2.7.6.2.2.2.4.1.6 PLATO 試験の定義による Minor bleeding

PLATO 試験の定義による Minor bleeding の臨床状況別の要約を表 57に示す。

Minor bleeding の発現率は、チカグレロル群（4.8%）の方がクロピドグレル群（3.8%）と比較して高かった。Minor bleeding の発現の多くは、急性冠症候群に対する治療の影響を受け、その発現までの期間は、治験薬の投与期間よりも、急性冠症候群に対する処置が施行されるまでの期間に左右されたと考えられた。

表 57 PLATO 試験の定義による Minor bleeding－臨床状況別（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

出血の分類	発現件数		発現例数（%）	
	チカグレロル 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
全ての Minor bleeding[a]	476	380	442 (4.8%)	349 (3.8%)
CABG に関連しないもの	420	316	387 (4.2%)	287 (3.1%)
処置に関連しないもの	261	181	237 (2.6%)	161 (1.8%)
CABG 処置に関連しないもの	159	135	157 (1.7%)	128 (1.4%)
処置に関連するもの	209	194	206 (2.2%)	187 (2.0%)
冠動脈処置に関連しないもの	28	32	28 (0.3%)	31 (0.3%)
冠動脈処置に関連するもの[b]	181	162	180 (1.9%)	158 (1.7%)
CABG に関連するもの	50	59	50 (0.5%)	59 (0.6%)
PCI に関連するもの	102	75	102 (1.1%)	71 (0.8%)
冠動脈造影に関連するもの	28	28	28 (0.3%)	28 (0.3%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 38 からの引用
a 「CABG に関連しないもの」と「処置に関連するもの」は、治験担当医師により常に出血のカテゴリが特定されていたわけではなかったため、その件数の合計は、「Total Major bleeding」とは一致していない。
b 冠動脈処置には、CABG、PCI 及び冠動脈造影のみが含まれている。
同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。
CABG：冠動脈バイパス術、PCI：経皮的冠動脈インターベンション

2.7.6.2.2.2.4.1.7 特定の処置に関連する出血

PCI 及び冠動脈造影に関連する出血

治験薬投与期間中に PCI を施行した患者のうち、PCI に関連する Total Major bleeding を認めた患者は、チカグレロル群 92 例（1.6%）、クロピドグレル群 67 例（1.2%）で、チカグレロル群に多かった。PCI に関連する致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現についてもチカグレロル群 46 例（0.8%）、クロピドグレル群 28 例（0.5%）でチカグレロル群で多かった。PCI に関連する致死的な Major bleeding の発現に関しては投与群間で差はなかった（チカグレロル群 1 例 vs. クロピドグレル群 2 例）。冠動脈造影に関連する Total Major bleeding の発現に両投与群で差はみられなかった（チカグレロル群 23 例〔0.3%〕 vs.クロピドグレル群 28 例〔0.4%〕）。

CABG に関連する出血

CABG が施行された 1584 例の患者において認められた、CABG に関連する出血について要約を表 58に示す。CABG 施行例において、CABG に関連する Total Major bleeding の発現率は高く（両投与群ともに、CABG 施行例の 80%超）、致死的又は生命を脅かす Major bleeding の発現率は、両投与群ともに約 40%であった。CABG に関連する出血の発現率について、いずれの重症度においても、投与群間で顕著な差はみられなかった。CABG に関連する致死的な Major bleeding は少数で、各投与群 6 例（CABG 施行例の 0.8%）であった。

表 58　CABG に関連する出血の要約（PLATO 試験：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
CABG 施行例 [a]	770 (100%)	814 (100%)
出血なし	33 (4.3%)	31 (3.8%)
出血あり	737 (95.7%)	783 (96.2%)
Total Major bleeding	619 (80.4%)	654 (80.3%)
致死的又は生命を脅かす Major bleeding	329 (42.7%)	341 (41.9%)
致死的な Major bleeding	6 (0.8%)	6 (0.7%)
その他の Major bleeding	290 (37.7%)	313 (38.5%)
Minor bleeding	47 (6.1%)	58 (7.1%)
Minimal bleeding	71 (9.2%)	71 (8.7%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 39 からの引用
a　安全性解析対象集団において、1584 例の患者が治験薬最終投与後 7 日以内に CABG を開始した。これらの患者は、当該出血の解析においては最も重要な集団と考えた。
注：分母は各投与群の CABG 施行例数である。
同一患者が複数の出血カテゴリーで集計されている場合がある。
CABG：冠動脈バイパス術

CABG に関連する出血について、治験薬最終投与から CABG 施行までの期間との関連性を検討した。

ICAC が判定した、CABG に関連する致死的又は生命を脅かす Major bleeding（PLATO 試験の定義）を、治験薬最終投与から CABG 施行までの期間別に表 59及び図 19に示した。

CABG の施行時期は、チカグレロル群では治験薬最終投与から 24～72 時間後、クロピドグレル群では 120～144 時間後が最も多かった。両投与群のいずれにおいても、致死的又は生命を脅かす Major bleeding は多かったが、治験薬最終投与から CABG 施行までの期間が長くなるとともに、発現率は減少した。チカグレロル群では治験薬最終投与からより早期に 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 の発現率は両投与群で同程度であった。CABG に関連する致死的出血の発現例は少なく、各投与群 6 例（CABG 施行例の 0.8%）であった。

表 59　治験薬最終投与から CABG 施行までの期間別の 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：安全性解析対象集団）

	CABG 施行例		Total Major bleeding		致死的又は生命を脅かすもの		致死的	
治験薬最終投与から CABG までの時間（時間）	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	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
0-24	84	88	70 (83.3%)	78 (88.6%)	55 (65.5%)	52 (59.1%)	2 (2.4%)	1 (1.1%)
>24～48	106	86	95 (89.6%)	70 (81.4%)	50 (47.2%)	42 (48.8%)	1 (0.9%)	1 (1.2%)
>48～72	114	73	94 (82.5%)	56 (76.7%)	56 (49.1%)	33 (45.2%)	0	0
>72～96	84	69	72 (85.7%)	54 (78.3%)	39 (46.4%)	29 (42.0%)	1 (1.2%)	3 (4.3%)
>96～120	79	96	59 (74.7%)	76 (79.2%)	22 (27.8%)	27 (28.1%)	1 (1.3%)	0
>120～144	91	110	67 (73.6%)	83 (75.5%)	29 (31.9%)	45 (40.9%)	0	1 (0.9%)
>144～168	74	107	56 (75.7%)	87 (81.3%)	25 (33.8%)	40 (37.4%)	0	0
8～14 日	109	147	86 (78.9%)	123 (83.7%)	43 (39.4%)	65 (44.2%)	1 (0.9%)	0
合計	**741**	**776**	**599 (80.8%)**	**627 (80.8%)**	**319 (43.0%)**	**333 (42.9%)**	**6 (0.8%)**	**6 (0.8%)**

PLATO 試験の治験総括報告書 表 40 から引用
治験薬最終投与の 8 日後以降に処置を行った場合の出血は、投与期間中の出血に含まれていない場合がある。
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。
ICAC：独立中央判定委員会、CABG：冠動脈バイパス術

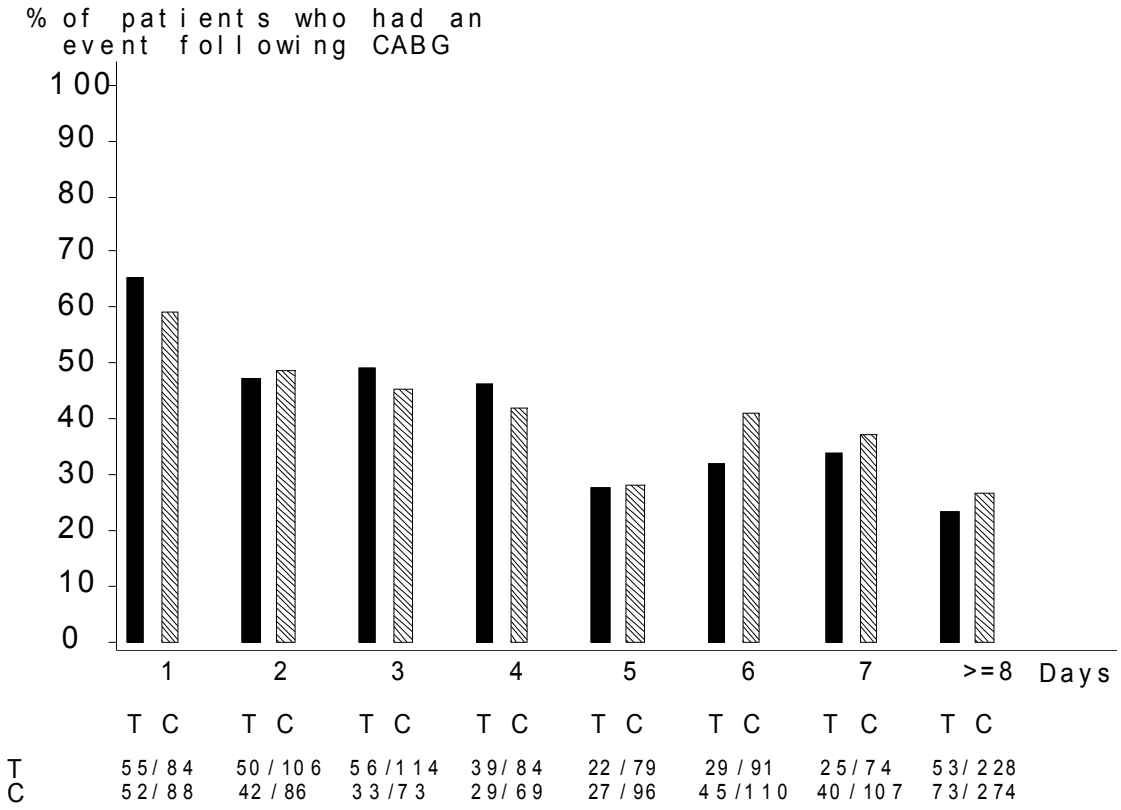


図 19　治験薬最終投与から CABG 施行までの期間別の CABG に関連する PLATO 試験の定義（ICAC 判定）による致死的又は生命を脅かす Major bleeding（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

PLATO 試験の治験総括報告書 図 26 より引用
X軸は、治験薬最終投与から CABG 処置までの日数を示す。
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。
T：チカグレロル、C：クロピドグレル、ICAC：独立中央判定委員会、CABG：冠動脈バイパス術

CABG 施行後の死亡

CABG 施行から試験の終了までに起こった死亡を検討した。CABG 開始後の死亡について、治験薬最終投与から CABG 施行までの日数別に図 20に示した。

CABG 施行前の 4 日以内に治験薬の最終投与を受けた患者における死亡（死因を問わない）は、チカグレロル群の方がクロピドグレル群と比較して少なかった。また、CABG 施行後の死亡例（死因を問わない）は、チカグレロル群 32 例（4.3%）の方がクロピドグレル群 67 例（8.6%）と比較して少なかった（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.3.4.7 参照）。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、チカグレロル群ではCABG施行後の死亡についてベネフィットが認められた。

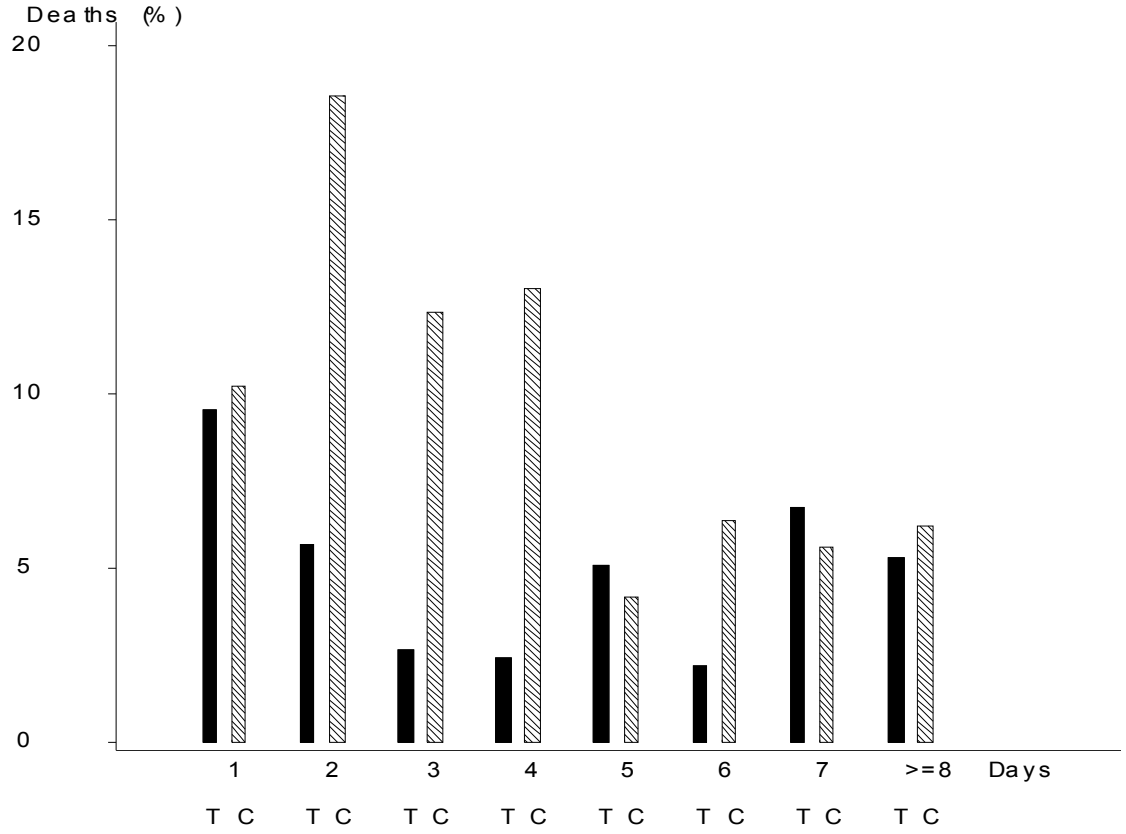


図 20　CABG 施行後の死亡（治験薬最終投与から CABG 施行までの期間別）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

PLATO 試験の治験総括報告書 図 27 から引用
CABG：冠動脈バイパス術

2.7.6.2.2.2.4.1.8　処置に関連しない出血

重症度別の処置に関連しない出血

処置に関連しない出血について、重症度別のハザード比を図 21、及び表 60に示した。

処置に関連しない致死的な Major bleeding、及び致死的又は生命を脅かす Major bleeding においては、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったが、処置に関連しない Total Major bleeding、及び「Major bleeding＋Minor bleeding の合計」の発現率は、チカグレロル群でクロピドグレル群と比較して統計学的に有意に高かった。処置に関連しない出血の発現率における群間差は、出血の重症度が重度であるほど小さくなる傾向がみられた。

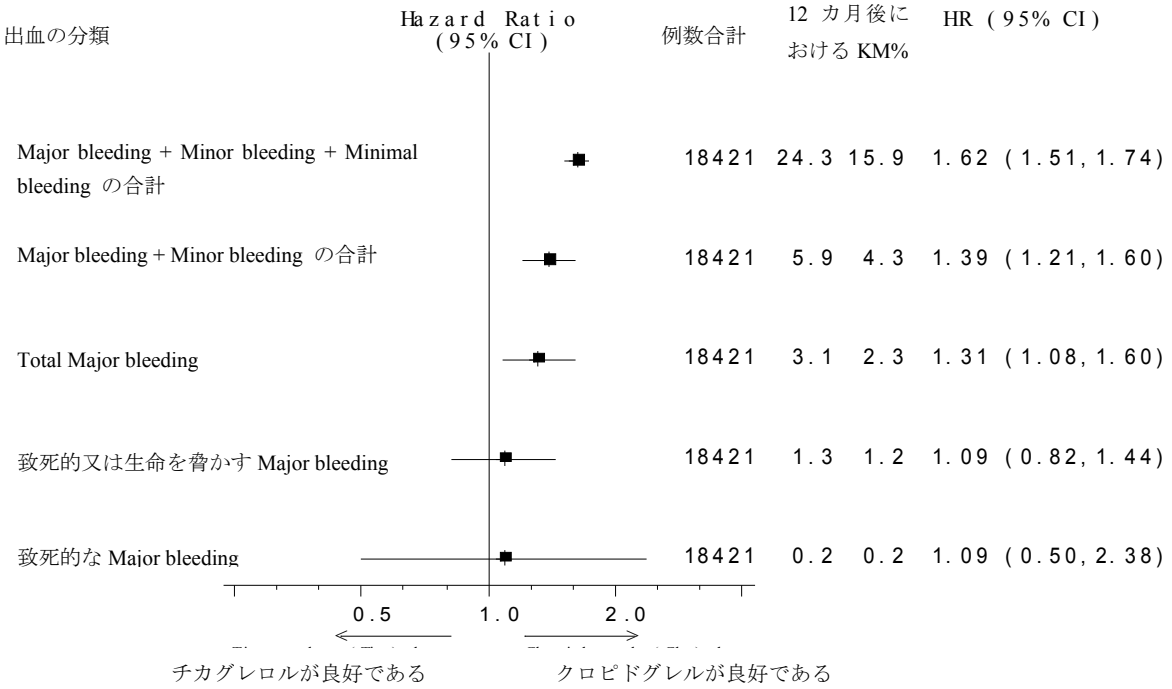


図 21　処置に関連しない出血の重症度別のハザード比（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

PLATO 試験の治験総括報告書 図 28 から引用

表 60　PLATO 試験の定義による処置に関連しない出血（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

	チカグレロル 90 mg1 日 2 回 9235 例			クロピドグレル 75 mg1 日 1 回 9186 例				
	発現件数	発現例数	KM%/年	発現件数	発現例数	KM%/年	ハザード比 (95% CI)	p 値
Major bleeding + Minor bleeding の合計 [a]	512	457 (4.9%)	5.9%	371	332 (3.6%)	4.3%	1.39 (1.21, 1.60)	<0.0001
Total Major bleeding	251	235 (2.5%)	3.1%	190	180 (2.0%)	2.3%	1.31 (1.08, 1.60)	0.0058
致死的又は生命を脅かす Major bleeding	109	103 (1.1%)	1.3%	99	95 (1.0%)	1.2%	1.09 (0.82, 1.44)	0.5456
致死的な Major bleeding [b]	13	13 (0.1%)	0.2%	13	12 (0.1%)	0.2%	1.09 (0.50, 2.38)	0.8331

PLATO 試験の治験総括報告書 表 41 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　クロピドグレル群の 1 例の患者について、2 件以上の ICAC の判定による致死的出血が認められた。

解剖学的／生理学的部位別の処置に関連しない出血

処置に関連しない Total Major bleeding、致死的又は生命を脅かす Major bleeding、及び致死的な Major bleeding について、解剖学的部位別の要約を表 61に示した。

処置に関連しない Total Major bleeding のうち、消化管出血の発現件数はチカグレロル群（124 件）がクロピドグレル群（94 件）に比べて多かった。致死的又は生命を脅かす Major bleeding における消化管出血の発現件数はチカグレロル群（47 件）とクロピドグレル群（47 件）で同数であった。致死的な Major bleeding における消化管出血の発現件数は、クロピドグレル群で 5 件であったが、チカグレロル群ではなかった。

処置に関連しない致死的又は生命を脅かす Major bleeding のうち、頭蓋内出血は、チカグレロル群（26 例に 27 件）がクロピドグレル群（14 件）に比べて数値的に多かった。このうち、致死的な Major bleeding の発現例は、チカグレロル群 11 件、クロピドグレル群 1 件であった。

表 61　処置に関連しない、Total Major bleeding、致死的又は生命を脅かす Major bleeding 及び致死的な Major bleeding の解剖学的部位別発現件数の要約（PLATO 試験安全性解析対象集団）

主な部位	Total Major bleeding		致死的又は生命を脅かす Major bleeding		致死的な Major bleeding	
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 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	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 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	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 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
全出血 [a]	251	190	109	99	13	13
胃腸	124	94	**47**	**47**	0	5
頭蓋内 [b]	**27**	**14**	27	14	11	1
血尿	13	14	4	4	0	0
心膜	11	11	10	10	1	2
皮下/皮膚	11	4	3	1	0	1
鼻出血	11	8	0	3	0	0
喀血	6	3	2	0	1	0
後腹膜	2	3	1	3	0	1
眼内	0	2	0	0	0	0
関節内	0	0	0	0	0	0
その他 [c]	46	37	15	17	0	3

PLATO 試験の治験総括報告書 表 42、43 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　チカグレロル群の患者 [redacted] に 2 件の「致死的又は生命を脅かす Major bleeding（頭蓋内出血）」が認められた。

2.7.6.2.2.2.4.1.9 探索的な出血のサブグループ解析

人種、年齢、性別、体重及びその他のベースライン及び臨床的特性別のサブグループにおいて、チカグレロル群で認められた Total Major bleeding、CABG に関連しない Total Major bleeding、又は、処置に関連しない Total Major bleeding の発現の相対リスクは、クロピドグレル群と比較して同様であった。

治療との交互作用について、統計学的に有意（P<0.05）であった因子は、Total Major bleeding については BMI（p=0.0465）で BMI ≥30 kg/m^2 の患者においてチカグレロル群で出血の増加傾向、CABG に関連しない Total Major bleeding については無作為割付け時のアスピリンによる治療の有無（p=0.0484）で無作為割付時にアスピリンによる治療を受けていた患者においてチカグレロル群で出血増加傾向、また、処置に関連しない Total Major bleeding についてはベースライン時の脂質治療の有無（p=0.0468）でベースライン時に脂質治療を受けていた患者においてチカグレロル群で出血増加傾向が認められた。これらの因子と治療の交互作用は、全ての出血の種類（Total Major bleeding、CABG に関連しない Total Major bleeding、処置に関連しない Total Major bleeding 等）において一貫して有意ではなく、臨床的に重要であるとはみなされなかった。

2.7.6.2.2.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.2.2.4.2.1 有害事象の要約

治療期間中（投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義）における有害事象（出血を含む）の要約を表 62に示す。出血を含む有害事象の発現率、及び重篤な有害事象の発現率は両投与群で同様であった。有害事象による死亡例は、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に少なかった。有害事象による中止例はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に多かった。

表 62 治療期間中の有害事象（出血を含む）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	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
全有害事象	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	1864 (20.2%)	1866 (20.3%)
転帰＝死亡以外	1712 (18.5%)	1685 (18.3%)
転帰＝死亡	218 (2.4%)	285 (3.1%)
治験薬投与中止に至った有害事象	687 (7.4%)	500 (5.4%)
治験薬投与中止に至った重篤な有害事象	259 (2.8%)	218 (2.4%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 49 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。同一患者が複数の分類にカウントされている場合もある。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

出血は、治験担当医師がイベントログに挙げたもののうち、治験実施計画書の有害事象の定義に合致したもののみが含まれる。

治療期間中（投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義）における有害事象（出血を除く）の要約を表 63に示す。出血を除いた場合、有害事象の発現率は両投与群で同様であった。重篤な有害事象の発現率、及び死亡例はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に少なかった。有害事象による中止例はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に多かった。

表 63　治療期間中の有害事象（出血を除く）の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	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
全有害事象	6337 (68.6%)	6120 (66.6%)
軽度	5206 (56.4%)	4999 (54.4%)
中等度	3121 (33.8%)	2909 (31.7%)
重度	907 (9.8%)	964 (10.5%)
重篤な有害事象	1633 (17.7%)	1694 (18.4%)
転帰＝死亡以外	1485 (16.1%)	1519 (16.5%)
転帰＝死亡	198 (2.1%)	266 (2.9%)
治験薬投与中止に至った有害事象	486 (5.3%)	411 (4.5%)
治験薬投与中止に至った重篤な有害事象	172 (1.9%)	174 (1.9%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 50 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。同一患者が複数の分類にカウントされている場合もある。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。
出血は、治験担当医師がイベントログに挙げたもののうち、治験実施計画書の有害事象の定義で合致したもののみが含まれる。

治療期間中に発現した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）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約を表 64に示した。

表 64　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）、高位グループ用語別（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）

