	5 (2.2)	0	5 (1.5)
血中尿酸増加	3 (1.3)	2 (1.9)	5 (1.5)
尿中血陽性	3 (1.3)	0	3 (0.9)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	0	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
肝機能検査異常	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
心電図ＱＲＳ群延長	0	1 (0.9)	1 (0.3)
好酸球数増加	0	1 (0.9)	1 (0.3)
体重減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
便潜血陽性	1 (0.4)	0	1 (0.3)
細胞マーカー増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	18 (7.9)	13 (12.0)	31 (9.1)
血尿	13 (5.7)	6 (5.6)	19 (5.6)
腎機能障害	3 (1.3)	2 (1.9)	5 (1.5)
排尿困難	0	2 (1.9)	2 (0.6)
慢性腎不全	2 (0.9)	0	2 (0.6)
尿管結石	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.9)	1 (0.3)
腎動脈狭窄症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
腎萎縮	1 (0.4)	0	1 (0.3)
急性腎不全	0	1 (0.9)	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	16 (7.0)	7 (6.5)	23 (6.8)
貧血	7 (3.1)	3 (2.8)	10 (2.9)
鉄欠乏性貧血	2 (0.9)	2 (1.9)	4 (1.2)
血小板減少症	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
白血球減少症	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
播種性血管内凝固	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
リンパ節症	0	1 (0.9)	1 (0.3)
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	12 (5.3)	6 (5.6)	18 (5.3)
肝機能異常	4 (1.8)	5 (4.6)	9 (2.6)
薬物性肝障害	6 (2.6)	0	6 (1.8)
アルコール性肝疾患	1 (0.4)	0	1 (0.3)
胆嚢炎	0	1 (0.9)	1 (0.3)
肝障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼障害	11 (4.8)	5 (4.6)	16 (4.7)
白内障	4 (1.8)	0	4 (1.2)
結膜炎	1 (0.4)	2 (1.9)	3 (0.9)
糖尿病網膜症	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
結膜出血	2 (0.9)	0	2 (0.6)
眼出血	2 (0.9)	0	2 (0.6)
緑内障	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
結膜浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼乾燥	0	1 (0.9)	1 (0.3)
眼痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
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）	10 (4.4)	3 (2.8)	13 (3.8)
膀胱癌	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
胃癌	2 (0.9)	0	2 (0.6)
脂肪腫	2 (0.9)	0	2 (0.6)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
角膜の良性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
リンパ節転移	0	1 (0.9)	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
大腸腺腫	1 (0.4)	0	1 (0.3)
消化管間質性腫瘍	1 (0.4)	0	1 (0.3)
線維性組織球腫	0	1 (0.9)	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	7 (3.1)	4 (3.7)	11 (3.2)
回転性めまい	3 (1.3)	2 (1.9)	5 (1.5)
耳鳴	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
耳茸	1 (0.4)	0	1 (0.3)
耳出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
鼓膜穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.9)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	4 (1.8)	2 (1.9)	6 (1.8)
女性化乳房	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0	1 (0.3)
骨盤痛	0	1 (0.9)	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
前立腺腫大	1 (0.4)	0	1 (0.3)
免疫系障害	3 (1.3)	0	3 (0.9)
アナフィラキシーショック	1 (0.4)	0	1 (0.3)
食物アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.3)
内分泌障害	2 (0.9)	0	2 (0.6)

表 47　　有害事象の BMI 別集計（アジア共同第Ⅲ相試験：日本人安全性解析対象集団）クロピドグレル 75 mg 群

器官別大分類及び基本語	ベースライン時 BMI 25 未満 228 例	ベースライン時 BMI 25 以上 108 例	計（不明を含む） 340 例
甲状腺機能低下症	2 (0.9)	0	2 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
膵胆管合流異常	1 (0.4)	0	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J 15.0　　例数（%）

2.7.5　参考文献

ブリリンタ®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
2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1） 3
2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2） 3
2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3） 4
2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4） 13

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

Pocock 1977
Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. Biometrika 1977;64 (2):191-9.

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

Abuzahra et al 2008
Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, Hartley WB, Gonzalez R, Bobek J, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. Am J Cardiol 2008;102(4):401-3.

Bernardi et al 1993
Bernardi MM, Califf RM, Kleiman N, Ellis SG, Topol EJ. Lack of usefulness of prolonged bleeding times in predicting hemorrhagic events in patients receiving the 7E3 glycoprotein IIb/IIIa platelet antibody. Am J Cardiol 1993;72:1121-5.

Bonello et al 2008
Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. J Am Coll Cardiol 2008;51(14):1404-11.

DeGroff and Silka 1994
DeGroff CG, Silka MJ. Bronchospasm after intravenous administration of adenosine in a patient with asthma. J Pediatr 1994;125:822-3.

Drake et al 1994
Drake I, Routledge PA, Richards R. Bronchospasm induced by intravenous adenosine. Hum Exp Toxicol 1994;13:263-5.