MedDRA 器官別大分類 高位グループ用語	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%)
呼吸器系障害 NEC	1740 (18.8%)	1217 (13.2%)
上気道障害（感染を除く）	603 (6.5%)	336 (3.7%)
下気道障害（閉塞および感染を除く）	178 (1.9%)	188 (2.0%)
胃腸障害	1971 (21.3%)	1832 (19.9%)
消化管徴候および症状	1078 (11.7%)	995 (10.8%)
消化管運動および排泄障害	575 (6.2%)	560 (6.1%)
消化管出血 NEC	231 (2.5%)	183 (2.0%)
心臓障害	1946 (21.1%)	2009 (21.9%)
不整脈	1312 (14.2%)	1338 (14.6%)
心不全	410 (4.4%)	423 (4.6%)
心障害徴候および症状	181 (2.0%)	170 (1.9%)
全身障害および投与局所様態	1856 (20.1%)	1776 (19.3%)
全身障害 NEC	1321 (14.3%)	1301 (14.2%)
投与部局所反応	339 (3.7%)	253 (2.8%)
体温異常	336 (3.6%)	335 (3.6%)
神経系障害	1511 (16.4%)	1377 (15.0%)
神経学的障害 NEC	716 (7.8%)	674 (7.3%)
頭痛	614 (6.6%)	545 (5.9%)
中枢神経系血管障害	184 (2.0%)	163 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	1247 (13.5%)	1193 (13.0%)
筋骨格系および結合組織障害 NEC	829 (9.0%)	780 (8.5%)
関節障害	243 (2.6%)	229 (2.5%)
筋障害	232 (2.5%)	229 (2.5%)
感染症および寄生虫症	1243 (13.5%)	1204 (13.1%)
詳細不明な感染体による感染症	1056 (11.4%)	1017 (11.1%)
血管障害	1231 (13.3%)	1159 (12.6%)
高血圧性障害	383 (4.1%)	401 (4.4%)
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	352 (3.8%)	360 (3.9%)
血管性出血障害	248 (2.7%)	160 (1.7%)
傷害、中毒および処置合併症	1152 (12.5%)	933 (10.2%)
損傷 NEC	609 (6.6%)	377 (4.1%)
医療行為および医療機器関連損傷および合併症 NEC	517 (5.6%)	500 (5.4%)

表 64　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）、高位グループ用語別（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）

MedDRA 器官別大分類 高位グループ用語	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
代謝および栄養障害	845 (9.1%)	771 (8.4%)
糖代謝障害（糖尿病を含む）	310 (3.4%)	294 (3.2%)
脂質代謝障害	255 (2.8%)	227 (2.5%)
電解質および水分バランス異常	194 (2.1%)	204 (2.2%)
皮膚および皮下組織障害	825 (8.9%)	688 (7.5%)
表皮および皮膚異常	443 (4.8%)	440 (4.8%)
皮膚血管異常	265 (2.9%)	103 (1.1%)
精神障害	699 (7.6%)	615 (6.7%)
不安障害および不安症状	256 (2.8%)	220 (2.4%)
睡眠障害	218 (2.4%)	214 (2.3%)
腎および尿路障害	593 (6.4%)	522 (5.7%)
尿路系徴候および症状	320 (3.5%)	281 (3.1%)
腎障害（腎症を除く）	259 (2.8%)	205 (2.2%)
臨床検査	554 (6.0%)	513 (5.6%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 51 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。
NEC：Not Elsewhere Classified；他に分類されない

治療期間中に多く認められた、出血を含む有害事象（器官別大分類別、高位グループ用語別）に関する主な所見は以下の通りである。

- 有害事象（器官別大分類別、高位グループ用語別）の多くは、チカグレロル群及びクロピドグレル群で同様の発現率であった。
- 器官別大分類別では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で多かった。
- 高位グループ用語別では「他に分類されない呼吸障害」がクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で多かった。これは、呼吸困難を認めた患者が、クロピドグレル群よりもチカグレロル群で数値的に多かったことが、主な理由として考えられた。
- 治療期間中における結果は、追跡期間を含む全試験期間における結果と類似していた（治験総括報告書 表 11.3.3.5.7 参照）

治療期間中における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）の要約を表 65に示した。

表 65　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）

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%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 52 から引用

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の解析については 2.7.6.2.2.2.4.2.5項「呼吸困難」、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解析については同項「不整脈」を参照。

同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

治療期間中に多く認められた出血を含む有害事象（基本語別）に関する主な所見は以下の通りである。

- クロピドグレル群と比較して、チカグレロル群で発現率が高かった有害事象は、呼吸困難、頭痛、鼻出血、悪心、浮動性めまい、挫傷及び血腫であった。
- 基本語別の有害事象のうち、投与群間で発現率の差が最も大きいのは呼吸困難であった（チカグレロル群で 1104 例〔12.0%〕、クロピドグレル群で 598 例〔6.5%〕）。

なお、%による区切りのない全有害事象（出血を含む）の集計は、該当例数が多いため本概要には掲載していない（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.5.7 を参照のこと）。

治療期間中の出血を除く有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約を表 66に示した。

表 66　治療期間中の出血を除く有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）、高位グループ用語別（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）

MedDRA 器官別大分類 高位グループ用語	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 2 回 9186 例
有害事象発現例数	6337 (68.6%)	6120 (66.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1982 (21.5%)	1484 (16.2%)
呼吸器系障害 NEC	1705 (18.5%)	1189 (12.9%)
下気道障害（閉塞および感染を除く）	176 (1.9%)	188 (2.0%)
心臓障害	1937 (21.0%)	1990 (21.7%)
不整脈	1312 (14.2%)	1338 (14.6%)
心不全	410 (4.4%)	421 (4.6%)
心障害徴候および症状	181 (2.0%)	170 (1.9%)
胃腸障害	1705 (18.5%)	1639 (17.8%)
消化管徴候および症状	1075 (11.6%)	991 (10.8%)
消化管運動および排泄障害	573 (6.2%)	560 (6.1%)
全身障害および投与局所様態	1679 (18.2%)	1650 (18.0%)
全身障害 NEC	1316 (14.3%)	1298 (14.1%)
体温異常	336 (3.6%)	335 (3.6%)
神経系障害	1493 (16.2%)	1367 (14.9%)
神経学的障害 NEC	715 (7.7%)	674 (7.3%)
頭痛	614 (6.6%)	545 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1243 (13.5%)	1190 (13.0%)
筋骨格系および結合組織障害 NEC	829 (9.0%)	780 (8.5%)
関節障害	240 (2.6%)	227 (2.5%)
筋障害	231 (2.5%)	228 (2.5%)
感染症および寄生虫症	1238 (13.4%)	1197 (13.0%)
詳細不明な感染体による感染症	1052 (11.4%)	1010 (11.0%)
血管障害	1040 (11.3%)	1035 (11.3%)
高血圧性障害	383 (4.1%)	401 (4.4%)

表 66　治療期間中の出血を除く有害事象の器官別大分類別（いずれかの投与群で 5%以上）、高位グループ用語別（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）

MedDRA 器官別大分類 高位グループ用語	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 2 回 9186 例
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	350 (3.8%)	358 (3.9%)
代謝および栄養障害	845 (9.1%)	771 (8.4%)
糖代謝障害（糖尿病を含む）	310 (3.4%)	294 (3.2%)
脂質代謝障害	255 (2.8%)	227 (2.5%)
電解質および水分バランス異常	194 (2.1%)	204 (2.2%)
精神障害	699 (7.6%)	615 (6.7%)
不安障害および不安症状	256 (2.8%)	220 (2.4%)
睡眠障害	218 (2.4%)	214 (2.3%)
皮膚および皮下組織障害	632 (6.8%)	603 (6.6%)
表皮および皮膚異常	437 (4.7%)	435 (4.7%)
傷害、中毒および処置合併症	553 (6.0%)	547 (6.0%)
医療行為および医療機器関連損傷および合併症 NEC	280 (3.0%)	287 (3.1%)
損傷 NEC	205 (2.2%)	189 (2.1%)
臨床検査	516 (5.6%)	478 (5.2%)
腎および尿路障害	457 (4.9%)	411 (4.5%)
腎障害（腎症を除く）	257 (2.8%)	204 (2.2%)
血液およびリンパ系障害	254 (2.8%)	250 (2.7%)
耳および迷路障害	207 (2.2%)	185 (2.0%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 53 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。
NEC：Not Elsewhere Classified；他に分類されない

治療期間中に多く認められた、出血を除く有害事象（器官別大分類別、高位グループ用語別）に関する主な所見は以下の通りである。

- 有害事象（器官別大分類別、高位グループ用語別）の多くは、チカグレロル群及びクロピドグレル群で同様の発現率であった。
- 器官別大分類別では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で多かった。
- 高位グループ用語別では「他に分類されない呼吸障害」がクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で多かった。これは、呼吸困難を認めた患者が、クロピドグレル群よりもチカグレロル群で数値的に多かったことが、主な理由として考えられた。
- この治療期間中における結果は、追跡期間における結果、及び追跡期間を含む全試験期間における結果と類似していた（治験総括報告書 表 11.3.3.2.及び 11.3.3.2.4 参照）

治療期間中における出血を除く有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 2%以上）の要約を表 67に示した。

表 67　治療期間中の出血を除く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）

MedDRA 基本語 [a]	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 2 回 9186 例
有害事象発現例数	6337 (68.6%)	6120 (66.6%)
呼吸困難 [a]	1104 (12.0%)	598 (6.5%)
頭痛	600 (6.5%)	535 (5.8%)
咳嗽	451 (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%)
高血圧	353 (3.8%)	363 (4.0%)
非心臓性胸痛	343 (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%)	305 (3.3%)
疲労	295 (3.2%)	296 (3.2%)
胸痛	287 (3.1%)	323 (3.5%)
徐脈 [a]	269 (2.9%)	270 (2.9%)
発熱	266 (2.9%)	261 (2.8%)
嘔吐	233 (2.5%)	213 (2.3%)
心不全	214 (2.3%)	235 (2.6%)
末梢性浮腫	211 (2.3%)	227 (2.5%)
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%)
消化不良	185 (2.0%)	168 (1.8%)
心室性頻脈	184 (2.0%)	193 (2.1%)
無力症	181 (2.0%)	191 (2.1%)
尿路感染	181 (2.0%)	159 (1.7%)
上腹部痛	174 (1.9%)	184 (2.0%)
不眠症	153 (1.7%)	181 (2.0%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 54 から引用

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の解析については 2.7.6.2.2.2.4.2.5項「呼吸困難」、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解析については同項「不整脈」を参照。

同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

治療期間中に多く認められた、出血を除く有害事象（基本語別）に関する主な所見は以下の通りである。

- クロピドグレル群と比較して、チカグレロル群で発現率が高かった有害事象は、呼吸困難、頭痛、浮動性めまい、及び悪心であった。
- 基本語別の有害事象のうち、投与群間で発現率の差が最も大きいのは呼吸困難であった（呼吸困難は、チカグレロル群 1104 例［12.0%］、クロピドグレル群 598 例［6.5%］）。

なお、%による区切りのない全有害事象（出血を除く）、及び因果関係の否定できない有害事象（出血を除く）の集計は、該当例数が多いため本概要には掲載していない（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 及び表 11.3.3.3.7 をそれぞれ参照のこと）。

Minimal bleeding

治療期間中に認められた Minimal bleeding の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約を表 68に示した。

表 68　治療期間中の Minimal bleeding の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（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	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 9186 例
有害事象発現例数	1587 (17.2%)	970 (10.6%)
鼻出血	456 (4.9%)	257 (2.8%)
挫傷	258 (2.8%)	126 (1.4%)
血腫	166 (1.8%)	87 (0.9%)
血尿	125 (1.4%)	109 (1.2%)
斑状出血	98 (1.1%)	38 (0.4%)
歯肉出血	76 (0.8%)	59 (0.6%)
皮下血腫	71 (0.8%)	21 (0.2%)
特発性血腫	65 (0.7%)	28 (0.3%)
挫傷発生の増加傾向	44 (0.5%)	24 (0.3%)
直腸出血	46 (0.5%)	29 (0.3%)
喀血	38 (0.4%)	32 (0.3%)
外傷性血腫	38 (0.4%)	13 (0.1%)
痔出血	33 (0.4%)	20 (0.2%)
皮膚出血	25 (0.3%)	8 (0.1%)
血便排泄	21 (0.2%)	21 (0.2%)
結膜出血	21 (0.2%)	7 (0.1%)
点状出血	20 (0.2%)	11 (0.1%)
出血	19 (0.2%)	11 (0.1%)
メレナ	16 (0.2%)	10 (0.1%)
皮下出血	16 (0.2%)	5 (0.1%)
創傷出血	13 (0.1%)	10 (0.1%)
吐血	12 (0.1%)	7 (0.1%)

表 68　治療期間中の Minimal bleeding の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（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	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 9186 例
外傷性出血	12 (0.1%)	4 (0.0%)
尿中血陽性	11 (0.1%)	8 (0.1%)
出血時間延長	10 (0.1%)	3 (0.0%)
耳出血	10 (0.1%)	7 (0.1%)
眼出血	9 (0.1%)	3 (0.0%)
肛門出血	8 (0.1%)	10 (0.1%)
胃腸出血	8 (0.1%)	10 (0.1%)
尿路出血	9 (0.1%)	3 (0.0%)
胃腸出血	8 (0.1%)	10 (0.1%)
血管偽動脈瘤	8 (0.1%)	8 (0.1%)
腟出血	8 (0.1%)	4 (0.0%)
口腔内出血	7 (0.1%)	3 (0.0%)
貧血	6 (0.1%)	4 (0.0%)
不正子宮出血	6 (0.1%)	3 (0.0%)
便潜血	6 (0.1%)	1 (0.0%)
腸出血	5 (0.1%)	0
腹腔内血腫	5 (0.1%)	4 (0.0%)
皮膚裂傷	4 (0.0%)	7 (0.1%)
月経過多	3 (0.0%)	7 (0.1%)
便潜血陽性	2 (0.0%)	5 (0.1%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 55 から引用
注：すべての出血を有害事象として計上しているわけではない（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。
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

治療期間中に認められた Minimal bleeding に関する主な所見は以下の通りである。

- Minimal bleeding の発現率は、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で高かった。
- 最も多くみられた Minimal bleeding（基本語）は、鼻出血、挫傷、血腫、血尿、及び斑状出血であり、いずれもクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で多かった。

2.7.6.2.2.2.4.2.2 死亡に至った有害事象

死亡

死亡例の要約を表 69に示した。本試験で報告された死亡について、すべてを網羅し、かつ安全性解析対象集団と対比させるため、最大解析対象集団で要約した。

表 69 死亡例の要約（PLATO 試験：最大解析対象集団）

死亡の内訳	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	合計 18624 例
報告されたすべての死亡件数	443	540	983
同意撤回後に判明、中央判定されず	25	20	45
中央判定による死亡	418	520	938
有効性評価期間中（無作為割付けから最終規定来院日）の中央判定による死亡	399	506	905
有効性追跡調査期間後 1～30 日間（PSOP）の中央判定による死亡	15	12	27
PSOP 後の中央判定による死亡	4	2	6
安全性解析に含まれた中央判定による死亡 [a]	408	505	913
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	622
有効性評価期間中	281	339	620
有効性評価期間後	2	0	2
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	291
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	25

PLATO 試験の治験総括報告書 表 56 から引用
a 致死的な出血を認めたチカグレロル群の 1 例の患者（[redacted]）は ICAC の判定により「致死的」と判定されたが、当該患者は生存しており試験を完了した。
PSOP：試験後観察期間（有効性追跡調査期間の最終既定来院後 30 日間）

死亡例に関する主な所見は以下の通りである。

- 報告されたすべての死亡件数は、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で少なかった。
- 中央判定による死亡件数は、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で少なかった。
- 治療期間中の安全性解析における死亡件数、及び治験薬投与中止後の安全性解析における死亡件数のいずれにおいても、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群が少なかった。

死亡に至った有害事象（出血による死亡も含む）

治療期間中における死亡に至った有害事象（出血による死亡を含む）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約を表 70に示した。

表 70　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血による死亡を含む）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（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	221 (2.4%)	285 (3.1%)
心原性ショック	33 (0.4%)	32 (0.3%)
心不全	16 (0.2%)	15 (0.2%)
心停止	15 (0.2%)	19 (0.2%)
突然死	14 (0.2%)	22 (0.2%)
脳血管発作	10 (0.1%)	7 (0.1%)
死亡	10 (0.1%)	15 (0.2%)
心突然死	10 (0.1%)	21 (0.2%)
心室細動	4 (0.0%)	8 (0.1%)
呼吸不全	3 (0.0%)	6 (0.1%)
敗血症	3 (0.0%)	8 (0.1%)
急性肺水腫	2 (0.0%)	6 (0.1%)
肺炎	2 (0.0%)	8 (0.1%)
肺水腫	2 (0.0%)	7 (0.1%)
多臓器不全	1 (0.0%)	5 (0.1%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 58 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

治療期間中に認められた死亡に至った有害事象（出血による死亡を含む）に関する主な所見は以下の通りである。

- 治療期間中に認められた死亡に至った有害事象（出血による死亡を含む）の発現率はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で低かった。
- 出血による死亡を含めた場合、死亡に至った有害事象で最も多かったものは、本試験の対象集団から予測された通り、血管性イベントであった。
- これらの死亡に至った有害事象のうち、脳血管発作を除いては、その大部分がクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で少なかった。

死亡に至った有害事象（出血による死亡を除く）

治療期間中における死亡に至った有害事象（出血による死亡を除く）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約を表 71に示した。

表 71　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血による死亡を除く）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（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	201 (2.2%)	266 (2.9%)
心原性ショック	33 (0.4%)	32 (0.3%)
心不全	16 (0.2%)	14 (0.2%)
心停止	15 (0.2%)	19 (0.2%)
突然死	14 (0.2%)	22 (0.2%)
死亡	10 (0.1%)	15 (0.2%)
心突然死	10 (0.1%)	21 (0.2%)
脳血管発作	9 (0.1%)	6 (0.1%)
心室細動	4 (0.0%)	8 (0.1%)
敗血症	3 (0.0%)	8 (0.1%)
急性肺水腫	2 (0.0%)	6 (0.1%)
肺炎	2 (0.0%)	8 (0.1%)
肺水腫	2 (0.0%)	7 (0.1%)
呼吸不全	2 (0.0%)	6 (0.1%)
多臓器不全	1 (0.0%)	5 (0.1%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 59 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

治療期間中に認められた死亡に至った有害事象（出血による死亡を除く）に関する主な所見は以下の通りである。

- 治療期間中に認められた死亡に至った有害事象（出血による死亡を除く）の発現率は、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で低かった。
- 出血による死亡を除いた場合、死亡に至った有害事象で最も多かったものは、血管性イベントであった。突然死、心突然死の発現率は、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に低かった。
- これらの死亡に至った有害事象のうち、チカグレロル群の 7 例（0.1%）、及びクロピドグレル群の 15 例（0.2%）に認められた事象は、治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された。チカグレロル群の 7 例のうち、6 例は心血管死、1 例が突然死であった。

なお、死亡例の一覧及び個別症例の詳細（経過）は、該当例数が多いため本概要には掲載していない（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.2 及び 11.3.4.3 項をそれぞれ参照のこと）。

2.7.6.2.2.2.4.2.3 重篤な有害事象

出血を含む重篤な有害事象

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）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 1%以上）の要約（死亡及び出血を含む）を表 72に示した。

表 72 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）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 1%以上）の要約（死亡及び出血を含む）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 高位グループ用語	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%)
心臓障害	513 (5.6%)	548 (6.0%)
不整脈	240 (2.6%)	266 (2.9%)
心不全	215 (2.3%)	209 (2.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	237 (2.6%)	226 (2.5%)
呼吸器系障害 NEC	101 (1.1%)	74 (0.8%)
全身障害および投与局所様態	222 (2.4%)	244 (2.7%)
全身障害 NEC	151 (1.6%)	158 (1.7%)
感染症および寄生虫症	220 (2.4%)	227 (2.4%)
詳細不明な感染体による感染症	191 (2.1%)	205 (2.2%)
胃腸障害	219 (2.4%)	172 (1.9%)
神経系障害	211 (2.3%)	176 (1.9%)
中枢神経系血管障害	129 (1.4%)	108 (1.2%)
傷害、中毒および処置合併症	210 (2.3%)	221 (2.4%)
医療行為および医療機器関連損傷および合併症 NEC	163 (1.8%)	177 (1.9%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 60 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。
NEC：Not Elsewhere Classified；他に分類されない

治療期間中に認められた、死亡及び出血を含む重篤な有害事象（器官別大分類別、高位グループ用語別）に関する主な所見は以下の通りである。

- 器官別大分類別では「胃腸障害」がクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で多かった。
- その他の器官別大分類別、又は高位グループ用語別の重篤な有害事象の発現率について、両投与群で顕著な差（0.5%以上の差）は認められなかった。
- 両投与群ともに、多くみられた重篤な有害事象（器官別大分類別）は、「心臓障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

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 0.2%以上）の要約（死亡及び出血を含む）を表 73に示した。

表 73　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 0.2%以上）の要約（死亡及び出血を含む）（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%)
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%)
胃腸出血	41 (0.4%)	36 (0.4%)
うっ血性心不全	38 (0.4%)	34 (0.4%)
医療機器内血栓	31 (0.3%)	53 (0.6%)
ステント内冠動脈再狭窄	30 (0.3%)	23 (0.3%)
貧血	29 (0.3%)	22 (0.2%)
心停止	29 (0.3%)	36 (0.4%)
肺水腫	29 (0.3%)	47 (0.5%)
心室性頻脈	28 (0.3%)	30 (0.3%)
肺塞栓症	26 (0.3%)	15 (0.2%)
失神	26 (0.3%)	23 (0.3%)
徐脈	24 (0.3%)	30 (0.3%)
急性腎不全	22 (0.2%)	21 (0.2%)
腎不全	20 (0.2%)	17 (0.2%)
腹痛	19 (0.2%)	8 (0.1%)
慢性閉塞性肺疾患	19 (0.2%)	15 (0.2%)
尿路感染	19 (0.2%)	14 (0.2%)
完全房室ブロック	18 (0.2%)	16 (0.2%)
低血圧	18 (0.2%)	21 (0.2%)
虚血性脳卒中	18 (0.2%)	25 (0.3%)
急性肺水腫	17 (0.2%)	26 (0.3%)
高血圧	16 (0.2%)	22 (0.2%)
一過性脳虚血発作	16 (0.2%)	16 (0.2%)
鼻出血	15 (0.2%)	9 (0.1%)
急性心不全	14 (0.2%)	15 (0.2%)
突然死	14 (0.2%)	22 (0.2%)
血管偽動脈瘤	14 (0.2%)	22 (0.2%)
心臓内血栓	13 (0.1%)	15 (0.2%)

表 73　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 0.2%以上）の要約（死亡及び出血を含む）（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
気管支炎	12 (0.1%)	14 (0.2%)
敗血症	12 (0.1%)	19 (0.2%)
筋骨格系胸痛	11 (0.1%)	14 (0.2%)
心突然死	10 (0.1%)	21 (0.2%)
死亡	9 (0.1%)	15 (0.2%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 61 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

治療期間中に認められた、死亡及び出血を含む重篤な有害事象（基本語別）に関する主な所見は以下の通りである。

- 全体的に、死亡及び出血を含む重篤な有害事象の発現率は、両投与群で同様であった。
- 呼吸困難、脳血管発作、及び処置後出血が、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で発現率が高かった（0.2%以上の差）。

出血を除く重篤な有害事象

治療期間中における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）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 1%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を除く）を表 74 に示した。

表 74　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）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 1%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を除く）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 高位グループ用語	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	1633 (17.7%)	1694 (18.4%)
心臓障害	502 (5.4%)	530 (5.8%)
不整脈	240 (2.6%)	266 (2.9%)
心不全	215 (2.3%)	207 (2.3%)
感染症および寄生虫症	220 (2.4%)	221 (2.4%)
詳細不明な感染体による感染症	191 (2.1%)	199 (2.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	209 (2.3%)	206 (2.2%)
呼吸器系障害 NEC	93 (1.0%)	66 (0.7%)
全身障害および投与局所様態	197 (2.1%)	222 (2.4%)
全身障害 NEC	148 (1.6%)	157 (1.7%)

表 74　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）、高位グループ用語別（いずれかの投与群で 1%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を除く）（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 高位グループ用語	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
神経系障害	188 (2.0%)	163 (1.8%)
中枢神経系血管障害	106 (1.1%)	95 (1.0%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 62 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。
NEC：Not Elsewhere Classified；他に分類されない

治療期間中に認められた、死亡を含む、かつ出血を除く重篤な有害事象（器官別大分類別、高位グループ用語別）に関する主な所見は以下の通りである。

- 全体的に、死亡を含む、かつ出血を除く重篤な有害事象の発現率はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で低かった。
- 器官別大分類別、又は高位グループ用語別の重篤な有害事象の発現率について、両投与群で顕著な差は認められなかった。
- 両投与群ともに、多くみられた重篤な有害事象（器官別大分類）は「心臓障害」であり、次いで「感染症および寄生虫症」であった。

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 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を除く）を表 75に示した。

表 75　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 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を除く）（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	1633 (17.7%)	1694 (18.4%)
心不全	97 (1.1%)	95 (1.0%)
非心臓性胸痛	83 (0.9%)	85 (0.9%)
呼吸困難	65 (0.7%)	36 (0.4%)
脳血管発作	58 (0.6%)	40 (0.4%)
心房細動	53 (0.6%)	55 (0.6%)
心原性ショック	53 (0.6%)	60 (0.7%)
心室細動	47 (0.5%)	56 (0.6%)
胸痛	44 (0.5%)	54 (0.6%)
肺炎	44 (0.5%)	81 (0.9%)
うっ血性心不全	38 (0.4%)	33 (0.4%)
医療機器内血栓	31 (0.3%)	53 (0.6%)

表 75　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 0.2%以上）の要約（死亡を含む、かつ出血を除く）（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
ステント内冠動脈再狭窄	30 (0.3%)	23 (0.3%)
心停止	29 (0.3%)	36 (0.4%)
肺水腫	29 (0.3%)	47 (0.5%)
心室性頻脈	28 (0.3%)	30 (0.3%)
肺塞栓症	26 (0.3%)	15 (0.2%)
失神	26 (0.3%)	23 (0.3%)
徐脈	24 (0.3%)	30 (0.3%)
急性腎不全	22 (0.2%)	20 (0.2%)
腎不全	20 (0.2%)	17 (0.2%)
尿路感染	19 (0.2%)	13 (0.1%)
腹痛	18 (0.2%)	8 (0.1%)
完全房室ブロック	18 (0.2%)	16 (0.2%)
慢性閉塞性肺疾患	18 (0.2%)	15 (0.2%)
低血圧	18 (0.2%)	20 (0.2%)
虚血性脳卒中	18 (0.2%)	25 (0.3%)
急性肺水腫	17 (0.2%)	26 (0.3%)
貧血	17 (0.2%)	13 (0.1%)
高血圧	16 (0.2%)	22 (0.2%)
一過性脳虚血発作	16 (0.2%)	16 (0.2%)
急性心不全	14 (0.2%)	15 (0.2%)
突然死	14 (0.2%)	22 (0.2%)
心臓内血栓	13 (0.1%)	15 (0.2%)
敗血症	12 (0.1%)	19 (0.2%)
筋骨格系胸痛	11 (0.1%)	14 (0.2%)
心突然死	10 (0.1%)	21 (0.2%)
死亡	9 (0.1%)	15 (0.2%)
胸水	7 (0.1%)	14 (0.2%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 63 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

治療期間中に認められた、死亡を含む、かつ出血を除く重篤な有害事象（基本語別）に関する主な所見は以下の通りである。

- 全体的に死亡を含む、かつ出血を除く重篤な有害事象の発現率はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で低かった。主に心臓障害においてその差が出ていると考えられる。
- 呼吸困難と脳血管発作（出血性脳卒中を含む）が、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で発現率が高く（0.2%以上の差）、クロピドグレル群では、肺炎、医療機器内血栓、及び肺水腫の発現率が高かった。

なお、重篤な有害事象の一覧及び個別症例の詳細（経過）は、該当例数が多いため本概要には掲載していない。一覧表については、第 5 部 3.7.3.3 項、又は PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.2.1、個別症例の詳細については、PLATO 試験の治験総括報告書 11.3.5.3 項をそれぞれ参照のこと。

2.7.6.2.2.2.4.2.4 治験薬投与中止に至った有害事象

出血を含む投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約を表 76に示した。

表 76 投与中止に至った有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（出血を含む）（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	687 (7.4%)	500 (5.4%)
呼吸困難	77 (0.8%)	10 (0.1%)
鼻出血	38 (0.4%)	12 (0.1%)
心房細動	27 (0.3%)	37 (0.4%)
心臓内血栓	22 (0.2%)	17 (0.2%)
胃腸出血	19 (0.2%)	12 (0.1%)
挫傷	17 (0.2%)	7 (0.1%)
悪心	15 (0.2%)	7 (0.1%)
肺塞栓症	15 (0.2%)	7 (0.1%)
下痢	14 (0.2%)	9 (0.1%)
斑状出血	13 (0.1%)	5 (0.1%)
頭痛	13 (0.1%)	12 (0.1%)
発疹	13 (0.1%)	9 (0.1%)
脳血管発作	12 (0.1%)	9 (0.1%)
浮動性めまい	12 (0.1%)	5 (0.1%)
貧血	11 (0.1%)	9 (0.1%)
消化不良	11 (0.1%)	5 (0.1%)
血腫	11 (0.1%)	4 (0.0%)
上腹部痛	10 (0.1%)	11 (0.1%)
無力症	10 (0.1%)	7 (0.1%)
血尿	10 (0.1%)	5 (0.1%)
腹痛	9 (0.1%)	10 (0.1%)
嘔吐	9 (0.1%)	5 (0.1%)
心原性ショック	8 (0.1%)	6 (0.1%)
処置後出血	8 (0.1%)	2 (0.0%)
直腸出血	8 (0.1%)	3 (0.0%)
徐脈	7 (0.1%)	3 (0.0%)

表 76　投与中止に至った有害事象の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（出血を含む）（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
メレナ	7 (0.1%)	3 (0.0%)
そう痒症	7 (0.1%)	7 (0.1%)
出血性胃潰瘍	6 (0.1%)	3 (0.0%)
回転性めまい	6 (0.1%)	5 (0.1%)
疲労	5 (0.1%)	0
筋肉痛	5 (0.1%)	2 (0.0%)
皮下血腫	5 (0.1%)	2 (0.0%)
血小板減少症	5 (0.1%)	6 (0.1%)
蕁麻疹	5 (0.1%)	5 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	4 (0.0%)	5 (0.1%)
心臓瘤	3 (0.0%)	7 (0.1%)
医療機器内血栓	3 (0.0%)	12 (0.1%)
不安	2 (0.0%)	7 (0.1%)
関節痛	2 (0.0%)	5 (0.1%)
便秘	2 (0.0%)	7 (0.1%)
肺炎	2 (0.0%)	5 (0.1%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 64 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

出血を含む投与中止に至った有害事象に関する主な所見は以下の通りである。

- 治療期間中において、投与中止に至った有害事象の発現率はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で高かった。この差は、主に、呼吸困難を含む「呼吸器系障害」、また、鼻出血による「上気道障害」における差によるものであった。
- 上記以外の投与中止に至った有害事象の発現率は、両投与群でほぼ同様であった。

出血を除く投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（出血を除く）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約を表 77に示した。

表 77　投与中止に至った有害事象（出血を除く）の基本語別（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（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	486 (5.3%)	411 (4.5%)
呼吸困難	77 (0.8%)	10 (0.1%)
心房細動	27 (0.3%)	37 (0.4%)
心臓内血栓	22 (0.2%)	17 (0.2%)
悪心	15 (0.2%)	7 (0.1%)
肺塞栓症	15 (0.2%)	7 (0.1%)
下痢	14 (0.2%)	9 (0.1%)
頭痛	13 (0.1%)	12 (0.1%)
発疹	13 (0.1%)	9 (0.1%)
浮動性めまい	12 (0.1%)	5 (0.1%)
消化不良	11 (0.1%)	5 (0.1%)
上腹部痛	10 (0.1%)	11 (0.1%)
無力症	10 (0.1%)	7 (0.1%)
脳血管発作	10 (0.1%)	7 (0.1%)
腹痛	9 (0.1%)	10 (0.1%)
嘔吐	9 (0.1%)	5 (0.1%)
心原性ショック	8 (0.1%)	6 (0.1%)
徐脈	7 (0.1%)	3 (0.0%)
そう痒症	7 (0.1%)	7 (0.1%)
斑状出血	6 (0.1%)	2 (0.0%)
回転性めまい	6 (0.1%)	5 (0.1%)
貧血	5 (0.1%)	7 (0.1%)
疲労	5 (0.1%)	0
筋肉痛	5 (0.1%)	2 (0.0%)
血小板減少症	5 (0.1%)	6 (0.1%)
蕁麻疹	5 (0.1%)	5 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	4 (0.0%)	5 (0.1%)
心臓瘤	3 (0.0%)	7 (0.1%)
医療機器内血栓	3 (0.0%)	12 (0.1%)
不安	2 (0.0%)	7 (0.1%)
関節痛	2 (0.0%)	5 (0.1%)
便秘	2 (0.0%)	7 (0.1%)
肺炎	2 (0.0%)	5 (0.1%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 66 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。

治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

出血を除く投与中止に至った有害事象に関する主な所見は以下の通りである。

- 治療期間中において、投与中止に至った有害事象の発現率はクロピドグレル群と比較してチカグレロル群で高かった。この差は、主に、呼吸困難を含む「呼吸器系障害」における差によるものであった。
- 上記以外の投与中止に至った有害事象の発現率は、両投与群でほぼ同様であった。

2.7.6.2.2.2.4.2.5 その他の重要な有害事象

呼吸困難

本試験では、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、MedDRA-J 11.1 版）を用いて評価し、以降、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」とした。

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基本語別の発現例数を表 78に示した。

表 78 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例数（基本語別）（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	1270 (13.8%)	721 (7.8%)
呼吸困難	1104 (12.0%)	598 (6.5%)
労作性呼吸困難	176 (1.9%)	127 (1.4%)
安静時呼吸困難	9 (0.1%)	3 (0.0%)
夜間呼吸困難	8 (0.1%)	4 (0.0%)
発作性夜間呼吸困難	6 (0.1%)	5 (0.1%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 68 から引用
「治療期間中」は無作為割付け日から治験薬最終投与 7 日後までと定義した。

治療期間中に認められた呼吸困難に関連する有害事象に関する主な所見は以下の通りである。

- 呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、クロピドグレル群と比較して、チカグレロル群の方が高かった。
- 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った。呼吸困難に関連する重篤な有害事象の発現率は比較的低かったが、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に高かった（チカグレロル群 69 例〔0.7%〕及びクロピドグレル群 39 例〔0.4%〕）。チカグレロル群で呼吸困難に関連する有害事象が認められた患者は、クロピドグレル群の場合と比較して、有害事象（特に呼吸困難に関連する事象）による治験薬投与中止が多かった。
- 呼吸困難に関連する有害事象の大半が、投与開始初期に認められ、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群でより早期に認められた。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ほとんどは、同一患者で 1 件のみの発現であった。呼吸困難に関連する有害事象の持続期間は両投与群でほぼ同様であった。

- 呼吸困難に関連する有害事象を認めた患者は、年齢が高い傾向にあり、ベースライン時に呼吸困難、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。特に、呼吸困難に関連する有害事象発現例の約 3 分の 1 が呼吸困難の既往を有していた。
- クロピドグレル群と比較して、チカグレロル群で呼吸困難の発現率が数値的に高かったが、呼吸困難の原因別（治験担当医師による判断）の発現率は、原因が「不明」であった患者を除いては、両投与群でほぼ同様であった。
- チカグレロル群で多く認められた呼吸困難について、心不全や肺疾患との関連性はないと考えられた。

不整脈

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 79に、徐脈性不整脈に関連する可能性がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、及び投与中止に至った有害事象がを表 80示した。

表 79　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：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（%）	1238 (13.4%)	1200 (13.1%)
浮動性めまい	428 (4.6%)	368 (4.0%)
低血圧	328 (3.6%)	345 (3.8%)
徐脈	409 (4.4%)	372 (4.0%)
失神	100 (1.1%)	76 (0.8%)
心停止	59 (0.6%)	88 (1.0%)
心ブロック	67 (0.7%)	66 (0.7%)
意識消失	7 (0.1%)	13 (0.1%)
ペースメーカー植込み [a]	82 (0.9%)	79 (0.9%)
一時的ペースメーカー	61 (0.7%)	52 (0.6%)
永久的ペースメーカー	35 (0.4%)	37 (0.4%)
失神寸前の状態	20 (0.2%)	13 (0.1%)
血管迷走神経性失神	28 (0.3%)	35 (0.4%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 74 から引用

a　同一の患者が一時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。

これらの有害事象の分類は、複数の基本語が含まれる（基本語リストについては、PLATO 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.13 8.3.2 項を参照）ため、一部の事象（徐脈等）において、2.7.6.2.2.2.4.2.1項に挙げた有害事象の基本語別集計とは一致しない場合がある。

治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

表 80　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重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

MedDRA 基本語	重篤な有害事象		死亡		中止に至った有害事象	
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 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	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 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	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 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
有害事象発現例数（%）	183 (2.0%)	197 (2.1%)	42 (0.5%)	69 (0.8%)	36 (0.4%)	24 (0.3%)
浮動性めまい	11 (0.1%)	6 (0.1%)	0	0	12 (0.1%)	5 (0.1%)
低血圧	22 (0.2%)	24 (0.3%)	0	1 (0.0%)	2 (0.0%)	1 (0.0%)
徐脈	34 (0.4%)	43 (0.5%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	10 (0.1%)	6 (0.1%)
失神	26 (0.3%)	23 (0.3%)	0	0	1 (0.0%)	0
心停止	52 (0.6%)	79 (0.9%)	39 (0.4%)	62 (0.7%)	5 (0.1%)	7 (0.1%)
心ブロック	23 (0.2%)	20 (0.2%)	1 (0.0%)	4 (0.0%)	6 (0.1%)	5 (0.1%)
意識消失	4 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0	0
ペースメーカー植込み [a]	35 (0.4%)	43 (0.5%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)	5 (0.1%)	5 (0.1%)
一時的ペースメーカー	22 (0.2%)	27 (0.3%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)
永久的ペースメーカー	21 (0.2%)	23 (0.3%)	0	0	2 (0.0%)	3 (0.0%)
失神寸前の状態	6 (0.1%)	2 (0.0%)	0	0	1 (0.0%)	0
血管迷走神経性失神	3 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0	0

PLATO 試験の治験総括報告書 表 75 から引用

a　同一の患者が一時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。

これらの有害事象の分類は、複数の基本語が含まれる（基本語リストについては、PLATO 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.13 8.3.2 項を参照）ため、一部の事象（徐脈等）において、2.7.6.2.2.2.4.2.1項に挙げた有害事象の基本語別集計とは一致しない場合がある。

治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

不整脈に関する主な所見は以下の通りである。

- 不整脈に関連する有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率は、両投与群でほぼ同様であった。徐脈、心房細動、心室頻拍、又は心室細動の発現例数も投与群間で同様であった。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。
- 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率は両投与群で同様であった。
- 頻脈性不整脈の発現率は、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で数値的に少なかった。

腎機能

ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能の要約を表 81に示した。

表 81　ベースライン時の eGFR-MDRD による腎機能の要約（PLATO 試験：安全性解析対象集団）

eGFR-MDRD による判定 [a]	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
ベースライン時に測定を行った患者数	7615 (82.5%)	7638 (83.2%)
腎機能正常（≥90 mL/分/1.73 m^2）	2807 (36.9%)	2775 (36.3%)
軽度の腎障害（≥60～<90 mL/分/1.73 m^2）	3542 (46.5%)	3546 (46.4%)
中等度の腎障害（≥30～<60 mL/分/1.73 m^2）	1178 (15.5%)	1224 (16.0%)
重度の腎障害（<30 mL/分/1.73 m^2）	88 (1.2%)	93 (1.2%)
欠損 [b]	1620 (17.5%)	1548 (16.9%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 78 から引用

a　eGFR-MDRD：MDRD 式による糸球体濾過率の推定値
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。

治療期間中に認められた腎臓関連の有害事象（いずれかの投与群で 0.1%以上）についてを基本語別に表 82に示した。

表 82　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（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（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	449 (4.9%)	345 (3.8%)
血尿	174 (1.9%)	147 (1.6%)
腎不全	93 (1.0%)	64 (0.7%)
血中クレアチニン増加	49 (0.5%)	26 (0.3%)
急性腎不全	46 (0.5%)	42 (0.5%)
腎機能障害	33 (0.4%)	19 (0.2%)
慢性腎不全	28 (0.3%)	21 (0.2%)
蛋白尿	13 (0.1%)	14 (0.2%)
乏尿	11 (0.1%)	10 (0.1%)
中毒性ネフロパシー	10 (0.1%)	8 (0.1%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 82 から引用
同じ分類内で複数の有害事象を認めた患者は、その分類内では 1 例としてカウントした。同一患者が複数の分類にカウントされている場合もある。
治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

平均血清クレアチニン値（表 83）及び eGFR 値（表 84）について、ベースラインからの平均変化量を来院日及び投与群別に示した。

表 83　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	平均クレアチニン値 μmol/L（SD）	例数	平均変化量[b]（SD）	例数	平均クレアチニン値 μmol/L（SD）	例数	平均変化量[b]（SD）
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)
	LOCF[d]	4957	94.73 (37.095)	4031	8.63 (24.476)	4939	92.29 (30.040)	4036	6.20 (20.977)

PLATO 試験のの治験総括報告書 表 87 から引用

a　ベースラインは、初回投与日時より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、PLATO 試験の治験総括報告書 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

SD：標準偏差、LOCF：last observation carried forward；最後に測定された検査値を採用

表 84　経時的な平均 eGFR 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 eGFR mL/分（SD）	例数	平均変化量[b]（SD）	例数	平均 eGFR mL/分（SD）	例数	平均変化量[b]（SD）
来院 1	ベースライン	4640[c]	83.13 (24.079)	4640[c]	0.0	4622	83.13 (25.065)	4622	0.0

表 84　　経時的な平均 eGFR 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 eGFR mL/分（SD）	例数	平均変化量[b]（SD）	例数	平均 eGFR mL/分（SD）	例数	平均変化量[b]（SD）
来院 2[d]	1 カ月後	4901	76.15 (21.058)	4069	-7.57 (16.779)	4870	77.56 (21.112)	4049	-6.48 (17.163)
来院 3	3 カ月後	4494	76.32 (20.471)	3740	-7.62 (16.954)	4496	77.73 (21.025)	3750	-6.23 (17.527)
来院 4	6 カ月後	4022	76.28 (20.778)	3349	-7.96 (17.679)	3998	77.28 (20.651)	3345	-7.23 (17.821)
来院 5[e]	9 カ月後	229	74.42 (19.983)	188	-7.60 (15.971)	222	78.12 (21.275)	185	-8.22 (17.314)
来院 6	12 カ月後	3652	75.53 (20.713)	3053	-8.41 (17.647)	3643	77.40 (22.427)	3040	-6.93 (19.881)
	30 日間追跡調査期間	3595	75.61 (20.670)	2999	-7.22 (17.455)	3545	76.26 (21.257)	2972	-7.06 (18.529)
最小	治療期間中	4957	69.42 (19.620)	4031	-14.45 (16.519)	4939	71.05 (19.616)	4035	-13.06 (16.966)
最大	治療期間中	4957	83.75 (22.737)	4031	-0.98 (16.947)	4939	84.87 (23.808)	4035	0.04 (18.890)
	LOCF	4957	75.62 (21.375)	4031	-8.29 (17.461)	4939	77.35 (22.544)	4035	-6.76 (19.683)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 88 から引用

a　ベースラインは、初回投与日時より前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 eGFR 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、PLATO 試験の治験総括報告書 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　チカグレロル群の 1 例の患者で、eGFR 値の算出に必要なベースラインのデータが欠落していた。

d　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。

e　予定外の来院

SD：標準偏差、LOCF：last observation carried forward；最後に測定された検査値を採用

血清クレアチニン値及びeGFRの変化量の程度別の要約を表 85に示した。

表 85 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の最低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）

基準[a]	チカグレロル 90 mg 1日2回 4031例	クロピドグレル 75 mg 1日1回 4035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）		
クレアチニン増加 >100%	35 (0.9%)	34 (0.9%)
クレアチニン増加 >50%～ ≤100%	300 (7.4%)	237 (5.9%)
クレアチニン増加 >30%～≤50%	692 (17.2%)	588 (14.6%)
クレアチニン増加 0～≤30%	2632 (65.3%)	2750 (68.2%)
クレアチニン低下	372 (9.2%)	426 (10.6%)
データ欠損[b]	1579	1547
eGFRの最大変化量[c]（ベースラインから最低値まで）		
eGFRの低下 >50%	89 (2.2%)	60 (1.5%)
eGFRの低下 >30%～≤50%	667 (16.5%)	559 (13.9%)
eGFRの低下 0%～≤30%	2903 (72.0%)	2990 (74.1%)
eGFRの増加	372 (9.2%)	426 (10.6%)
データ欠損[b]	1579	1547

PLATO試験治験総括報告書 表89から引用

a ベースラインは、初回投与日時より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大値を使用し、eGFRは治療期間中の最低値を使用した。

b PLATO試験では2008年2月1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）より後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、あるいはサンプル採取日時が記載されていないものが含まれる。

c eGFR-MDRDは、MDRD式による糸球体濾過率の推定値

腎機能への影響に関する主な所見は以下の通りである。

- ベースライン時の腎機能（eGFR 及び腎疾患の既往歴）は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同様であった。
- ベースライン時に腎機能検査を実施した患者の大半が、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 81）。
- 腎臓関連の有害事象発現例は、チカグレロル群449例（4.9%）、クロピドグレル群345例（3.8%）とチカグレロル群で数値的に多かった。これはクレアチニン増加及び腎機能並びに血尿に関連する有害事象における差によるものと考えられる。この差は、ベースライン時の腎障害が軽度又は中等度の患者で認められたが、重度及び正常の患者では認められなかった。
- 両投与群ともに、ベースライン時の腎障害が重度であるほど腎臓関連の有害事象の発現率が高かった。ベースラインの腎機能が正常又は軽度の腎障害の患者では、血尿を除くと、腎臓関連の有害事象の発現はほとんどなかった。ベースライン時の腎障害が軽度又は中等度の患者では、腎臓関連の有害事象の発現率はチカグレロル群の方が高かった。

- 腎臓関連の重篤な有害事象発現例について入手可能なデータすべてを検討した結果、投与群間で発現率及び治験薬以外の原因や交絡因子に差は認められなかった。死亡（チカグレロル群 2 件、クロピドグレル群 4 件）及び投与中止に至った重篤な有害事象（チカグレロル群 4 件、クロピドグレル群 8 件）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。腎臓関連の有害事象により透析を要した患者は両投与群で同数であった。
- eGFR 平均値の経時的な変化は、投与群間で概ね類似しており、いずれの投与群でもわずかな低下がみられた。eGFR 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/分大きかったが、その差はそれ以上増大することはなく、治験薬投与中止後 1 カ月以内に小さくなった。
- 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上昇率が 100%を超えた患者は、両投与群で同数であった。治療期間中に eGFR のベースラインからの最大低下率が 50%を超えた患者は、チカグレロル群 89 例及びクロピドグレル群 60 例であった。
- 血清クレアチニン値の増加率が 100%超かつ 140 μmol/L 超に増加し、eGFR の低下率が 50%超かつ 60 mL/分未満への低下がみられた患者（腎臓関連の重篤な有害事象が認められた患者は除く）について、入手可能なデータを検討した結果、両投与群で差は認められなかった。
- 両投与群ともに、年齢層が高いほど有害事象の発現率は高く、腎臓関連の有害事象の発現率は高年齢層で最も高かった。65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の年齢層では、腎臓関連の有害事象はチカグレロル群の方がクロピドグレル群に比べて多く認められたが、特定の有害事象（基本語）の発現に差がみられることはなかった。両投与群ともに、重篤な有害事象の発現は年齢層が高いほど多かったが、年齢層によって群間差がみられる傾向はなかった。
- PLATO 試験の腎機能検査データから、チカグレロル投与で血清クレアチニン値増加が認められる可能性が示されたが、追跡調査の結果、投与群全体及び各患者において回復する傾向が示唆された。