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.

ICH ガイドライン E14、2005
International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs: E14. Adopted by CHMP May 2005, issued as CHMP/ICH/2/04.

Kendrick et al 2000
Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. J Emerg Nurs 2000;26(3):216-22.

Lind 1984
Lind SE. Prolonged bleeding time. Am J Med 1984;77:305-12.

Lotrionte et al 2007
Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2007;100:1199-206.

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 catheterization. Am J Cardiol 2004; 93:456-8.

Peterson et al 1998
Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA Jr, et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit. Arch Surg 1998;133:134-9.

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):164-72.

Wilson et al 1990
Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. Circulation. 1990;82(5):1595-606.

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 2008
Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet 2008;371:1353-63.

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

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:e148-304.

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.

Aoki et al 2009

Aoki J, Lansky AJ, Mehran R, Moses J, Bertrand ME, McLaurin BT, et al. Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: The acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. Circulation 2009;119:687-98.

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, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés 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.

Bertrand et al 2002

Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting *without* persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002;23:1809-40.

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.

Boersma et al 2002
Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002;359:189-98.

Braunwald et al 2002
Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) 2002.

Cannon et al 2007
Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. J Am Coll Cardiol 2007;50(19):1844-51.

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 45852 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.

FDA 2006
Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug interaction studies - study design, data analysis, and implications for doing and labeling. Maryland, USA. September 2006.

FDA 2009
Food and Drug Administration. Prasugrel for ACS. Cardio-Renal Advisory Committee. January 2009.

Fox et al 2002
Fox KAA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum Á, 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. Pharmacogenomics 2007;8(9):1199-210.

Gan et al 2011
Gan LM, Wittfeldt A, Emanuelsson H, Nylander S, Andersson M. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans — a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover, single centre study using transthoracic color doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 2011;58:B43.

Grech and Ramsdale 2003
Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. BMJ 2003;326:1259-61.

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 CW, 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. Eur Heart J 2011;32:2999-3054.

Ho et al 2008
Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. JAMA 2008;299:532-9.

ICH ガイドライン E14、2005
International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs: E14. Adopted by CHMP May 2005, issued as CHMP/ICH/2/04.

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:1347-442.

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

Jneid et al 2003
Jneid H, Bhatt DL, Corti R, Badimon JJ, Fuster V, Francis GS, et al. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes. Arch Intern Med 2003;163;1145-53.

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. Am Heart J 2005;150 (3):411-8.

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.

Kinjo et al 2004
Kinjo K, Sato H, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, Hishida E, et al. Predictors of length of hospital stay after acute myocardial infarction in Japan. Circ J 2004;68(9):809-15.

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. J Am Coll Cardiol 2011;58(24):e44-122.

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(5):544-54.

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.

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):354-62.

Mehta et al 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 catheterization. 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;34(38),2949-3003.

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

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

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 $P2Y_{12}$ 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. J Am Coll Cardiol 2013;61(4):e78-140.

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). J Cardiol 2009;54:1-9.

Patrono et al 2004
Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents: The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25;166-81.

Peters et al 2003
Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682-7.

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.

Rinaldi et al 2008
Rinaldi MJ, Kirtane AJ, Piana RN, Caputo RP, Gordon PC, Lopez JJ, et al. Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis: Results of a multicenter case-control study with 145 thrombosis events. Am Heart J 2008;155:654-60.

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 2005
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.

Serebruany et al 2005
Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. J Am Coll Cardiol 2005;45:246-51.

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.

Silber et al 2005
Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: The task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur Heart J 2005;26:804-47.

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, Blömstrom-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.

Steinhubl et al 2002
Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomised controlled trial. JAMA 2002;288:2411-20.

Storey et al 2007
Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral $P2Y_{12}$ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2007;50:1852-6.

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, 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.

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. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008;29(23):2909-45.

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):164-72.

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 $P2Y_{12}$ inhibition with the point-of-care device Verify*Now* P2Y12 in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. Am Heart J 2009;157(3):562 e1-9.

Wada et al 2010
Wada R, Rohatagi S, Small D, Winters KJ, Salazar DE. Correlation of inhibition of platelet aggregation with cardiovascular and bleeding outcomes in acute coronary syndromes. J Clin Pharmacol 2010;50 (8):904-13.

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;361:1045-57.

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;357:2001-15.

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.

世界保健機関〔WHO〕2011
World Health Organization Global status report on noncommunicable diseases 2010. April 2011.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

Abboud and Kaplowitz 2007
Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. Drug Safety 2007;30(4):277-94.

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:e148-304.

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.

Balan and Critchley 2001
Balan KK, Critchley M. Is the dyspnea during adenosine cardiac stress test caused by bronchospasm? Am Heart J 2001;142(1):142-5.

Bassand et al 2007
Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés 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.

Bastida et al 1985
Bastida E, del Prado J, Almirall L, Jamieson GA, Ordinas A. Inhibitory effects of dipyridamole on growth, nucleoside incorporation, and platelet-activating capability in the U87MG and SKNMC human tumor cell lines. Cancer Research 1985;45:4048-4052.