高尿酸血症及び痛風

血清尿酸値の平均変化量を来院日及び投与群別に表 86に示した。

表 86　　経時的な血清尿酸値の平均変化量（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）

項目	測定時点	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			
		例数	平均(SD) μmol/L	平均変化量(SD) μmol/L	ベースラインからの平均変化率(SD)	例数	平均(SD) μmol/L	平均変化量(SD) μmol/L	ベースラインからの平均変化率(SD)
尿酸 (μmol/L)	来院 1 (ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ)	4642	343.18 (96.925)	0	0	4624	345.43 (94.635)	0	0
	来院 2	4901	378.26 (104.625)	35.75 (82.428)	14.07 (45.556)	4870	354.98 (92.941)	10.02 (76.655)	6.76 (44.454)
	来院 3	4494	383.32 (103.672)	41.93 (85.270)	16.21 (42.771)	4496	359.08 (95.310)	13.68 (78.467)	7.43 (37.655)
	来院 4	4021	381.64 (103.911)	40.53 (87.678)	15.92 (46.449)	3998	357.49 (93.872)	14.45 (80.392)	7.87 (39.237)
	来院 5	229	381.17 (91.223)	27.35 (80.476)	11.10 (23.419)	222	362.76 (96.636)	19.94 (83.106)	8.66 (26.319)
	来院 6	3652	379.12 (103.428)	38.42 (85.570)	15.43 (51.625)	3642	356.81 (92.446)	14.65 (78.299)	7.24 (31.428)
	30 日間追跡調査期間	3595	353.86 (92.710)	11.56 (83.365)	7.30 (43.497)	3546	357.35 (94.736)	13.18 (85.092)	7.99 (48.359)
	最小	4957	338.69 (91.056)	0.03 (77.334)	3.37 (38.378)	4938	321.05 (83.303)	-21.71 (73.518)	-3.17 (32.679)
	最大	4957	421.27 (114.527)	79.21 (87.114)	27.34 (48.318)	4938	393.50 (101.882)	48.28 (79.805)	17.95 (40.492)
	LOCF	4957	380.98 (107.157)	39.23 (88.311)	15.38 (47.209)	4938	357.94 (96.527)	14.04 (81.950)	7.59 (37.413)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 90 から引用
注：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。来院 5（9 カ月後）では血性尿酸値の測定は計画されていなかった。
注：例数は平均値が得られている患者のみの例数を示す。変化量の例数は異なる（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.3.1.1 を参照）
注：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。
SD：標準偏差、LOCF：last observation carried forward；最後に測定された検査値を採用

高尿酸血症及び痛風に関する主な所見は以下の通りである。

- 血清尿酸値のベースライン値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。
- 高尿酸血症として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））を超えかつ尿酸に関連する有害事象が発現した患者は、チカグレロル群（1296 例中 33 例〔2.5%〕）の方がクロピドグレル群（852 例中 19 例〔2.2%〕）に比べて多かった。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の発現リスクが増加することはほとんどない。
- チカグレロル群で平均血清尿酸値の増加がみられ、クロピドグレル群に比べて高尿酸血症（基本語）の発現が多かった（チカグレロル群 42 例〔0.5%〕 vs. クロピドグレル群 19 例〔0.02%〕）が、痛風（基本語）の発現率（同 59 例〔0.6%〕 vs. 58 例〔0.6%〕）は両投与群で同程度であった。この差の大部分は、基本語としての高尿酸血症及び痛風性関節炎の発現の差によるものであった。尿酸に関連する有害事象の大半は、いずれの投与群でも軽度から中等度であった。
- 治療期間中 50%超の期間で利尿薬を併用していた場合でも、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。
- 以上から、チカグレロル投与時に尿酸増加が認められたが、チカグレロル投与中止で回復しており、新たな痛風又は痛風の悪化を伴うことはないと考えられた。

肝機能

治療期間中に認められた肝臓関連の有害事象（いずれかの投与群で 0.1%以上）を基本語別に表 87に示した。

表 87　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（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（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（%）	156 (1.7%)	159 (1.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23 (0.2%)	19 (0.2%)
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%)
肝酵素上昇	20 (0.2%)	21 (0.2%)
脂肪肝	17 (0.2%)	12 (0.1%)
トランスアミナーゼ上昇	16 (0.2%)	9 (0.1%)
肝機能検査異常	15 (0.2%)	9 (0.1%)
肝腫大	13 (0.1%)	12 (0.1%)
肝障害	8 (0.1%)	12 (0.1%)
高ビリルビン血症	7 (0.1%)	4 (0.0%)
肝嚢胞	3 (0.0%)	7 (0.1%)

表 87　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（いずれかの投与群で 0.1%以上）の要約（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
肝不全	2 (0.0%)	5 (0.1%)
肝機能異常	1 (0.0%)	9 (0.1%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 93 から引用
注：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。
注：全体で 0.1%以上の患者に発現した事象をチカグレロル群で頻度が多い順に示した。
注：治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。

治療期間中に認められた肝機能検査値異常に関する要約を表 88に示した。

表 88　治療期間中の肝機能検査値異常の発現率（PLATO 試験：臨床検査値の安全性解析対象集団）

特性	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 5610 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 5582 例
検査値異常	219 (3.9%)	210 (3.8%)
ALT 又は AST		
基準値上限の 3 倍以上	171 (3.0%)	169 (3.0%)
基準値上限の 5 倍以上	57 (1.0%)	67 (1.2%)
基準値上限の 10 倍以上	14 (0.2%)	12 (0.2%)
基準値上限の 20 倍以上	2 (0.0%)	4 (0.1%)
基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン	25 (0.4%)	10 (0.2%)
基準値上限の 2 倍以上の ALP	42 (0.7%)	43 (0.8%)
Hy's Law に該当する可能性	2 (0.0%)	1 (0.0%)

PLATO 試験の治験総括報告書 表 95 から引用
注：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。
注：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。
注：治療期間は、投与開始日から最終投与日の 7 日後までと定義した。
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

肝機能への影響に関する主な所見は以下の通りである。

- 肝臓関連の有害事象、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、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。
- 血清 ALT、AST、ALP、及び総ビリルビンの絶対値及びベースライン値からの変化は、チカグレロル群及びクロピドグレル群で経時的に同様であった。
- 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同程度であった。

- いずれの投与群でも薬剤誘発性肝障害は認められなかった。

膣出血及び関連する婦人科腫瘍（乳癌を除く）

不正出血に関連する有害事象（閉経前、閉経後も含めて）の発現率は、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%）でほぼ同じであり、いずれも軽度又は中等度であった。

婦人科腫瘍の発生はまれで、チカグレロル群で 1 例発現しただけであった。本症例は、不正出血が認められたため婦人科的検査を実施し、治験薬の投与を中止した後に子宮内膜腺癌の重篤な有害事象として報告されたが、診断時の治験薬の投与期間は 14 日間であった。治験担当医師は、子宮内膜腺癌は治験薬と関連なしと判断した（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.6.7 参照）。

新生物

全体として、新生物の発現、及び発現傾向は両投与群で同様であった。（チカグレロル群 166 例〔1.8%〕、クロピドグレル群 179 例〔1.9%〕）（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.7.2 参照）。また、良性新生物（チカグレロル群 26 例〔0.3%〕、クロピドグレル群 37 例〔0.4%〕）及び悪性新生物（チカグレロル群 142 例〔1.5%〕、クロピドグレル群 144 例〔1.6%〕）の発現率も投与群間で同様であった（PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.7.3 参照）。

ベースライン時に悪性新生物の既往を有した患者の割合は両投与群で同様であった。ベースライン時に新生物の既往を有した患者のうち、治験薬投与開始日以降に新生物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数値的に少なかった（チカグレロル群 402 例中 23 例〔5.7%〕、クロピドグレル群 397 例中 31 例〔7.8%〕）。ベースライン時に新生物の既往を有していなかった患者のうち、治験薬投与開始日以降に新生物が認められた患者は、両投与群で同程度であった（チカグレロル群 8833 例中 143 例〔1.6%〕、クロピドグレル群 8789 例中 148 例〔1.7%〕）。

出血又は貧血の発現後に、新生物が発現した患者は両投与群ともに少なかったが、クロピドグレル群（39 例〔0.4%〕）と比較してチカグレロル群（55 例〔0.6%〕）で数値的に多かった（PLATO 試験治験総括報告書 表 11.3.7.7.7 参照）。

全体として癌による死亡は、ベースライン時の新生物の有無にかかわらず、両投与群で同程度であった（チカグレロル群 15 例、0.2%、クロピドグレル 17 例、0.2%）。

2.7.6.2.2.2.4.3 臨床検査値

2.7.6.2.2.2.4.3.1 血液学的検査

白血球数及び血小板数の経時的な平均変化量に関する主な所見は以下の通りである。

- 白血球数及び血小板数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認められなかった。
- 来院 1 から来院 6 の白血球数及び血小板数の平均値は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であった。各来院日の白血球分画に群間差はみられなかった。

- 白血球数の平均値は、チカグレロル群で来院 1 の 9.68 x 10^9/L から来院 2 の 7.69 x 10^9/L、クロピドグレル群で来院 1 の 9.65 x 10^9/L から来院 2 の 7.31 x 10^9/L とわずかに減少したが、以降は比較的安定していた。また、両投与群ともに、各来院日にわたり、これら平均値は基準値範囲内を推移していた。中央値及び 75 パーセンタイル及び 25 パーセンタイルについても同様の傾向が認められ、箱ヒゲ図（PLATO 試験の治験総括報告書 図 11.3.8.1 参照）の箱の大きさは両投与群で同程度であった。
- 好中球数の平均値は両投与群で来院 1 の 7.09 x 10^9/L から来院 2 のチカグレロル群 5.04 x 10^9/L、クロピドグレル群 4.70 x 10^9/L へ減少し、以降は比較的安定していた。好酸球数は、両投与群で来院 1 の 0.13 x 10^9/L から来院 2 の 0.23 x 10^9/L へ増加し、以降は安定していた。単球、好塩基球及びリンパ球数に顕著な変化は認められなかった。
- 上述の変化は両投与群で同様にみられ、治験薬と関連あるものではなく、むしろ急性冠症候群患者における急性期の反応後は、正常に戻るものと考えられる。

白血球数及び血小板数の個々の患者の経時的変化に関する主な所見は以下の通りである。

- 来院 2 から来院 6 への個々の患者の経時的変化の傾向について、明らかな群間差は認められなかった。
- 白血球数がベースラインの高値から来院 2 の正常に減少した患者の割合は、チカグレロル群とクロピドグレル群で同程度であり（それぞれ 16% vs. 17%）、試験期間中は比較的安定していた。これは好中球数の減少によるものであり、治験薬に関連あるものではなく、むしろ急性冠症候群患者における急性期の反応後は、正常に戻るものと考えられる。
- 血小板数の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 1%、クロピドグレル群 2%に認められた。この値は、試験期間中、比較的安定していた。

個々の患者における血液学的検査の異常値に関する主な所見は以下の通りである。

- 試験期間中の白血球数の減少（≥7 x 10^9/L）はチカグレロル群の 6.0%に認められたが、AstraZeneca extended reference range の白血球の下限（3x10^9/L）を下回った患者は 6 例（0.1%）のみであった。クロピドグレル群では、試験期間中の白血球数の減少（≥7 x 10^9/L）は 6.9%に認められ、AstraZeneca extended reference range の白血球の下限（3x10^9/L）を下回った患者は 9 例（0.2%）であった。大半の白血球数の減少が下限を下回っていないことから、急性冠症候群患者における急性期の反応後は、正常に戻るものと考えられる。
- 両投与群で約 0.5%の患者に、試験期間中に、AstraZeneca extended reference range の上限（15 x 109/L）を超える白血球数の増加が認められた。
- 試験期間中の血小板数の減少（≥100 x 10^9/L）はチカグレロル群の 1.6%に認められたが、AstraZeneca extended reference range の血小板数の下限（100x10^9/L）を下回った患者は 8 例（0.1%）のみであった。クロピドグレル群では、試験期間中の血小板数の減少（≥100 x 10^9/L）は 2.5%に認められたが、AstraZeneca extended reference range の血小板数の下限（100x10^9/L）を下回った患者は 22 例（0.4%）であった。
- チカグレロル群で約 0.7%、クロピドグレル群で 0.3%の患者に、試験期間中に、AstraZeneca extended reference range の上限（600 x 10^9/L）を超える血小板数の増加が認められた。

2.7.6.2.2.2.4.3.2 血液生化学検査

血液生化学検査値の経時的変化に関する主な所見は以下の通りである。

- 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又はベースライン値からの平均変化量のいずれにも明らかな群間差は認められなかった。
- 両投与群で、以下の血液生化学検査値について来院 1 から来院 2 への平均値の減少がみられたが、以降は比較的安定していた。

  グルコース： チカグレロル群で 7.81 から 6.80 mmol/L、クロピドグレル群で 7.86 から 6.73 mmol/L への減少

  コレステロール： チカグレロル群で 5.25 から 4.10 mmol/L、クロピドグレル群で 5.23 から 4.12 mmol/L への減少

  LDL-C（算出値）：チカグレロル群で 5.25 から 4.10 mmol/L、クロピドグレル群で 5.23 から 4.12 mmol/L への減少

  HDL-C： チカグレロル群で 1.26 から 1.14 mmol/L、クロピドグレル群で 1.26 から 1.12 mmol/L への減少
- 総コレステロール、LDL-C（算出値）、HDL-C、グルコースの中央値及び 75 パーセンタイル及び 25 パーセンタイルについても同様の傾向が認められ、箱ヒゲ図（PLATO 試験の治験総括報告書 図 11.3.8.2 参照）の箱の大きさは両投与群で同程度であった。
- 上述の変化は両投与群で同様で、治験薬との関連はないと考えられ、むしろ急性冠症候群発生後に治療や治療薬の調整をした結果、高血糖症や脂質異常症が改善されて生じた可能性が高い。

HbA1c、総コレステロール、LDL、HDL、及びグルコースの個々の患者の経時的変化に関する主な所見は以下の通りである。

- 血液生化学検査値について、来院 2 から来院 6 への個々の患者の経時的変化の傾向に明らかな群間差は認められなかった。
- グルコースについて、ベースラインの高値から来院 2 の正常値への変化が、来院 2 で両投与群の 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。この値は、試験期間中、比較的安定していた。
- コレステロールについて、ベースラインの高値から来院 2 の正常値への変化が、来院 2 で両投与群の 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、両投与群の 4%に認められた。この値は、試験期間中、比較的安定していた。LDL（算出値）について同様の傾向が認められた。
- LDL（算出値）について、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 40%、クロピドグレル群 26%に認められ、この値は、それ以降の試験期間中、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、チカグレロル群 5%、クロピドグレル群 9%に認められた。この値は、それ以降の試験期間中、比較的安定していた。
- HDL は安定しており、いずれの投与群でも比較的変化が小さかった。
- 上述の変化は、急性冠症候群発生後に治療や治療薬の調整をした結果、血糖症や脂質異常症が改善されて生じた可能性が高い。

臨床的に重要な個々の血液生化学検査値異常について主な所見は以下の通りである。

- 試験期間中の臨床的に重要な異常値について明らかな群間差は認められなかった。
- 両投与群で約 9%の患者に、試験期間中に 2.8 mmol/L 以上のグルコースの増加が認められ、そのうちの、チカグレロル群で 7.4%、クロピドグレル群で 6.4%に AstraZeneca extended reference range の上限（9.0 mmol/L）を超える増加が認められた。

2.7.6.2.2.2.4.4 バイタルサイン、心電図、診察所見及びその他の安全性の項目

2.7.6.2.2.2.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインについて主な所見は以下の通りである。

- 心拍数について、来院 1 から来院 2 へ平均で約 8 拍/分のわずかな減少が認められた。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 AstraZeneca extended reference range（100 拍／分）を超える値への増加は約 1.5%の患者に認められた。AstraZeneca extended reference range（50 拍／分）を下回る値への心拍数の減少は約 5%の患者に認められた。この傾向はいずれの投与群でも同様であった。
- 拡張期及び収縮期血圧について、来院 1 から来院 2 までの平均血圧に約 6 mmHg とわずかな減少が認められ、以降に減少は認められなかった。急性冠症候群発生後の安定を反映している可能性が高い。
- 来院 2～6 の各来院及び追跡調査来院の時点で、約 4%の患者に収縮期血圧のベースラインの正常値から AstraZeneca extended reference range の上限 （160 mmHg）を超える高値への上昇が認められ、約 1%の患者に拡張期血圧のベースラインの正常値から AstraZeneca extended reference range の上限（100 mmHg）を超える高値への上昇が認められた。
- 来院 2～6 の各来院及び追跡調査来院の時点で、約 1%の患者に収縮期血圧のベースラインの正常値から AstraZeneca extended reference range の下限 （100 mmHg）を下回る低値への低下が認められ、約 2%の患者に拡張期血圧のベースラインの正常値から AstraZeneca extended reference range の下限（60 mmHg）を下回る低値への低下が認められた。
- 臨床的に重要な血圧変化は、絶対値及び相対変化を用いて確認した。収縮期血圧については、±30 mmHg 又は >160 mmHg/<100 mmHg への変化を臨床的に重要とした。拡張期血圧については、±15 mmHg 又は >100 mmHg/<60 mmHg への変化を臨床的に重要とした。ベースラインから、追跡調査のための来院を含む以降の各来院日で、約 20%の患者に収縮期血圧の臨床的に重要な上昇（AstraZeneca extended reference range を超える値への上昇はチカグレロル群 9.3%、クロピドグレル群 9.7%）が認められ、約 27.5%の患者に収縮期血圧の臨床的に重要な低下（AstraZeneca extended reference range を下回る値への低下はチカグレロル群 4.3%、クロピドグレル群 4.0%）が認められた。拡張期血圧にも同様の上昇及び低下傾向が認められた。血圧は動的測定項目であり、測定値はある時点の値を示すものであるため、このような傾向は予想される。この傾向は両投与群で同様であり、薬剤の影響を示唆するものではない。

2.7.6.2.2.2.5 チカグレロルの正味の臨床的ベネフィット

チカグレロル投与の総合的なベネフィットを評価するために、主要な安全性評価項目である Total Major bleeding を有効性の主要評価項目と共に含めた複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、PLATO 試験の定義による Total Major bleeding）で検討した。このリスクとベネフィットの両方が含まれた複合エンドポイントにおいても、クロピドグレル群と比較して、チカグレロル群の方が急性冠症候群のイベント発生後 12 カ月の治療効果が優れていたことが示された（相対リスク減少 8%、絶対リスク減少 1.4%、ハザード比 0.92, p=0.0257）。

表 89 正味の臨床ベネフィットの解析（PLATO 試験：最大解析対象集団）

	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			
	イベント発生例数（%）	KM%/年	イベント発生例数（%）	KM%/年	ハザード比（95% CI）	p 値
心血管死/心筋梗塞/脳卒中/Total Major bleeding の複合イベント	1462 (15.7%)	16.4%	1575 (17.0%)	17.8%	0.92 (0.86, 0.99)	0.0257

PLATO 試験の治験総括報告書 表 11.2.8.1 から引用
ハザード比及び p 値は、試験治療法のみを探索的変数とした Cox 比例ハザードモデルから算出した。
KM%/年とは、Kaplan-Meier 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発生率を示す。
CABG に関連する出血については、生命を脅かす Major bleeding のみを対象とした。

2.7.6.2.2.2.6 結論

チカグレロルは、急性冠症候群患者において有効性の複合イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発生リスクをクロピドグレルに比べて有意に減少させ、優れた有効性ベネフィットを示した。副次的な解析の結果は、有効性の複合イベントにおける心血管死や心筋梗塞の項目別の発生リスク減少等において、主要評価項目で確認された急性冠症候群患者の治療におけるチカグレロルのクロピドグレルに対する優位性を裏付けるものであった。

チカグレロルの忍容性は良好であり、全般的な安全性プロファイルはクロピドグレルとほぼ同じであると考えられた。

PLATO 試験の定義による、Total Major bleeding（安全性の主要評価項目）の発現率において、チカグレロル群とクロピドグレル群で顕著な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、クロピドグレル群と比較してチカグレロル群で高かった。TIMI 分類の定義による Major bleeding の発現率について両投与群で顕著な差は認められなかった。

有効性と安全性の複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、PLATO 試験の定義による Total Major bleeding）による評価の結果は、急性冠症候群発症後 12 カ月におけるチカグレロルのクロピドグレルに対する臨床的なベネフィットを裏付けるものであった。

2.7.6.2.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（PEGASUS 試験、試験 D5132C00001）

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 90に示した。

表 90 試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
治験の標題	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チカグレロル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
治験の目的	<u>主要目的</u> 本試験の主要目的は、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、低用量アスピリン（75～150 mg 1 日 1 回）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、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な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であった。 無作為割付けから、心血管死、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間を有効性の主要評価項目とした。 <u>副次的目的</u> 第 1 の副次的目的は、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であった。無作為割付けから、心血管死が発生するまでの期間をこれに関する有効性の評価項目とした。 第 2 の副次的目的は、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であった。無作為割付けから、死亡（死因は問わない）までの期間をこれに関する有効性の評価項目とした。 その他の副次的目的として、第 I 種の過誤の調整を行わない以下の有効性の評価項目を検討した。 • 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、非致死的な心筋梗塞、非致死的な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に及ぼす効果をプラセボと比較すること。これに関する有効性の評価項目は、無作為割付けから、心血管死、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中又は緊急の冠動脈血行再建のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間とした。 • 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、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院（非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、緊急の冠動脈血行再建、不安定狭心症、又は一過性脳虚

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	血発作を含む）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すること。これに関する有効性の評価項目は、無作為割付けから、心血管死、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間とした。個々のイベントについても同様の検討を行った。 • 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冠動脈疾患による死亡、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な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すること。これに関する有効性の評価項目は、無作為割付けから、冠動脈疾患による死亡、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間とした。イベントのうち冠動脈疾患による死亡についても同様の検討を行った。 • 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時の真の臨床的ベネフィットをプラセボと比較して評価すること。これに関する評価項目は、無作為割付けから、心血管死、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、Thrombolysis in Myocardial Infarction 研究グループ（TIMI）の定義による Major bleeding のイベントのうちいずれかが最初に発生するまでの期間とした。 • 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冠動脈ステント血栓症の発生率に及ぼす効果をプラセボと比較すること。これに関する評価項目は、無作為割付けから冠動脈ステント血栓症が最初に発生するまでの期間とした。 • 入院に伴う医療利用度及び Euro Quality of Life-5 Dimensions 調査票（EQ-5D）で評価した利用度のデータを収集し、医療技術評価及び医療経済学的モデル構築の参考とすること。 <u>安全性に関する目的</u> 治験期間を通じて安全性を注意深く観察した。すべての有害事象及び重篤な有害事象について綿密に調査し、本剤の安全性に関する初期使用経験の追加情報とした。本試験の安全性に関する目的は、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て評価することであった。出血イベントについては TIMI、A Study of Platelet inhibition and Patient Outcomes（PLATO）、Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries Trial（GUSTO）及び International Society of Thrombosis and Hemostasis（ISTH）の定義を用いて解析し、特に以下の点に注目した。 • 治験薬初回投与後に TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間、更には TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間及び PLATO の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	• 出血イベントが原因で治験薬の投与を中止するまでの期間 • 有害事象の評価 <u>探索的目的</u> 探索的目的には、心血管系バイオマーカー、薬理遺伝学研究及び母集団薬物動態解析が含まれた。これらの探索的な解析が実施された場合は、それぞれの解析について報告書を作成した。なお、結果は治験総括報告書には含めないこととした。
治験デザイン	本試験は、心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 1～3 年前）がありかつアテローム血栓イベントの危険因子を有する患者を対象として、アスピリン治療下でのチカグレロルの 2 用量（90 mg 1 日 2 回及び 60 mg 1 日 2 回）の投与による血栓イベントの予防効果をプラセボと比較して評価するための、国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 3 群並行群間試験であった。本試験はイベント発生をエンドポイントとしているため、無作為割付け例数は集積期間を 24 カ月、追跡調査期間を 14 カ月とした場合に主要イベントを 1360 件収集するために必要な例数として推定された。本試験は全被験者を 12 カ月間以上治療しかつ主要イベントが事前に設定した件数に達した日（common study end date、CSED）まで継続することとした。独立データモニタリング委員会（IDMC）による審査で治験薬の明らかな効果又は有害な作用が判明した場合には、治験を早期に終了することも可能とした。 CSED の後、投与継続中の被験者は投与終了時及び追跡調査の来院、投与を中止していた被験者は追跡調査の来院をもって治験終了とした。有効性の解析は CSED を打ち切り日とし、CSED 以前に発生したイベントを含めた。CSED は主要イベントが目標の 1360 件に達することが確実と考えられる日とし、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に CSED を 2014 年 9 月 14 日とすることを決定した。最後の被験者の最終来院日（治験実施計画書で定義した治験全体の終了日）は 2014 年 12 月 [redacted] 日であった。
選択基準	本試験への組入れにあたり、被験者は下記の基準をすべて満たしていなければならないこととした。 1. 年齢 50 歳以上の男性又は女性 2. 自然発症と思われる心筋梗塞（処置前後に発症したことがわかっているものや、明らかな二次性の心筋梗塞［極度の低血圧、緊急性高血圧、頻脈又は極度の貧血に起因するなど］を除く）の、医療記録で確認できる既往があり、直近の心筋梗塞発症が無作為割付け前 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、医療記録で確認できる既往 [1]

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	– 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）[2] [1] 血行再建した多枝病変もこの選択基準に該当することとした。 [2] 男性用の Cockcroft-Gault 式（女性の場合は 0.85 を掛ける）： CrCL（mL/分）＝[（140－年齢）×体重（kg）]／[0.814×血清クレアチニン（μmol/L）] CrCL（mL/分）＝[（140－年齢）×体重（kg）]／[72×血清クレアチニン（mg/dL）] 3. 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 4. 妊娠が可能な女性（薬剤又は手術による不妊状態にない女性、閉経前の女性）は登録時に尿妊娠検査陰性でなければならないこととした（中央検査機関で同日の血液妊娠検査結果が陰性であることを後日確認）。妊娠が可能な女性は、治験責任医師等が信頼できると判断する医学的に受け入れられる避妊法を使用する意思がなければならないこととした 5. 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
除外基準	下記のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。 1. アデノシン二リン酸（ADP）受容体拮抗薬（クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル等）、ジピリダモール又はシロスタゾールの使用を予定している者 2. 冠動脈、脳血管又は末梢動脈の血行再建を予定している者 3. 治験期間中に投与を中止できない強力なチトクローム P450 3A（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 – 強力な CYP3A 阻害剤：ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン（エリスロマイシン又はアジスロマイシンは該当しない）、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、1 日 1 L を超えるグレープフルーツジュース – 治療域が狭い CYP3A 基質：シクロスポリン、キニジン、1 日 40 mg を超えるシンバスタチン、1 日 40 mg を超える lovastatin[3] – 強力な CYP3A 誘導剤：リファンピン／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、フェノバルビタール [3] 1 日 40 mg 以下のシンバスタチン又は lovastatin、あるいは他のスタチン系薬は用量を問わず除外対象とならないこととした。 4. 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 5. 出血傾向又は凝固障害があることがわかっている者 6. 以下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、脳動静脈奇形等）の既往がある者（発症時期は問わない）

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	– 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 7. 虚血性脳卒中の既往がある者（発症時期は問わない） 8. 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（既にペースメーカー留置により治療している場合を除く） 9. 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がある患者は組入れ可能とした） 10. 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 11. 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 12. 妊婦又は授乳婦 13. 余命が 1 年未満の者 14. 本試験への参加が被験者に危険をもたらす、あるいは適切でないと治験責任医師等によって判断された者（扁平上皮癌又は基底細胞皮膚癌を除く活動性の癌等） 15. 治験の手順や追跡調査に従うことができないと懸念される者（アルコール乱用又は薬物乱用等） 16. 過去にチカグレロルの臨床試験に参加してチカグレロルの投与を受けた者又は本試験で既に無作為割付けされた者 17. 本試験の計画や実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員） 18. 過去 30 日間に他の未承認の医薬品又は医療機器の臨床試験に参加した者
目標症例数	予定割付け例数：21000 例（実際の割付け例数：21162 例）
症例数の設定根拠	被験者数は、ログランク統計量を用いる検定に基づき、East v5.2（Copyright © 2008 Cytel Inc）を使用して算出した。 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の減少（RRR）の目標値は 20%（ハザード比 0.7971 に相当）であった。Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemeic Stabilization, Management and Avoidance（CHARISMA）試験における心筋梗塞の既往歴があった患者では、アスピリンによる基礎療法を行っている状態でクロピドグレルを投与した場合のプラセボと比較した RRR は 22.6%であった。本試験の被験者は CHARISMA 試験の被験者よりも病状が重く、リスクがより高い集団である。DISPERSE 試験の血小板凝集阻害（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。 上記の仮定で集積期間を 24 カ月、追跡調査期間を 14 カ月とすると、21000 例を

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	無作為割付けした場合、主要イベントが 1360 件（プラセボ群：518 件、チカグレロル 60 mg 群：425 件、90 mg 群：417 件）発生すると予想された。このときの検出力は、有意水準を 2.59%（IDMC が有効性の中間解析を 2 回実施したと仮定）としてチカグレロル 90 mg 群とプラセボ群の比較で 89.2%（935 イベント）、チカグレロル 60 mg 群とプラセボ群の比較で 82.5%（943 イベント）となった。被験者数は最低 14 カ月間追跡調査する前提で設定したが、最低 12 カ月間追跡調査した後は、目標イベント数に達した場合に治験を中止することができることとした。
使用薬剤	<u>被験薬</u> • チカグレロル錠 60 mg：円形、白色のフィルムコーティング錠（ロット番号 [redacted]） • チカグレロル錠 90 mg：円形、うすい黄色のフィルムコーティング錠（ロット番号 [redacted]） <u>対照薬</u> • チカグレロル錠 60 mg プラセボ：円形、白色のフィルムコーティング錠、60 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ（ロット番号 [redacted]） • チカグレロル錠 90 mg プラセボ：円形、うすい黄色のフィルムコーティング錠、90 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ（ロット番号 [redacted]） <u>二次的に投与した ADP 受容体拮抗薬</u> • クロピドグレル[redacted]：橙褐色[redacted]、クロピドグレル錠 75 mg[redacted]（ロット番号 [redacted]） • クロピドグレル[redacted]プラセボ：橙褐色[redacted]、クロピドグレル[redacted]と外観上識別不能なプラセボ（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	Visit 2（無作為割付け）において、適格な被験者を 3 つの投与群（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与、チカグレロル 60 mg 1 日 2 回投与、プラセボ 1 日 2 回投与）のうちの 1 つに無作為に割り付けた。本試験で使用する 2 種類のチカグレロル錠は大きさが異なるため、盲検性を維持するため全被験者に 1 回 2 錠ずつ 1 日 2 回投与した。各群の投与内容は、（1）チカグレロル錠 90 mg とチカグレロル錠 60 mg プラセボ、（2）チカグレロル錠 90 mg プラセボとチカグレロル錠 60 mg、（3）チカグレロル錠 90 mg プラセボとチカグレロル錠 60 mg プラセボであった。 無作為割付け及び治験薬の割当ては電話を使った音声応答による登録システム／Web を使った応答による登録システム（IVRS/IWRS）によって管理され、治験薬の

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	初回投与分は Visit 2 の無作為割付け後できる限り速やかに服用した。それ以降の投与期間中は、維持用量として朝及び夜に約 12 時間の間隔をおいて服用した。 治験薬はそのままで水とともに服用した。空腹時又は食後のいずれに服用してもよいこととした。治験薬に変化を加えてはならず（粉砕、別の媒質に入れるなど）、また、経鼻胃管その他の経路によって投与してはならないこととした。 チカグレロル又はプラセボを服用し忘れた場合、規定の時間外に服用してはならない（すなわち、飲み忘れがあった場合は次回の服薬時間に予定の用量を服用することとし、2 回分を服用してはならない）こととした。ただし、治験薬を休薬していて急性冠症候群を発症又は緊急に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の施行が必要になった場合は例外とした。この場合は以下に示すように改変治験薬を投与し、必要な場合、負荷用量を投与できることとした。 **ADP 受容体拮抗薬が必要となった場合の改変投薬** 治験に組入れ後に医学ガイドラインに基づき ADP 受容体拮抗薬が適応となる事態（急性冠症候群又は PCI 等）が発生した被験者では、当該国や実施医療機関のガイドライン及び診療指針に従い、治験責任医師が当該被験者に適した薬剤を選択することとした。 クロピドグレルが適切と判断されたならば、IVRS/IWRS システムを介し、既存の治験薬を新たな盲検下治験薬で置き換えて ADP 受容体拮抗薬療法を施すこととした。この場合、チカグレロル実薬群のいずれかに無作為割付けされた被験者には新たにチカグレロル 90 mg とクロピドグレルのプラセボを投与することとした（すなわち、チカグレロル実薬群に無作為割付けされた被験者は全員が、PLATO 試験の治療と同様のチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与を受けることとした）。プラセボ群に割り付けられていた被験者には、新たにチカグレロルプラセボとクロピドグレル 75 mg を投与することとした。治験薬のチカグレロルは 1 錠を 1 日 2 回、クロピドグレルは 1 [redacted] を 1 日 1 回投与し、これに加えてそれまでと同様のアスピリン療法を続ける（アスピリンの用量は治験責任医師等の判断により 1 日 1 回 75～150 mg より多くの用量を使用できる）こととした。したがって、この新しい治験薬の投与を開始した被験者は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回＋アスピリン又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回＋アスピリンのいずれかの投与を受けることとした（図 22参照）。

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	 図 22　ADP 受容体拮抗薬による 2 剤抗血小板療法が臨床的に適応となる事態が生じた場合の治療（PEGASUS 試験） ADP 受容体拮抗薬の負荷用量投与が望ましい被験者（急性冠症候群又は PCI 実施等）では、治験薬のチカグレロル（すなわちチカグレロル錠 90 mg）1 錠追加に加えて、改変治験薬としてのクロピドグレル 4 [redacted]（300 mg）又は 8 [redacted]（600 mg）を追加投与可能とした（ただし日本では 4 [redacted]までとした）。 治験責任医師等が望ましいと判断すれば、改変治験薬としてのクロピドグレル 2 [redacted]（すなわち 1 日 150 mg）をまず 1 週間投与してもよいこととした（日本は該当せず）。 改変治験薬を投与できるようになる前に緊急に ADP 受容体拮抗薬療法（クロピドグレル）が不可欠となった被験者に対しては、非盲検で ADP 受容体拮抗薬を投与し、治験薬投与は中断することとした。その後できる限り早急に、非盲検の ADP 受容体拮抗薬（クロピドグレル）から改変治験薬に切り替えることが望ましいこととした。 治験責任医師等が非盲検のクロピドグレル又は他の ADP 受容体拮抗薬（プラスグレル等）で治療することを選択した場合は、非盲検下療法として処方することができ、処方中は治験薬の投与は中断することとした。 医学ガイドラインに基づく ADP 受容体拮抗薬の適応となる事態が解消したならば、無作為割付けされた治験薬の投与に戻すこととした。
用量の設定根拠	これまでに入手したデータに基づき、チカグレロルの 90 mg 1 日 2 回投与を本試験の用量の 1 つに設定した。第Ⅱ相試験におけるこの用量の安全性プロファイルは許容しうるものであり、忍容性が良好かつ一定レベルの IPA を維持する用量であることがわかっている。第Ⅲ相試験（PLATO）では好ましいリスク・ベネフィットバランスが認められた。一方、本試験以前にチカグレロルの 60 mg 投与時における有効性及び安全性を直接調べたことはなかった。第Ⅱ相試験の IPA 反応及び臨床所見に基づくモデルから、60 mg 投与時のリスク・ベネフィットのバランスが良いと予測された。60 mg 1 日 2 回投与により、PLATO 試験の結果にかなり近い効果が得られるであろうと推測された。安全性の面では、60 mg 1 日 2 回投与にすることで安全性プロファイルがより良好となる可能性が考えられた。

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	本試験の計画時点では心筋梗塞発症又はステントを用いた PCI 施行から 12 カ月以上経過した時点での $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬使用を支持するデータがなかったため、対照群にはプラセボを投与した。更に、登録時点で 2 剤抗血小板療法が臨床的に適応と思われる患者は本試験には組み入れなかった。 治験に組入れ後に医学ガイドラインに基づき ADP 受容体拮抗薬が適応となる事態（急性冠症候群又は PCI 等）が発生した被験者には、改変治験薬（チカグレロル又はクロピドグレル）を投与し、チカグレロル＋アスピリン又はクロピドグレル＋アスピリンのいずれかの治療を受けられるようにした。クロピドグレルを選んだのは、最も適応が広い ADP 受容体拮抗薬であり、しかも全世界で最も一般的に使用されているためであった。この方法により、被験者が最適な医療を受けられるようにすると同時に、盲検性を維持しながらチカグレロルを長期にわたり安全に投与することを可能とした。 本試験ではアスピリン治療下でチカグレロル又はプラセボを投与した。アスピリンは米国心臓病学会ガイドラインが推奨する血栓イベント予防の標準療法であり、新たな治療法は補助的なものとなる。アスピリンは 1 日 75～150 mg の範囲の用量で血栓イベントを十分予防できることが過去の臨床試験で明らかになっているため、75～150 mg の 1 日 1 回投与が推奨された。
投与期間	被験者は最短 12 カ月間、最長約 38 カ月間、治験薬を投与されることとした。ただし最後の被験者を 12 カ月間追跡した時点で主要イベントが必要な数に達していない場合、治療期間を延長できることとした。
併用薬及び併用療法	すべての被験者に治験期間を通じて非盲検アスピリンを 75～150 mg 1 日 1 回投与した。他の経口抗血小板療法は併用禁止とした。 経口抗凝固薬の併用は禁止し、非経口抗凝固薬の併用は制限した。非ステロイド性抗炎症薬及び血栓溶解薬の併用は注意を要することとした。糖蛋白質Ⅱb/Ⅲa 受容体アンタゴニストは使用可能とした。 チカグレロルは、薬物排出トランスポーターP-糖蛋白質の弱い阻害剤である。ジゴキシンは P-糖蛋白質の基質であり、チカグレロル併用下ではジゴキシン濃度がやや上昇する。したがって治験薬投与開始後及び治験薬の変更後はジゴキシン濃度を注意深く監視した。 チカグレロルは CYP3A による代謝を受ける。したがって、強力な CYP3A 阻害剤をチカグレロルと併用するとチカグレロルの血漿中濃度が大きく上昇するので、これらの薬剤の併用は禁止した。これらの薬物療法が必要な場合、治験薬の投与を中断し、CYP3A 阻害剤の投与が不要となったときに可能ならば再開することとした。 シンバスタチン又は lovastatin（CYP3A の基質）は 1 日 40 mg を超えて併用してはならないこととした。その他のスタチン療法について制約はなかった。生じうるスタチン誘発性筋疾患について標準的なモニタリングを行うこととした。チカグレロルと治療域が狭い CYP3A 基質（シクロスポリン及びキニジン等）の併用は避けることとした。これらの薬物療法が必要な場合、治験薬の投与を中断し、治療域が狭い CYP3A 基質の投与が中止となったときに可能ならば再開することとした。 チカグレロルと強力な CYP3A 誘導剤（リファンピン／リファンピシン、リファ

表 90　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	ブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）の併用は避けることとした。しかし、これらの強力な CYP3A 誘導剤の投与が必要となった場合は、治験薬の投与は継続してもよいこととした。
治験スケジュール	図 23及び表 91を参照。
評価項目	<u>有効性の主要評価項目</u> • 無作為割付けから心血管死、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間 <u>有効性の第 1 の副次的評価項目</u> • 無作為割付けから心血管死が発生するまでの期間 <u>有効性の第 2 の副次的評価項目</u> • 無作為割付けから死亡（死因は問わない）までの期間 <u>有効性のその他の副次的評価項目</u> • 無作為割付けから心血管死、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中又は緊急の冠動脈血行再建のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間 • 無作為割付けから心血管死、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間 • 無作為割付けから冠動脈疾患による死亡、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間 • 無作為割付けから心血管死、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、TIMI の定義による Major bleeding のイベントのうちいずれかが最初に発生するまでの期間 • 無作為割付けから冠動脈ステント血栓症が最初に発生するまでの期間 • 入院に伴う医療利用度及び EQ-5D で評価した利用度 <u>安全性の評価項目</u> • 治験薬初回投与後に TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間、更には TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間及び PLATO の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間 • 出血イベントが原因で治験薬の投与を中止するまでの期間 • 有害事象の評価
解析方法	有効性の主要評価項目は、無作為割付けから心血管死、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中のうち、いずれかのイベントが最初に発生するまでの期間とした。主要評価項目の解析には、投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルを用いた。チカグレロル投与群それぞれとプラセボ群を比較した。

表 90　　試験方法の概略（PEGASUS 試験）

項目	内容
	有効性の主要複合評価項目及び副次的評価項目の解析を検証的な解析とした。第 1 の副次的評価項目である心血管死については、各用量で主たる比較の結果が有意になった場合に限り当該用量で検証的に検定を行うこととした。同様に、第 1 の副次的評価項目で有意な結果が出た用量では、死亡（死因は問わない）について検証し、それを当該用量の最後の検証的検定とすることとした。独立した統計解析グループが、IDMC のために非盲検データを解析した。
治験実施施設	欧州、北米、中南米、アジア、オーストラリア、中東及びアフリカの 31 カ国、1164 施設
治験期間	2010 年 10 月～2014 年 12 月

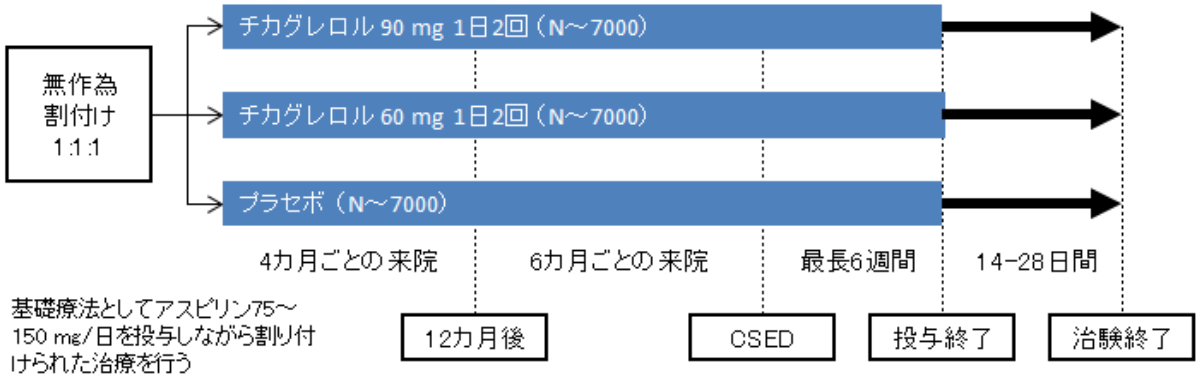


図 23　　治験のフローチャート（PEGASUS 試験）

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 件以上に達する日（common study end date）

表 91　　治験スケジュール（PEGASUS 試験）

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6～9[b]	投与終了時[c]	Follow-up Visit
評価項目	**登録 (無作為割付け前 14 日以内)**	**無作為割付け[a]（0 日）**	**4 カ月 ±10 日**	**8 カ月 ±10 日**	**12 カ月 ±10 日**	**18、24、30、36 カ月 ±10 日**	**約 38 カ月**	**投与終了時 ＋14～28 日後**
同意取得	X							
薬理遺伝学研究参加の同意取得[d]	X							
選択／除外基準	X							
既往歴／手術歴	X							
人口統計学的背景	X							
バイタルサイン	X						X	
規定の身体所見	X						X	
EQ-5D	X			X	X	X	X	
12 誘導心電図	X[p]						X	
血液生化学検査、血液学的検査[e]	X		X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[g]	X[h]
バイオマーカー測定用検体採取[i]	X		X					
薬理遺伝学研究用検体採取[j]	X							
薬物動態評価用検体採取[k]			X	X	X			
妊娠検査（血清/尿）[l]	X							
尿検査	X				X			X
治験薬交付		X	X	X	X	X		
治験薬回収			X	X	X	X	X	
服薬遵守／治験薬の管理確認			X	X	X	X	X	
併用薬の確認	X		X	X	X	X	X	X

表 91　　治験スケジュール（PEGASUS 試験）

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6～9[b]	投与終了時[c]	Follow-up Visit
評価項目	**登録 (無作為割付け前 14 日以内)**	**無作為割付け[a]（0 日）**	**4 カ月 ±10 日**	**8 カ月 ±10 日**	**12 カ月 ±10 日**	**18、24、30、36 カ月 ±10 日**	**約 38 カ月**	**投与終了時 ＋14～28 日後**
有害事象、重篤な有害事象及び評価項目のイベント	X[m]	X[n]	X	X	X	X	X	X
連絡確認、脱落リスク評価						X（当該 Visit 6～9 の各規定来院日の 3 カ月後） *無作為割付けの 12 カ月後から治験終了まで実施した（すなわち、投与 15、21、27 及び 33 カ月後等[o]		

EQ-5D：Euro Quality of Life-5 Dimensions 調査票

a　無作為割付けは登録後可及的速やかに、遅くとも 14 日以内に実施することとした。

b　38 カ月経過以降も治験を継続する場合は 6 カ月毎に実施することとした。

c　本試験はイベント発生をエンドポイントとしているため、来院回数は主要イベントが事前に推定した数に達しかつ全被験者の治療期間が 12 カ月間を超える時期によって異なった。無作為割付けされたが治験薬の投与を早期に中止した被験者の場合、この来院は治験期間が約 38 カ月に達する前に実施することになりえた。

d　薬理遺伝学研究に参加する国のみ実施した。

e　臨床検査用検体は中央検査機関で分析した。

f　12、24 及び 36 カ月の来院ではヘモグロビン測定を含めすべての検査を実施した。他の来院では血清クレアチニンのみ実施した。治験薬投与中の被験者のみ実施した。

g　ベースライン（Visit 1）時と同様の項目（血清アポリポ蛋白 B 及びアポリポ蛋白 A を除く）。

h　血清クレアチニン及び尿酸のみ。

i　バイオマーカー測定に参加する国のみ。

j　薬理遺伝学研究に参加する国のみ。遺伝子解析用検体は Visit 1 に採取すべきであるが、Visit 1 で採取できない場合は、その後の来院日での採取も可能とした。

k　薬物動態解析に参加する国のみ。

l　妊娠可能な女性のみ。

m　重篤な有害事象は同意取得時点から記録した。

n　有害事象及び評価項目のイベントは無作為割付け時点から調査した。

o　同意した被験者については、本試験用ショートメールサービス（SMS）を介して連絡した。SMS を介してうまく連絡がとれなかった被験者又は SMS による連絡に同意しなかった被験者には電話で連絡をとり、連絡先や連絡手段等の確認及び治験手順を遵守し続けていることを確認した。
p　登録前 30 日以内に行われた心電図検査から登録までの間、被験者の健康状態が安定している場合に限り、当該 12 誘導心電図の写しを使用できることとした。

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳

PEGASUS 試験への参加及び死亡確認に関する患者の内訳を図 24に示す。

最終的な組入れ例数は 21326 例、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）、60 mg 1 日 2 回投与群（以下チカグレロル 60 mg 群）、及びプラセボ群の割付け例はそれぞれ 7050 例、7045 例及び 7067 例であった。CSED までに同意撤回した例数及び CSED 通過例数は各群ほぼ同様であった。

全解析対象集団における死亡未確認又は調査不能例数はわずか（0.1%）であった。

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、チカグレロル 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チカグレロル 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。