Belardinelli and Lerman 1991
Belardinelli L, Lerman BB. Adenosine: cardiac electrophysiology. Pacing Clin Electrophysiol 1991;14: 1672-80.

Bellomo et al 2004
Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, and the ADQI workgoup. 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-R12.

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.

Brott et al 2014
Brott DA, Andersson HAS, Stewart J, Ewart L, Christoph G, Harleman J, et al. A peripherally restricted P2Y12 receptor antagonist altered rat tumor incidences with no human relevance: Mode of action consistent with dopamine agonism. Toxicology Reports 2014;1:1202-1212.

Buckley et al 2012
Buckely LA, Sanbuissho A, Starline JJ, Knadler MP, Iversen PW, Jakubowski JA. Nonclinical assessment of carcinogenic risk and tumor growth enhancement potential of prasugrel, a platelet-inhibiting therapeutic agent. International Journal of Toxicology 2012;31:317-325.

Butler and Teng 2012
Butler K, Teng R. Evaluation and characterization of the effects of ticagrelor on serum and urinary uric acid in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2012;91(2):264-71.

CAPRIE Steering Committee 1996
CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348(9038):1329-39.

DeGroff and Silka 1994
DeGroff CG, Silka MJ. Bronchospasm after intravenous administration of adenosine in a patient with asthma. J Pediatr 1994;125:822-3.

Drake et al 1994
Drake I, Routledge PA, Richards R. Bronchospasm induced by intravenous adenosine. Hum Exp Toxicol 1994;13:263-5.

Eagle et al 2004
Eagle KA, Guyton RA, Davidoff E, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). J Am Coll Cardiol 2004;44(5):1146-54.

FDA 2009
Food and Drug Administration. Prasugrel for ACS. Cardio-Renal Advisory Committee. January 2009.

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.

Gan et al 2012
Gan LM, Wittfeldt A, Emanuelsson H, Nylander S, Jonasson J. Adenosine may mediate ticagrelor-induced dyspnea. J Am Coll Cardiol 2012;59(13):e344.

Gebremeskel et al 2015
Gebremeskel S, LeVatte T, Liwski RS, Johnston B, Bezuhly M. The reversible P2Y12 inhibitor ticagrelor inhibits metastasis and improves survival in mouse models of cancer. International Journal of Cancer 2015;136:234-240.

GUSTO Investigators 1993
The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329:673-82.

Higham et al 1993
Higham PD, Adams PC, Murray A, Campbell RWF. Plasma potassium, serum magnesium and ventricular fibrillation: a prospective study. Q J Med 1993;86(9):609-17.

Hilgard et al 1985
Hilgard J, Ezri MD, Denes P. Significance of ventricular pauses of three seconds or more detected on twenty-four-hour Holter recordings. Am J Cardiol 1985;55(8):1005-8.

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:1347-442.

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）.

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.

Johnson et al 2003
Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kilvighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003;41:1183-90.

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(11):1550-60.

Kim et al 2008
Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bupass graft surgery. Am Heart J 2008;156(5):886-92.

Levey et al 1999
Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130:461-70.

Logan et al 1997
Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. Ann Rheum Dis 1997;56:696-7.

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.

Miller et al 2005a
Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J 2005;26:153-61.

Miller et al 2005b
Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319-38.

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.

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.

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.

Rahman et al 2014
Rahman M, Gustafsson D, Wang Y, Thorlacius H, Braun OÖ. Ticagrelor reduces neutrophil recruitment and lung damage in abdominal sepsis. Platelets 2014;25(4):257-63.

Rao et al 2004
Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2004;292(13):1555-62.

Rodeghiero et al 2010
Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al on behalf of the ISTH/SSC Joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost 2010; 8:2063-5.

Roe et al 2012
Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med 2012;367:1297-309.

Ryan et al 1996
Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996;28(5):1328-428.

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb 2008
Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. PLAVIX (clopidogrel) tablets. Summary of product characteristics. 2008 July.

Sobel and Shell 1972
Sobel BE, Shell WE. Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. Circulation 1972;45:471-82.

Steinhubl et al 2002
Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288(19):2411-20.

The Cure Investigators 2001
The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. 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.

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. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008;29(23):2909-45.

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):164-72.

Varenhorst et al 2014
Varenhorst C, Alström U, Braun OÖ, Storey RF, Mahaffey KW, Bertilsson M, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. Heart 2014;100:1762-9.

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;361:1045-57.

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

Wang et al 2013
Wang Y, Sun Y, Li D, Zhang L, Wang K, Zuo Y, et al. Platelet P2Y12 is involved in murine pulmonary metastasis. PLoS ONE 2013;8:e80780.

Wanger et al 2005
Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J 2005;26(3):511-22.

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;357:2001-15.

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 (JMIC-D) Committee). Circ J 2007;71(9):1335-47.

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.