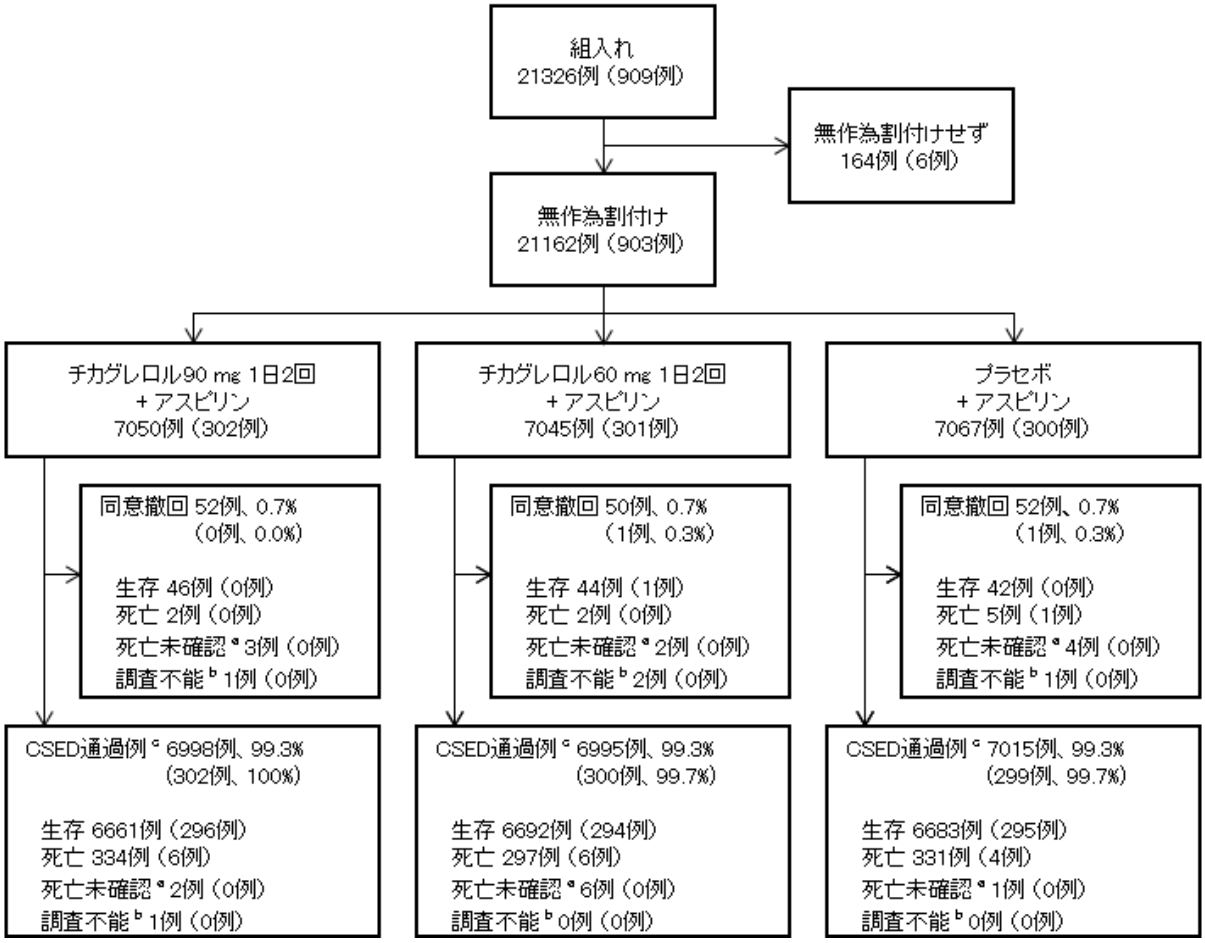


図 24　患者の内訳：試験参加及び死亡確認（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.1.1.1.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.1.1.1.1 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 件以上に達する日（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

主要評価エンドポイントまでの追跡に関する患者の内訳を図 25に示す。

主要評価エンドポイント（死亡又は CSED）まで追跡できた症例は 20892 例（98.7%）であった。

日本人患者でみた場合、主要評価エンドポイント（死亡又は CSED）まで追跡できた症例はチカグレロル 90 mg 群 302 例（100%）、チカグレロル 60 mg 群 298 例（99.0%）、プラセボ群 298 例（99.3%）であった。

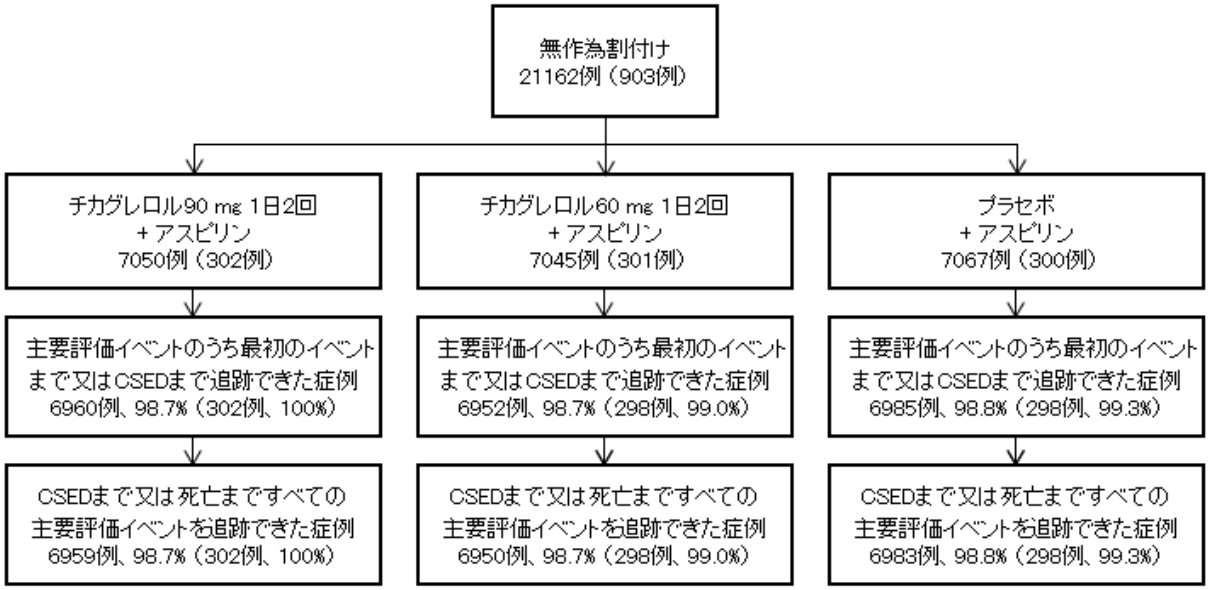


図 25　　患者の内訳：主要評価エンドポイントまでの追跡（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.1.1.1.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.1.1.1.1 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 件以上に達する日（common study end date）

治験薬投与及び解析対象集団に関する患者の内訳を図 26に示す。

チカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群、及びプラセボ群における平均曝露期間はそれぞれ 23.9 カ月、25.3 カ月及び 27.3 カ月であった。また、中央値は 28.3 カ月、29.4 カ月及び 30.4 カ月であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、チカグレロル 90 mg 群（32.0%）及びチカグレロル 60 mg 群（28.7%）においてプラセボ群（21.4%）に比べ高かった。治験薬の中止の主な理由は有害事象（16.6%）及び患者判断による中止（9.1%）であった。

日本人患者における平均曝露期間はチカグレロル 90 mg 群 23.7 カ月、チカグレロル 60 mg 群 25.4 カ月、プラセボ群 25.4 カ月であった。また、中央値はそれぞれ 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 カ月であった。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。

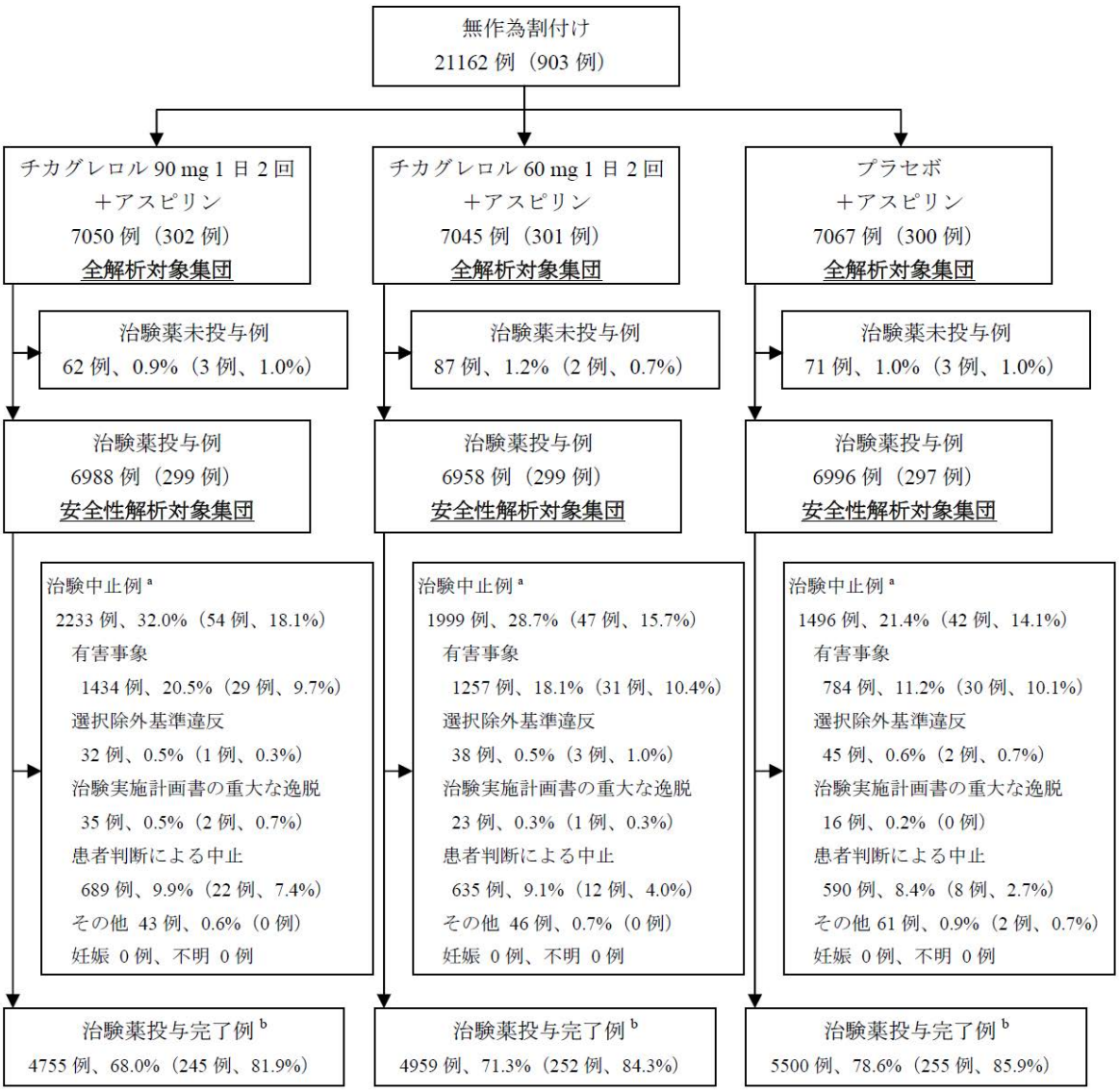


図 26　　患者の内訳：治験薬投与及び解析対象集団（PEGASUS 試験）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.1.1.1.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.1.1.1.1 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

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。具体的には、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回に割り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 回に割り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、プラセボに割り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。

改変治験薬に移行した被験者の割合は、チカグレロル 90 mg 群で 3.3%、チカグレロル 60 mg 群で 3.6%、プラセボ群で 4.3%であった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.1.4 参照）。日本人患者における改変治験薬に移行した被験者の割合は、チカグレロル 90 mg 群で 3.3%、チカグレロル 60 mg 群で 3.0%、プラセボ群で 2.4%であった（PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.1.4 参照）。

2.7.6.2.3.2.2　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

全解析対象集団及び日本人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値の特性を表 92に示す。

平均年齢は 65.3 歳で、12.1%が 76 歳以上であった。性別は 76.1%が男性で、人種は白人が 86.6%と最も多く、次いでアジア人の 10.8%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 42.9%であった。性別は男性が 85.2%であった。

全解析対象集団及び日本人解析対象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。本試験の全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 92　　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（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

		全解析対象集団				日本人解析対象集団			
		チカグレロル 90 mg 1 日 2 回	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回	プラセボ	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
患者背景		7050 例	7045 例	7067 例	21162 例	302 例	301 例	300 例	903 例
年齢	例数	7050	7045	7067	21162	302	301	300	903
(歳)	平均値	65.4	65.2	65.4	65.3	65.9	67.2	66.5	66.6
	標準偏差	8.4	8.4	8.3	8.3	8.7	8.6	8.3	8.5
	中央値	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	68.0	66.5	67.0
	最小値	47	49	50	47	50	50	50	50
	最大値	93	93	95	95	86	91	87	91
年齢	65 歳未満	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	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
体重	例数	7042	7034	7055	21131	302	300	300	902
(kg)	平均値	82.0	82.0	81.8	82.0	65.5	65.2	64.9	65.2
	標準偏差	16.7	17.0	16.6	16.8	11.5	11.6	11.3	11.4
	中央値	80.7	81.0	80.0	81.0	65.0	65.0	64.0	65.0
	最小値	30	30	35	30	33	33	35	33
	最大値	160	200	176	200	113	102	110	113

表 92　　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（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

		全解析対象集団				日本人解析対象集団			
		チカグレロル 90 mg 1 日 2 回	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回	プラセボ	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
患者背景		7050 例	7045 例	7067 例	21162 例	302 例	301 例	300 例	903 例
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	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 以下								
	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%)	6935 (98.6%)	6975 (98.9%)	20876 (98.8%)	284 (94.0%)	277 (92.3%)	278 (92.7%)	839 (93.0%)
BMI	例数	7038	7027	7050	21115	302	300	300	902
(kg/m^2)	平均値	28.5	28.5	28.4	28.5	24.7	24.5	24.5	24.5
	標準偏差	4.9	4.9	4.9	4.9	3.4	3.4	3.2	3.4
	中央値	27.8	27.9	27.8	27.8	24.3	24.1	24.2	24.2
	最小値	14.7	11.9	15.2	11.9	17.3	16.9	16.2	16.2
	最大値	62.6	69.2	95.6	95.6	36.9	35.0	35.4	36.9
BMI	30 kg/m^2 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 kg/m^2 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 kg/m^2 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 kg/m^2 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 (34.8%)	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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.1.3.1.1、表 11.1.3.7.1、表 11.1.3.8.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.1.3.1.1、表 11.1.3.7.1、表 11.1.3.8.1 から引用
BMI：Body mass index

全解析対象集団及び日本人解析対象集団における被験者の心筋梗塞の既往歴及び危険因子について表 93に要約する。

心筋梗塞のタイプは ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）が 53.5%、非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）が 40.6%、不明が 5.8%であった。心筋梗塞発症からの期間の平均値は 21.8 カ月であり、過半数（60.7%）の被験者で心筋梗塞発症からの期間は 1 年以上、2 年未満であった。心筋梗塞のタイプ及び心筋梗塞発症からの期間は投与群間で同様であった。

日本人集団では、心筋梗塞のタイプは STEMI が 81.5%、NSTEMI が 15.0%、不明が 3.5%であった。心筋梗塞発症からの期間の平均値は 21.8 カ月であり、過半数（61.2%）の被験者で心筋梗塞発症からの期間は 1 年以上、2 年未満であった。心筋梗塞のタイプ及び心筋梗塞発症からの期間は投与群間で同様であった。

表 93　　心筋梗塞の既往歴及び危険因子（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	全解析対象集団				日本人解析対象集団			
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回	プラセボ	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
危険因子	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
不明	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0	6 (0.0%)	0	0	0	0
心筋梗塞の既往なし	7 (0.1%)	9 (0.1%)	10 (0.1%)	26 (0.1%)	0	0	0	0
欠測	0	1 (0.0%)	0	1 (0.0%)	0	0	0	0
心筋梗塞発症からの期間（月）								
例数	7039	7033	7057	21129	302	301	300	903
平均値	21.8	21.8	21.8	21.8	21.0	21.9	22.4	21.8
標準偏差	7.6	7.6	7.6	7.6	7.2	7.8	7.7	7.6
中央値	20.5	20.5	20.7	20.6	20.4	21.0	21.9	20.9
最小値	0.7	3.0	2.0	0.7	12.0	9.2	12.0	9.2
最大値	101.0	146.0	135.2	146.0	36.0	36.0	36.0	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 93　　心筋梗塞の既往歴及び危険因子（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	全解析対象集団				日本人解析対象集団			
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回	プラセボ	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
危険因子	7050 例	7045 例	7067 例	21162 例	302 例	301 例	300 例	903 例
選択基準で設定したアテローム血栓症の危険因子の有無								
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（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%)
多肢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	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危険因子の数								
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%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　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
STEMI：ST 上昇型心筋梗塞、NSTEMI：非 ST 上昇型心筋梗塞
a　経口血糖降下薬又はインシュ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

全解析対象集団及び日本人解析対象集団における被験者の治療歴及び手術歴を表 94に示す。

PCI の既往を有する被験者の割合は 83.0%、冠動脈ステント挿入の既往を有する被験者の割合は 79.8%であった。ステントのタイプはベアメタルステントが 42.1%、薬剤溶出性ステントが 39.2%であった。PCI の既往、冠動脈ステント挿入の既往及びステントのタイプは投与群間で同様であった。

日本人集団では、PCI の既往を有する被験者の割合は 98.9%、冠動脈ステント挿入の既往を有する被験者の割合は 96.1%であった。ステントのタイプはベアメタルステントが 60.0%、薬剤溶出性ステントが 57.0%であった。PCI の既往、冠動脈ステント挿入の既往及びステントのタイプは投与群間で同様であった。

表 94　　治療・手術歴（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	全解析対象集団				日本人解析対象集団			
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回	プラセボ	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
治療・手術歴	7050 例	7045 例	7067 例	21162 例	302 例	301 例	300 例	903 例
PCI	5846 (82.9%)	5874 (83.4%)	5835 (82.6%)	17555 (83.0%)	300 (99.3%)	295 (98.0%)	298 (99.3%)	893 (98.9%)
ステントの有無								
あり	5612 (79.6%)	5658 (80.3%)	5621 (79.5%)	16891 (79.8%)	291 (96.4%)	286 (95.0%)	291 (97.0%)	868 (96.1%)
なし	1414 (20.1%)	1362 (19.3%)	1423 (20.1%)	4199 (19.8%)	11 (3.6%)	15 (5.0%)	9 (3.0%)	35 (3.9%)
不明	24 (0.3%)	25 (0.4%)	23 (0.3%)	72 (0.3%)	0	0	0	0
ステントのタイプ								
ベアメタルステント	2969 (42.1%)	3005 (42.7%)	2940 (41.6%)	8914 (42.1%)	184 (60.9%)	175 (58.1%)	183 (61.0%)	542 (60.0%)
薬剤溶出性ステント	2741 (38.9%)	2769 (39.3%)	2784 (39.4%)	8294 (39.2%)	166 (55.0%)	173 (57.5%)	176 (58.7%)	515 (57.0%)
不明	286 (4.1%)	293 (4.2%)	305 (4.3%)	884 (4.2%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
直近の冠動脈バイパス術から無作為割付けまでの期間								
5 年未満	34 (0.5%)	38 (0.5%)	55 (0.8%)	127 (0.6%)	0	0	0	0
5～10 年	93 (1.3%)	80 (1.1%)	80 (1.1%)	253 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
10 年超	186 (2.6%)	202 (2.9%)	207 (2.9%)	595 (2.8%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	5 (0.6%)
不明	0	0	0	0	0	0	0	0
直近の脳血行再建術から無作為割付けまでの期間								
1 年未満	1 (0.0%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)	6 (0.0%)	0	0	0	0
1～3 年	15 (0.2%)	11 (0.2%)	9 (0.1%)	35 (0.2%)	0	0	0	0
3 年超	18 (0.3%)	12 (0.2%)	14 (0.2%)	44 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
不明	0	0	0	0	0	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.1.3.4.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.1.3.4.1 から引用
PCI：経皮的冠動脈インターベンション

全解析対象集団及び日本人解析対象集団における前治療（ADP 受容体拮抗薬）を表 95に要約する。

ほとんどの被験者（89.1%）が ADP 受容体拮抗薬による前治療を受けており、主な前治療薬はクロピドグレル（83.7%）及びプラスグレル（4.4%）であった。前治療薬の種類、最後の服用から無作為割付けまでの期間及び前治療薬の中止理由は投与群間で同様であった。

日本人集団では、ほとんどの被験者（92.8%）が ADP 受容体拮抗薬による前治療を受けており、主な前治療薬はクロピドグレル（87.4%）及びチクロピジン（4.8%）であった。前治療薬の種類、最後の服用から無作為割付けまでの期間及び前治療薬の中止理由は投与群間で同様であった。

表 95　　前治療－ADP 受容体拮抗薬（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	全解析対象集団				日本人解析対象集団			
前治療－ADP 受容体拮抗薬	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
前治療薬	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
欠測	4 (0.1%)	1 (0.0%)	5 (0.1%)	10 (0.0%)	0	0	0	0
最後の服用から無作為割付けまでの期間								
治験薬投与開始前まで継続	4 (0.1%)	6 (0.1%)	10 (0.1%)	20 (0.1%)	0	0	0	0
治験薬投与開始後も服用	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
前治療薬の中止理由								
主治医判断	5901 (83.7%)	5897 (83.7%)	5899 (83.5%)	17697 (83.6%)	270 (89.4%)	259 (86.0%)	265 (88.3%)	794 (87.9%)
患者の希望	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
出血以外の副作用	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%)
欠測	21 (0.3%)	28 (0.4%)	20 (0.3%)	69 (0.3%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	9 (1.0%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.1.3.11.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.1.3.11.1 から引用
ADP：アデノシン二リン酸

2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果

有効性評価項目のハザード比を図 27に要約する。

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陳旧性心筋梗塞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（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（チカグレロル 90 mg 群ではハザード比 0.85、95%信頼区間 0.75～0.96、p=0.0080、チカグレロル 60 mg 群ではハザード比 0.84、95%信頼区間 0.74～0.95、p=0.0043）。

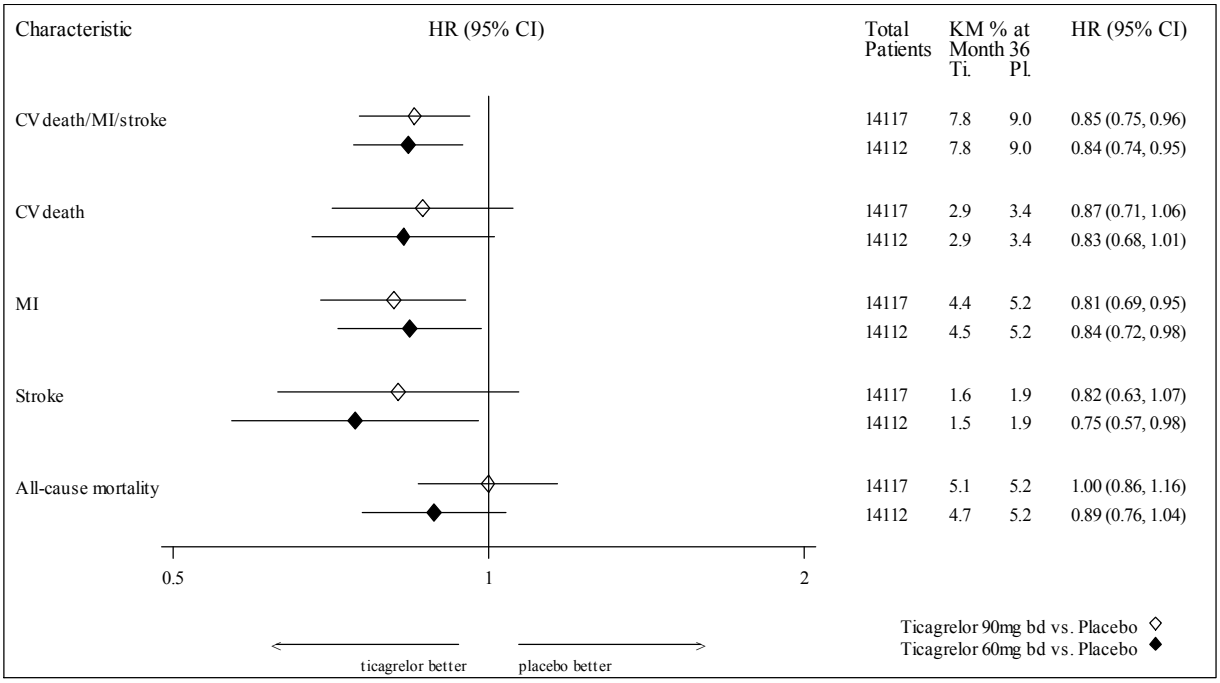


図 27 有効性評価項目のハザード比（PEGASUS 試験：全解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書 図 11.2.6 から引用
CI：信頼区間、KM：Kaplan-Meier、HR：ハザード比、CV：心血管、MI：心筋梗塞

2.7.6.2.3.2.3.1 有効性の主要評価項目：心血管死、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間

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 96に要約し、Kaplan-Meier 法による発生率の推移を図 28にプロットする。

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陳旧性心筋梗塞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（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。36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による心血管イベントの発生率はチカグレロル 90 mg 群で 7.8%、チカグレロル 60 mg 群で 7.8%、プラセボ群で 9.0%であり、ハザード比はチカグレロ

ル 90 mg 群で 0.85（95%信頼区間 0.75～0.96、p=0.0080）、チカグレロル 60 mg 群で 0.84（95%信頼区間 0.74～0.95、p=0.0043）であった。

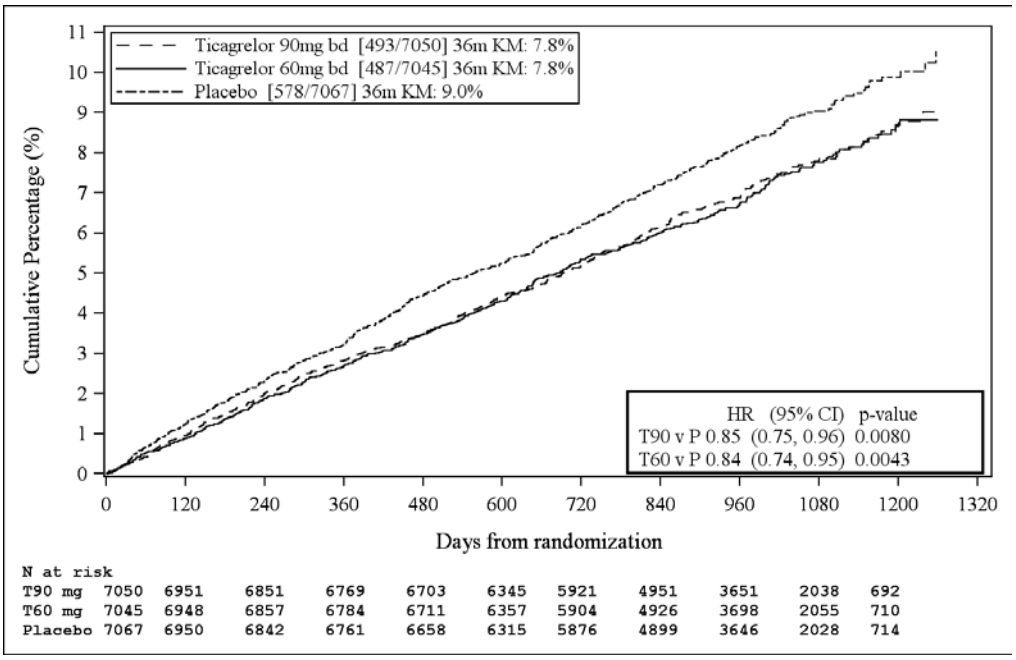
日本人集団では、36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による心血管イベントの発生率はチカグレロル 90 mg 群で 2.5%、チカグレロル 60 mg 群で 3.3%、プラセボ群で 4.4%であった。

表 96　主要評価項目：無作為割付けから心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.2.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.2.1 から引用
ハザード比及び p 値は、投与群を唯一の説明変数とする 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。なお、事前に規定した基準に従い、イベント数が両群あわせて 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
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) 統計的に有意
KM：Kaplan-Meier、CI：信頼区間

全解析対象集団



日本人解析対象集団

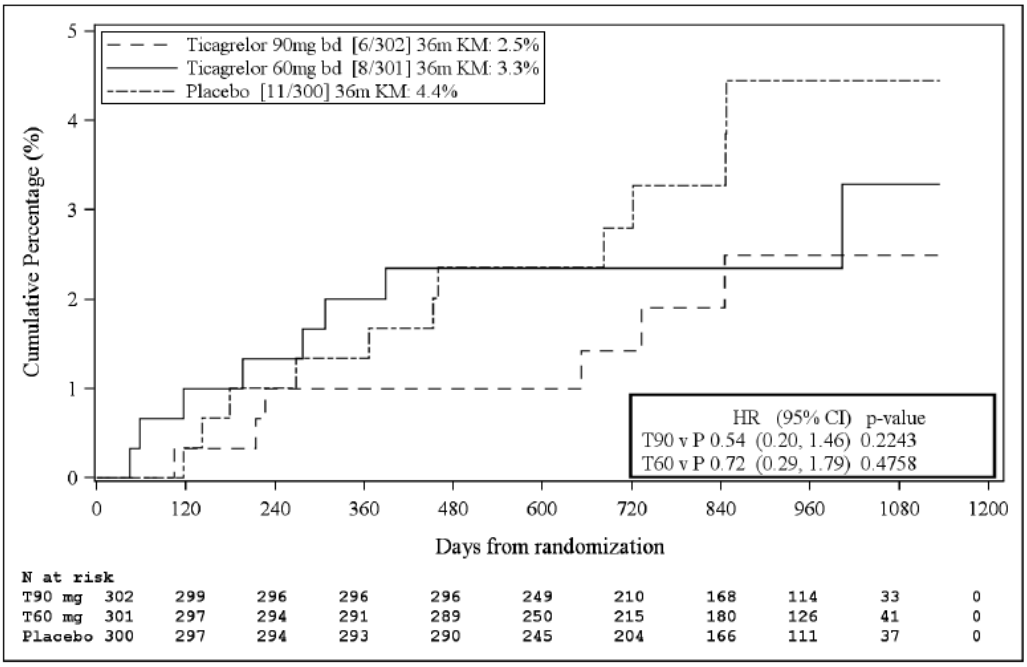


図 28　Kaplan-Meier 法による主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発生率の推移（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　図 11.2.1 及び日本人集団解析報告書　図 11.2.1 から引用
bd：1 日 2 回、CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier、P：プラセボ、T60：チカグレロル 60 mg、T90：チカグレロル 90 mg

2.7.6.2.3.2.3.2 有効性の副次的評価項目

2.7.6.2.3.2.3.2.1 主要評価項目及び副次的評価項目の階層的検定

主要および副次的評価項目の確認分析の結果を表 97に要約する。

主要複合エンドポイントの検定ではチカグレロル投与群とプラセボ群の間に有意差が認められたが、第 1 の副次的評価項目（心血管死が発生するまでの期間）の検定では有意差は認められなかった。したがって、第 2 の副次的評価項目（死亡［死因は問わない］までの期間）の検定は行わなかった。

表 97　　主要及び副次的評価項目の確認分析（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　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、投与群を唯一の説明変数とする 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。なお、事前に規定した基準に従い、イベント数が両群あわせて 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
(s) 統計的に有意
複合エンドポイント、心血管死、死亡（死因を問わない）のエンドポイントの順に検定し、有意差が示された場合にのみ次のエンドポイントの検定に進む手順とした。各用量群の検定の有意水準は 0.02598 とした。複合エンドポイントに関する検定でチカグレロルの両群ともプラセボ群に対して有意となった場合は、続く心血管死の検定の有意水準を 0.02478 とし、チカグレロルの 1 群のみが有意となった場合は 0.02106 とした。最後の死亡（死因を問わない）の場合も同様に、先の心血管死の検定でチカグレロルの両群が有意となった場合は有意水準を 0.02478 とし、1 群のみの場合は 0.02106 とした
KM：Kaplan-Meier、CI：信頼区間

2.7.6.2.3.2.3.2.2 第 1 の副次的評価項目：心血管死が発生するまでの期間

無作為割付けから心血管死までの期間を表 97に要約する。

心血管死の発生率のハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 0.87（95%信頼区間 0.71～1.06、p=0.1547）、チカグレロル 60 mg 群で 0.83（95%信頼区間 0.68～1.01、p=0.0676）であり、いずれもプラセボ群と比較して発生率が低下したが、有意差は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.3.2.3 第 2 の副次的評価項目：死亡（死因は問わない）までの期間

無作為割付けから死亡（死因を問わない）までの期間を表 97に要約する。

死亡（死因を問わない）の発生率のハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 1.00（95%信頼区間 0.86～1.16、p=0.9851）、チカグレロル 60 mg 群で 0.89（95%信頼区間 0.76～1.04、p=0.1350）であり、チカグレロル 60 mg 群ではプラセボ群と比較して発生率が低下したが、有意差は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.3.2.4 その他の副次的評価項目

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コントロールを行っていない。

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 98に要約する。

心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は緊急冠動脈血行再建の発生率のハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 0.87（95%信頼区間 0.78～0.98、p=0.0173）、チカグレロル 60 mg 群で 0.84（95%信頼区間 0.75～0.94、p=0.0024）であり、いずれもプラセボ群と比較して発生率が低下した。

日本人集団では、Kaplan-Meier 法による心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は緊急冠動脈血行再建の発生率はチカグレロル 90 mg 群で 2.5%、チカグレロル 60 mg 群で 3.6%、プラセボ群で 6.2%であった。

表 98　その他の有効性評価項目：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（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回				プラセボ	
	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全解析対象集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、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%
日本人解析対象集団	**302 例**				**301 例**				**300 例**	
複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、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	0.0%			1 (0.3%)	0.3%			5 (1.7%)	1.8%

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.2.6.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.2.6.1 から引用
ハザード比及び p 値は、投与群を唯一の説明変数とする 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。なお、事前に規定した基準に従い、イベント数が両群あわせて 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
KM：Kaplan-Meier、CI：信頼区間

無作為割付けから心血管死又は冠動脈／脳血管動脈血栓症による入院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又は冠動脈／脳血管動脈血栓症（心筋梗塞、脳卒中、緊急冠動脈血行再建、不安定狭心症及び一過性脳虚血発作を含む）による入院のいずれかが最初に発生するまでの期間を表 99に要約する。

血管死又は冠動脈／脳血管動脈血栓症による入院の発生率のハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 0.87（95%信頼区間 0.78～0.98、p=0.0166）、チカグレロル 60 mg 群で 0.85（95%信頼区間 0.76～0.95、p=0.0039）であり、いずれもプラセボ群と比較して発生率が低下した。

日本人集団では、Kaplan-Meier 法による血管死又は冠動脈／脳血管動脈血栓症による入院の発生率はチカグレロル 90 mg 群で 2.8%、チカグレロル 60 mg 群で 3.6%、プラセボ群で 6.2%であった。

表 99　その他の有効性評価項目：無作為割付けから心血管死又は冠動脈／脳血管動脈血栓症による入院のいずれかが最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回				プラセボ	
	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全解析対象集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
複合エンドポイント（心血管死、冠動脈／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%
冠動脈／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%
一過性脳虚血発作	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%
日本人解析対象集団	**302 例**				**301 例**				**300 例**	
複合エンドポイント（心血管死、冠動脈／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%
冠動脈／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	0.0%			1 (0.3%)	0.3%			5 (1.7%)	1.8%
不安定狭心症	0				0				0	
一過性脳虚血発作	1 (0.3%)	0.3%			0	0.0%			0	0.0%

PEGASUS 試験の治験総括報告書　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、投与群を唯一の説明変数とする 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。なお、事前に規定した基準に従い、イベント数が両群あわせて 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
KM：Kaplan-Meier、CI：信頼区間

無作為割付けから冠動脈疾患による死亡、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疾患による死亡、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 100に要約する。冠動脈疾患による死亡には心突然死、急性心筋梗塞による死亡、緊急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。

冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞又は脳卒中の発生率のハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 0.82（95%信頼区間 0.72～0.93、p=0.0016）、チカグレロル 60 mg 群で 0.83（95%信頼区間 0.73～0.94、p=0.0033）であり、いずれもプラセボ群と比較して発生率が低下した。

日本人集団では、Kaplan-Meier 法による冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞又は脳卒中の発生率はチカグレロル 90 mg 群で 2.5%、チカグレロル 60 mg 群で 3.0%、プラセボ群で 4.4%であった。

表 100　その他の有効性評価項目：無作為割付けから冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回				プラセボ	
	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全解析対象集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
複合エンドポイント（冠動脈疾患による死亡、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%
冠動脈疾患による死亡	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%
緊急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%
日本人解析対象集団	**302 例**				**301 例**				**300 例**	
複合エンドポイント（冠動脈疾患による死亡、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%
冠動脈疾患による死亡	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	0.0%
急性心筋梗塞による死亡	0	0.0%			1 (0.3%)	0.3%			1 (0.3%)	0.3%
緊急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%

PEGASUS 試験の治験総括報告書　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、投与群を唯一の説明変数とする 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。なお、事前に規定した基準に従い、イベント数が両群あわせて 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
冠動脈疾患による死亡には心突然死、急性心筋梗塞による死亡、緊急冠動脈血行再建による死亡が含まれる
KM：Kaplan-Meier、CI：信頼区間

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 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（無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI Major bleeding のいずれかが最初に発生するまでの期間）を表 101に要約する。

無作為割付けから心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI Major bleeding の発生率のハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 1.00（95%信頼区間 0.90～1.22、p=0.9563）、チカグレロル 60 mg 群で 0.95（95%信頼区間 0.85～1.06、p=0.3412）であり、チカグレロル 60 mg 群ではプラセボ群と比較して発生率が低下した。

日本人集団では、Kaplan-Meier 法による心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は TIMI Major bleeding の発生率はチカグレロル 90 mg 群で 4.4%、チカグレロル 60 mg 群で 6.8%、プラセボ群で 5.7%であった。

表 101　その他の有効性評価項目：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 Major bleeding のいずれかが最初に発生するまでの期間）（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回				プラセボ	
	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全解析対象集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、TIMI 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 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%
日本人解析対象集団	**302 例**				**301 例**				**300 例**	
複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、TIMI 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 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%

PEGASUS 試験の治験総括報告書　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、投与群を唯一の説明変数とする 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。なお、事前に規定した基準に従い、イベント数が両群あわせて 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
KM：Kaplan-Meier、CI：信頼区間、TIMI：Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group

無作為割付けから冠動脈ステント血栓症が最初に発生するまでの期間

無作為割付けから冠動脈ステント血栓症が最初に発生するまでの期間を表 102に要約する。

冠動脈ステント血栓症の発生率のハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 0.64（95%信頼区間 0.41～1.00、p=0.0499）、チカグレロル 60 mg 群で 0.82（95%信頼区間 0.54～1.23、p=0.3328）であり、いずれもプラセボ群と比較して発生率が低下した。

日本人集団では、Kaplan-Meier 法による冠動脈ステント血栓症の発生率はチカグレロル 90 mg 群で 0%、チカグレロル 60 mg 群で 0.4%、プラセボ群で 0.3%であった。

表 102　その他の有効性評価項目：無作為割付けから冠動脈ステント血栓症が最初に発生するまでの期間（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

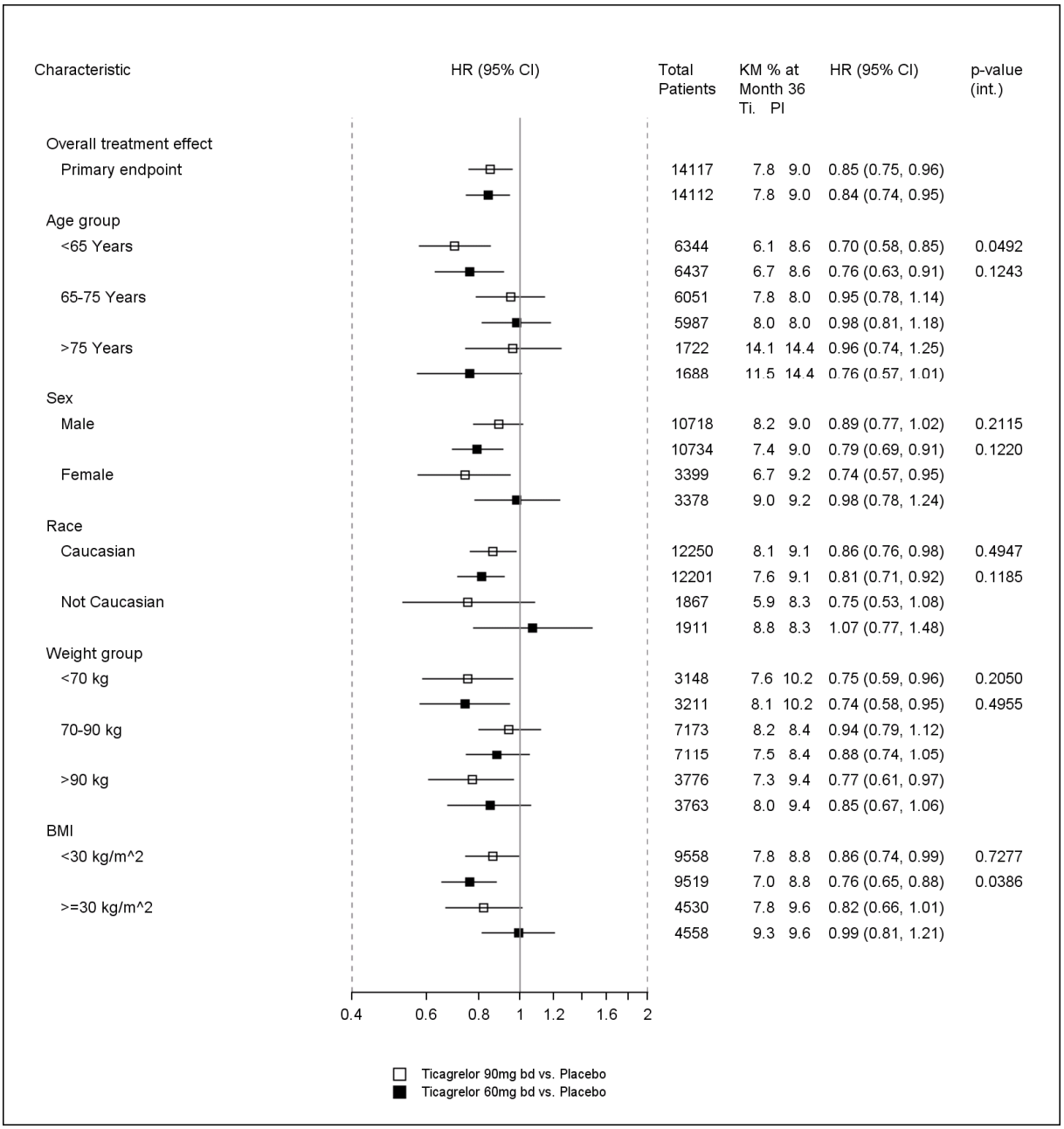
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回				チカグレロル 60 mg 1 日 2 回				プラセボ	
	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%	ハザード比 (95% CI)	p 値	イベント発生例数	KM%
全解析対象集団	**7050 例**				**7045 例**				**7067 例**	
冠動脈ステント挿入歴あり又は治験期間中に挿入した患者	5651				5695				5661	
冠動脈ステント血栓症	32 (0.6%)	0.6%	0.64 (0.41,1.00)	0.0499	41 (0.7%)	0.8%	0.82 (0.54,1.23)	0.3328	50 (0.9%)	0.9%
日本人解析対象集団	**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	0.0%			1 (0.3%)	0.4%			1 (0.3%)	0.3%

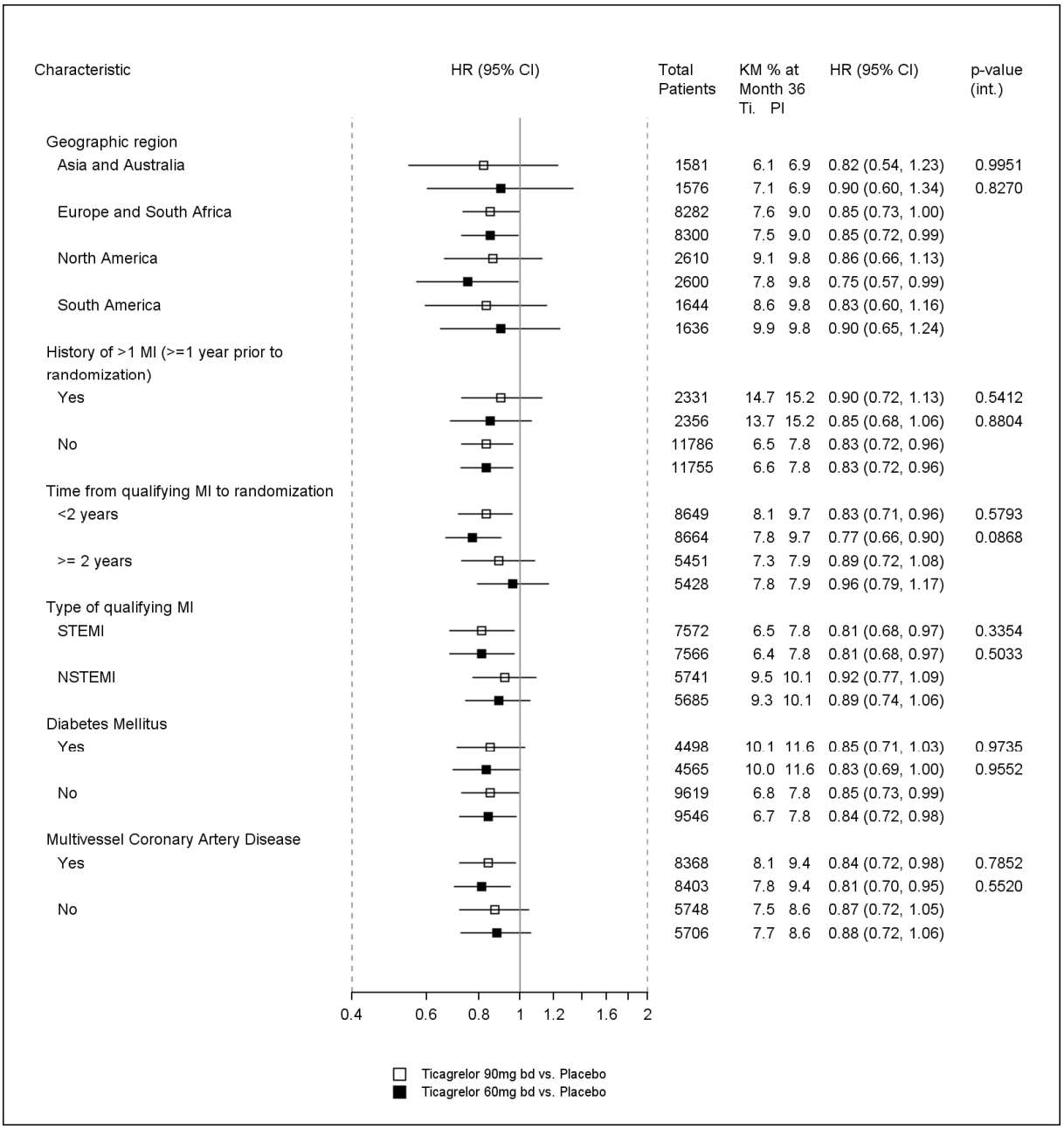
PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.2.6.6 及び日本人集団解析報告書　表 11.2.6.6 から引用
ハザード比及び p 値は、投与群を唯一の説明変数とする Cox 比例ハザードモデルを用いて各用量 vs プラセボにて別々に算出した。なお、事前に規定した基準に従い、イベント数が両群あわせて 15 例未満の場合は算出していない
KM%は 36 カ月時点の値として算出
無作為割付け前に留置したステントに起因する血栓症を発症した被験者は、無作為割付けから発症までの期間とし、無作為割付け後に留置したステントに起因した血栓症を発症した被験者は、ステント留置から発症までの期間とした。ステン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
KM：Kaplan-Meier、CI：信頼区間

2.7.6.2.3.2.3.3　　探索的なサブグループ解析

主要有効性エンドポイントのサブグループ解析を図 29に要約する。

ほとんどのサブグループにおける主要複合エンドポイントのハザード比は全体の結果と同様であり、チカグレロルの両群とも 1.0 を下回る結果であった。


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. PI
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

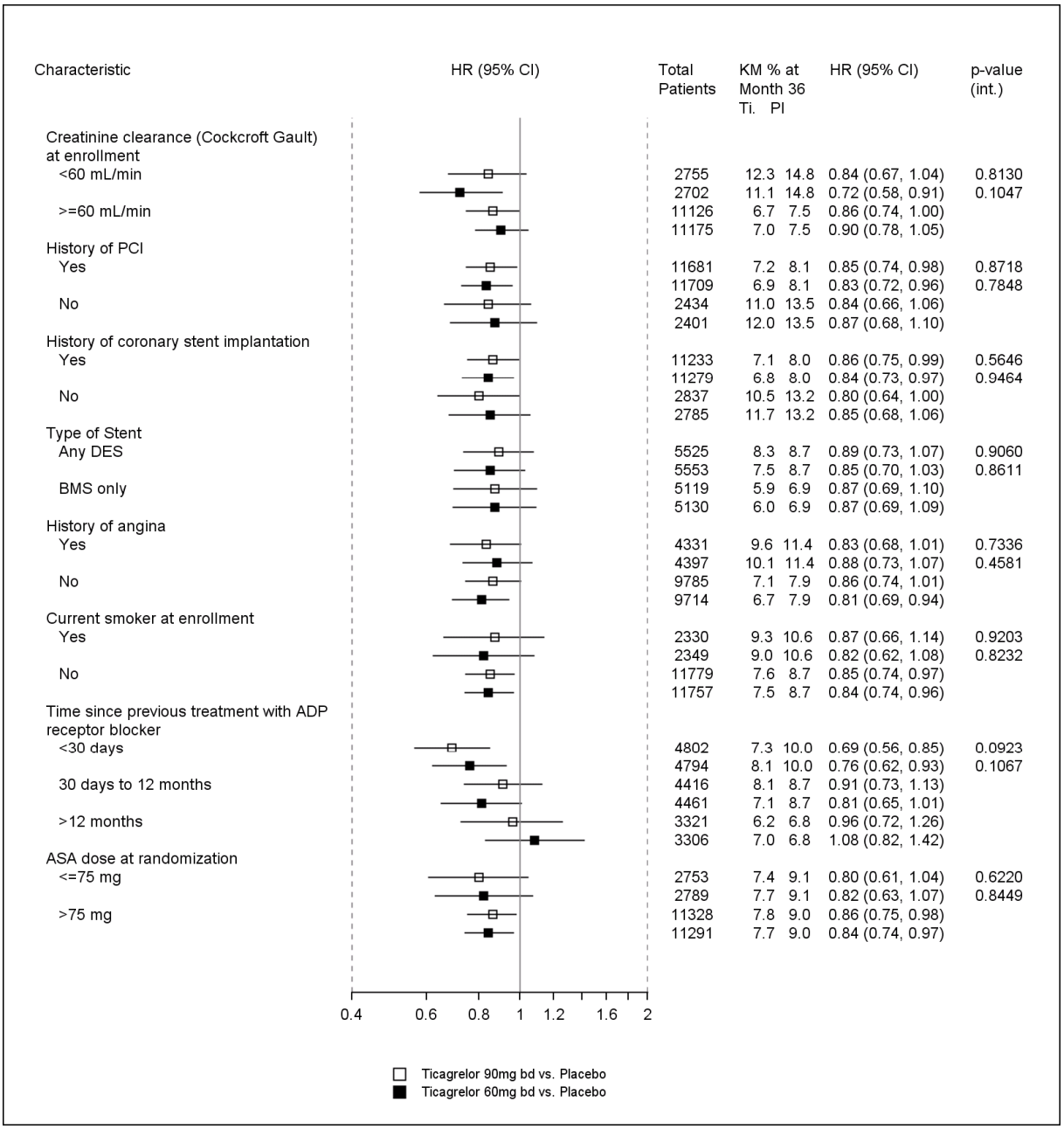


図 29　　主要有効性エンドポイントのサブグループ解析（PEGASUS 試験：全解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　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

日本人患者集団における主要複合エンドポイントのハザード比は、チカグレロルの両群とも 1.0 を下回る結果であった（表 96）。

2.7.6.2.3.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.3.2.4.1　治験薬の服薬状況

全解析対象集団及び日本人解析対象集団における治験薬の服薬状況を表 103に要約する。

ほとんどの被験者（81.9%）で服薬率は 80%を超えており、服薬率の中央値は 96.24%であった。服薬率は投与群間で同様であった。

日本人集団では、ほとんどの被験者（95.6%）で服薬率は 80%を超えており、服薬率の中央値は 98.11%であった。

表 103　治験薬服薬遵守状況（PEGASUS 試験：全解析対象集団及び日本人解析対象集団）

	全解析対象集団				日本人解析対象集団			
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回	プラセボ	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
服薬率（%）	7050 例	7045 例	7067 例	21162 例	302 例	301 例	300 例	903 例
全例								
例数	6829	6832	6857	20518	298	298	297	893
第 1 四分位点	85.7	86.1	88.4	86.8	94.4	94.6	95.3	94.7
中央値	95.86	96.21	96.61	96.24	97.75	97.98	98.37	98.11
第 3 四分位点	99.1	99.1	99.3	99.1	99.3	99.3	99.5	99.4
服薬率 80%超	5504 (80.6%)	5540 (81.1%)	5756 (83.9%)	16800 (81.9%)	280 (94.0%)	285 (95.6%)	289 (97.3%)	854 (95.6%)
最初の追跡調査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	87.5	87.3	89.0	88.0	94.7	94.8	95.4	95.0
中央値	96.24	96.52	96.76	96.52	98.07	97.98	98.50	98.25
第 3 四分位点	99.1	99.1	99.3	99.2	99.3	99.3	99.5	99.4
服薬率 80%超	4886 (83.0%)	5063 (82.7%)	5504 (84.9%)	15453 (83.6%)	256 (95.5%)	268 (96.4%)	279 (97.6%)	803 (96.5%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.1.5.1 及び日本人集団解析報告書　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
a　最終投与日が無作為割付けから 110 日目以降の被験者

2.7.6.2.3.2.4.2 有害事象

出血を含む有害事象の要約

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出血を含む有害事象のカテゴリー別要約を表 104に示した。

出血を含む有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 76.2%、チカグレロル 60 mg 群 75.7%、プラセボ群 69.1%）。

死亡に至った有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 2.3%、チカグレロル 60 mg 群 2.1%、プラセボ群 2.9%）。

重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 21.7%、チカグレロル 60 mg 群 21.5%、プラセボ群 21.6%）。

治験薬の投与中止に至った出血を含む有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 及びチカグレロル 60 mg 群においてプラセボ群と比較して高かった（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%）。

日本人集団では、出血を含む有害事象の発現率は、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%であった。死亡に至った有害事象（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（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%）、及び治験薬の投与中止に至った有害事象（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、3 投与群で大きな違いはなかった。

表 104　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		
	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
	（6988 例）	（6958 例）	（6996 例）	（299 例）	（299 例）	（297 例）
有害事象のカテゴリー	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]
有害事象発現例数	5327 (76.2%)	5268 (75.7%)	4837 (69.1%)	262 (87.6%)	274 (91.6%)	256 (86.2%)
死亡に至った有害事象	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（死亡に至った有害事象を含む）	1514 (21.7%)	1499 (21.5%)	1511 (21.6%)	51 (17.1%)	71 (23.7%)	54 (18.2%)
治験薬の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%)
治験薬の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%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.1.2 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.3.1.2 から引用
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　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。

出血関連の有害事象の要約

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出血関連の有害事象のカテゴリー別要約を表 105に示した。

出血関連の有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群で 32.3%、チカグレロル 60 mg 群で 29.1%、プラセボ群で 11.5%であった。

出血関連の重篤な有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群で 4.6%、チカグレロル 60 mg 群で 3.9%、プラセボ群で 2.2%であった。

治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 及びチカグレロル 60 mg 群においてプラセボ群と比較して高かった（チカグレロル 90 mg 群 6.5%、チカグレロル 60 mg 群 5.1%、プラセボ群 1.3%）。

日本人集団では、出血関連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%であった。出血関連の重篤な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%）であった。治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象の発現例は、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。

表 105　治療期間中の出血関連の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		
	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
	（6988 例）	（6958 例）	（6996 例）	（299 例）	（299 例）	（297 例）
有害事象のカテゴリー	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]
有害事象発現例数[b]	2256 (32.3%)	2028 (29.1%)	807 (11.5%)	153 (51.2%)	166 (55.5%)	51 (17.2%)
死亡に至った有害事象	16 (0.2%)	14 (0.2%)	13 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）	320 (4.6%)	271 (3.9%)	157 (2.2%)	14 (4.7%)	18 (6.0%)	5 (1.7%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	454 (6.5%)	355 (5.1%)	88 (1.3%)	10 (3.3%)	16 (5.4%)	4 (1.3%)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	121 (1.7%)	93 (1.3%)	45 (0.6%)	4 (1.3%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.2.1 から引用
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

a　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。

b　治験責任医師が出血用の症例報告書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。

出血を除く有害事象の要約

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出血を除く有害事象のカテゴリー別要約を表 106に示した。

出血を除く有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 69.7%、チカグレロル 60 mg 群 70.4%、プラセボ群 67.3%）。

死亡に至った有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 2.1%、チカグレロル 60 mg 群 1.9%、プラセボ群 2.7%）。

重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 18.9%、チカグレロル 60 mg 群 19.1%、プラセボ群 20.2%）。

治験薬の投与中止に至った出血を除く有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 及びチカグレロル 60 mg 群においてプラセボ群と比較して高かった（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%）。

日本人集団では、出血を除く有害事象の発現率は、チカグレロル 90 mg 群 81.6%、チカグレロル 60 mg 群 88.0%、プラセボ群 85.5%であった。出血を除く重篤な有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 41 例（13.7%）、チカグレロル 60 mg 群 61 例（20.4%）、プラセボ群 50 例（16.8%）であった。治験薬の投与中止に至った出血を除く有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群 13 例（4.3%）、チカグレロル 60 mg 群 12 例（4.0%）、プラセボ群 18 例（6.1%）であった。

表 106　治療期間中の出血を除く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		
	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
	（6988 例）	（6958 例）	（6996 例）	（299 例）	（299 例）	（297 例）
有害事象のカテゴリー	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]	例数（%）[a]
有害事象発現例数	4870 (69.7%)	4901 (70.4%)	4707 (67.3%)	244 (81.6%)	263 (88.0%)	254 (85.5%)
死亡に至った有害事象	145 (2.1%)	135 (1.9%)	190 (2.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）	1321 (18.9%)	1331 (19.1%)	1415 (20.2%)	41 (13.7%)	61 (20.4%)	50 (16.8%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	915 (13.1%)	811 (11.7%)	515 (7.4%)	13 (4.3%)	12 (4.0%)	18 (6.1%)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	140 (2.0%)	169 (2.4%)	167 (2.4%)	3 (1.0%)	7 (2.3%)	7 (2.4%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.2.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.3.2.1 から引用
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　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。

器官別大分類別及び基本語別の有害事象

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（チカグレロル 90 mg 群で発現率>2%）にそれぞれ表 107及び表 108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ける治療期間中の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（チカグレロル 90 mg 群で発現率>1%）にそれぞれ表 109及び表 110に示した。

最も多く認められた有害事象（出血を含む）の器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害、感染症および寄生虫症、胃腸障害であった。呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現率は、チカグレロル 90 mg 群（28.1%）及びチカグレロル 60 mg 群（25.0%）でプラセボ群（14.0%）に比べ高かった。

最も多く認められた有害事象（出血を含む）の基本語は呼吸困難（チカグレロル 90 mg 群 15.6%、チカグレロル 60 mg 群 12.4%、プラセボ群 4.4%、以下同順）、鼻出血（7.3%、6.1%、2.2%）、内出血発生の増加傾向（6.6%、6.0%、0.9%）であり、これらの事象の発現率はチカグレロル投与群においてプラセボ群に比べ高かった。

日本人集団では、最も多く認められた有害事象（出血を含む）の器官別大分類は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、筋骨格系および結合組織障害であった。最も多く認められた有害事象（出血を含む）の基本語は鼻咽頭炎、挫傷、内出血発生の増加傾向、鼻出血であった。

表 107　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 群で発現率>2%）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					
	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）	
MedDRA 器官別大分類	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
有害事象発現例数 [a]	5327 (76.2%)	38.23	5268 (75.7%)	35.93	4837 (69.1%)	30.35
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1967 (28.1%)	14.11	1738 (25.0%)	11.85	977 (14.0%)	6.13
感染症および寄生虫症	1569 (22.5%)	11.26	1558 (22.4%)	10.63	1607 (23.0%)	10.08
胃腸障害	1478 (21.2%)	10.61	1498 (21.5%)	10.22	1312 (18.8%)	8.23
筋骨格系および結合組織障害	1131 (16.2%)	8.12	1225 (17.6%)	8.35	1356 (19.4%)	8.51
傷害、中毒および処置合併症	1081 (15.5%)	7.76	1049 (15.1%)	7.15	708 (10.1%)	4.44
血液およびリンパ系障害	961 (13.8%)	6.90	863 (12.4%)	5.89	236 (3.4%)	1.48
神経系障害	908 (13.0%)	6.52	898 (12.9%)	6.12	904 (12.9%)	5.67
一般・全身障害および投与部位の状態	855 (12.2%)	6.14	918 (13.2%)	6.26	996 (14.2%)	6.25
心臓障害	778 (11.1%)	5.58	809 (11.6%)	5.52	868 (12.4%)	5.45
皮膚および皮下組織障害	633 (9.1%)	4.54	574 (8.2%)	3.91	494 (7.1%)	3.10
血管障害	565 (8.1%)	4.05	619 (8.9%)	4.22	621 (8.9%)	3.90
代謝および栄養障害	530 (7.6%)	3.80	587 (8.4%)	4.00	544 (7.8%)	3.41
腎および尿路障害	444 (6.4%)	3.19	450 (6.5%)	3.07	372 (5.3%)	2.33
臨床検査	408 (5.8%)	2.93	433 (6.2%)	2.95	426 (6.1%)	2.67
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%)	2.50	330 (4.7%)	2.25	371 (5.3%)	2.33
精神障害	335 (4.8%)	2.40	325 (4.7%)	2.22	314 (4.5%)	1.97
眼障害	294 (4.2%)	2.11	307 (4.4%)	2.09	275 (3.9%)	1.73
生殖系および乳房障害	247 (3.5%)	1.77	244 (3.5%)	1.66	254 (3.6%)	1.59
耳および迷路障害	158 (2.3%)	1.13	155 (2.2%)	1.06	154 (2.2%)	0.97

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.1.3 から引用
MedDRA version 17.0
同一患者が同一の器官別大分類に分類される複数の事象を発現している場合もある。

本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　　有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。

表 108　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 群で発現率>2%）の要約（PEGASUS 試験：日本人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（299 例）		チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）		プラセボ（297 例）	
MedDRA 器官別大分類	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
有害事象発現例数 [a]	262 (87.6%)	44.45	274 (91.6%)	43.38	256 (86.2%)	40.78
感染症および寄生虫症	133 (44.5%)	22.57	150 (50.2%)	23.75	138 (46.5%)	21.98
胃腸障害	110 (36.8%)	18.66	102 (34.1%)	16.15	90 (30.3%)	14.34
傷害、中毒および処置合併症	86 (28.8%)	14.59	99 (33.1%)	15.67	54 (18.2%)	8.60
筋骨格系および結合組織障害	70 (23.4%)	11.88	98 (32.8%)	15.51	84 (28.3%)	13.38
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (22.4%)	11.37	72 (24.1%)	11.40	47 (15.8%)	7.49
皮膚および皮下組織障害	60 (20.1%)	10.18	50 (16.7%)	7.92	54 (18.2%)	8.60
血液およびリンパ系障害	56 (18.7%)	9.50	67 (22.4%)	10.61	10 (3.4%)	1.59
代謝および栄養障害	48 (16.1%)	8.14	49 (16.4%)	7.76	36 (12.1%)	5.73
神経系障害	34 (11.4%)	5.77	49 (16.4%)	7.76	40 (13.5%)	6.37
眼障害	33 (11.0%)	5.60	39 (13.0%)	6.17	22 (7.4%)	3.50
心臓障害	22 (7.4%)	3.73	25 (8.4%)	3.96	20 (6.7%)	3.19
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (7.0%)	3.56	31 (10.4%)	4.91	29 (9.8%)	4.62
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%)	3.39	23 (7.7%)	3.64	13 (4.4%)	2.07
血管障害	20 (6.7%)	3.39	37 (12.4%)	5.86	18 (6.1%)	2.87
腎および尿路障害	15 (5.0%)	2.54	23 (7.7%)	3.64	13 (4.4%)	2.07
臨床検査	14 (4.7%)	2.38	20 (6.7%)	3.17	15 (5.1%)	2.39
耳および迷路障害	13 (4.3%)	2.21	13 (4.3%)	2.06	18 (6.1%)	2.87
精神障害	12 (4.0%)	2.04	12 (4.0%)	1.90	13 (4.4%)	2.07
肝胆道系障害	10 (3.3%)	1.70	15 (5.0%)	2.37	13 (4.4%)	2.07
生殖系および乳房障害	7 (2.3%)	1.19	8 (2.7%)	1.27	10 (3.4%)	1.59

PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.4.1.3 から引用
MedDRA version 17.0
同一患者が同一の器官別大分類に分類される複数の事象を発現している場合もある。

本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　　有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。

表 109　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 群で発現率>1%）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					
	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）	
MedDRA 基本語	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
有害事象発現例数 [a]	5327 (76.2%)	38.23	5268 (75.7%)	35.93	4837 (69.1%)	30.35
呼吸困難	1087 (15.6%)	7.80	865 (12.4%)	5.90	309 (4.4%)	1.94
鼻出血	511 (7.3%)	3.67	422 (6.1%)	2.88	156 (2.2%)	0.98
内出血発生の増加傾向	460 (6.6%)	3.30	419 (6.0%)	2.86	62 (0.9%)	0.39
挫傷	376 (5.4%)	2.70	349 (5.0%)	2.38	108 (1.5%)	0.68
鼻咽頭炎	340 (4.9%)	2.44	347 (5.0%)	2.37	349 (5.0%)	2.19
非心臓性胸痛	316 (4.5%)	2.27	341 (4.9%)	2.33	374 (5.3%)	2.35
浮動性めまい	304 (4.4%)	2.18	290 (4.2%)	1.98	261 (3.7%)	1.64
特発性血腫	269 (3.8%)	1.93	218 (3.1%)	1.49	41 (0.6%)	0.26
高血圧	240 (3.4%)	1.72	282 (4.1%)	1.92	290 (4.1%)	1.82
気管支炎	217 (3.1%)	1.56	187 (2.7%)	1.28	180 (2.6%)	1.13
下痢	210 (3.0%)	1.51	228 (3.3%)	1.55	173 (2.5%)	1.09
背部痛	195 (2.8%)	1.40	226 (3.2%)	1.54	226 (3.2%)	1.42
外傷性血腫	193 (2.8%)	1.38	160 (2.3%)	1.09	45 (0.6%)	0.28
頭痛	192 (2.7%)	1.38	175 (2.5%)	1.19	182 (2.6%)	1.14
疲労	190 (2.7%)	1.36	205 (2.9%)	1.40	207 (3.0%)	1.30
狭心症	187 (2.7%)	1.34	170 (2.4%)	1.16	215 (3.1%)	1.35
尿路感染	173 (2.5%)	1.24	146 (2.1%)	1.00	134 (1.9%)	0.84
関節痛	169 (2.4%)	1.21	205 (2.9%)	1.40	204 (2.9%)	1.28
心房細動	163 (2.3%)	1.17	198 (2.8%)	1.35	178 (2.5%)	1.12
斑状出血	146 (2.1%)	1.05	106 (1.5%)	0.72	17 (0.2%)	0.11
四肢痛	144 (2.1%)	1.03	146 (2.1%)	1.00	176 (2.5%)	1.10
咳嗽	140 (2.0%)	1.00	194 (2.8%)	1.32	177 (2.5%)	1.11

表 109　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 群で発現率>1%）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					
	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）	
MedDRA 基本語	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
悪心	139 (2.0%)	1.00	149 (2.1%)	1.02	131 (1.9%)	0.82
インフルエンザ	130 (1.9%)	0.93	137 (2.0%)	0.93	150 (2.1%)	0.94
血尿	125 (1.8%)	0.90	150 (2.2%)	1.02	78 (1.1%)	0.49
上気道感染	122 (1.7%)	0.88	116 (1.7%)	0.79	119 (1.7%)	0.75
筋肉痛	121 (1.7%)	0.87	135 (1.9%)	0.92	159 (2.3%)	1.00
消化不良	119 (1.7%)	0.85	127 (1.8%)	0.87	123 (1.8%)	0.77
労作性呼吸困難	119 (1.7%)	0.85	131 (1.9%)	0.89	76 (1.1%)	0.48
変形性関節症	112 (1.6%)	0.80	133 (1.9%)	0.91	149 (2.1%)	0.93
白内障	111 (1.6%)	0.80	115 (1.7%)	0.78	129 (1.8%)	0.81
末梢性浮腫	110 (1.6%)	0.79	124 (1.8%)	0.85	173 (2.5%)	1.09
便秘	109 (1.6%)	0.78	112 (1.6%)	0.76	110 (1.6%)	0.69
上腹部痛	107 (1.5%)	0.77	117 (1.7%)	0.80	128 (1.8%)	0.80
肺炎	106 (1.5%)	0.76	97 (1.4%)	0.66	111 (1.6%)	0.70
糖尿病	104 (1.5%)	0.75	138 (2.0%)	0.94	140 (2.0%)	0.88
良性前立腺肥大症	100 (1.4%)	0.72	98 (1.4%)	0.67	94 (1.3%)	0.59
痛風	99 (1.4%)	0.71	97 (1.4%)	0.66	70 (1.0%)	0.44
胃炎	92 (1.3%)	0.66	87 (1.3%)	0.59	105 (1.5%)	0.66
低血圧	92 (1.3%)	0.66	97 (1.4%)	0.66	72 (1.0%)	0.45
筋骨格痛	90 (1.3%)	0.65	98 (1.4%)	0.67	123 (1.8%)	0.77
うつ病	88 (1.3%)	0.63	84 (1.2%)	0.57	93 (1.3%)	0.58
不眠症	88 (1.3%)	0.63	85 (1.2%)	0.58	70 (1.0%)	0.44
胃食道逆流性疾患	87 (1.2%)	0.62	75 (1.1%)	0.51	86 (1.2%)	0.54
慢性閉塞性肺疾患	85 (1.2%)	0.61	82 (1.2%)	0.56	83 (1.2%)	0.52
筋痙縮	84 (1.2%)	0.60	83 (1.2%)	0.57	87 (1.2%)	0.55

表 109　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 群で発現率>1%）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					
	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）	
MedDRA 基本語	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
そう痒症	83 (1.2%)	0.60	72 (1.0%)	0.49	62 (0.9%)	0.39
回転性めまい	83 (1.2%)	0.60	78 (1.1%)	0.53	73 (1.0%)	0.46
発疹	81 (1.2%)	0.58	76 (1.1%)	0.52	78 (1.1%)	0.49
不安	80 (1.1%)	0.57	95 (1.4%)	0.65	83 (1.2%)	0.52
失神	79 (1.1%)	0.57	83 (1.2%)	0.57	61 (0.9%)	0.38
腹痛	70 (1.0%)	0.50	88 (1.3%)	0.60	81 (1.2%)	0.51

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.1.4 から引用
MedDRA version 17.0
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
同一患者が同一の基本語に分類される複数の事象を発現している場合もある。
a　　有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。

表 110　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 群で発現率>1%）の要約（PEGASUS 試験：日本人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（299 例）		チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）		プラセボ（297 例）	
MedDRA 基本語	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
有害事象発現例数 [a]	262 (87.6%)	44.45	274 (91.6%)	43.38	256 (86.2%)	40.78
鼻咽頭炎	86 (28.8%)	14.59	99 (33.1%)	15.67	88 (29.6%)	14.02
挫傷	46 (15.4%)	7.80	43 (14.4%)	6.81	9 (3.0%)	1.43
内出血発生の増加傾向	39 (13.0%)	6.62	50 (16.7%)	7.92	5 (1.7%)	0.80
鼻出血	37 (12.4%)	6.28	31 (10.4%)	4.91	11 (3.7%)	1.75
背部痛	22 (7.4%)	3.73	26 (8.7%)	4.12	23 (7.7%)	3.66
糖尿病	18 (6.0%)	3.05	16 (5.4%)	2.53	17 (5.7%)	2.71
高尿酸血症	17 (5.7%)	2.88	8 (2.7%)	1.27	4 (1.3%)	0.64
便秘	16 (5.4%)	2.71	11 (3.7%)	1.74	22 (7.4%)	3.50
下痢	15 (5.0%)	2.54	20 (6.7%)	3.17	15 (5.1%)	2.39
白内障	14 (4.7%)	2.38	14 (4.7%)	2.22	13 (4.4%)	2.07
湿疹	14 (4.7%)	2.38	17 (5.7%)	2.69	11 (3.7%)	1.75
関節痛	11 (3.7%)	1.87	19 (6.4%)	3.01	16 (5.4%)	2.55
齲歯	11 (3.7%)	1.87	5 (1.7%)	0.79	12 (4.0%)	1.91
高血圧	10 (3.3%)	1.70	19 (6.4%)	3.01	8 (2.7%)	1.27
浮動性めまい	9 (3.0%)	1.53	13 (4.3%)	2.06	9 (3.0%)	1.43
胃炎	9 (3.0%)	1.53	6 (2.0%)	0.95	8 (2.7%)	1.27
呼吸困難	8 (2.7%)	1.36	11 (3.7%)	1.74	2 (0.7%)	0.32
顔面損傷	8 (2.7%)	1.36	2 (0.7%)	0.32	1 (0.3%)	0.16
帯状疱疹	8 (2.7%)	1.36	6 (2.0%)	0.95	7 (2.4%)	1.12
インフルエンザ	8 (2.7%)	1.36	5 (1.7%)	0.79	11 (3.7%)	1.75
不眠症	8 (2.7%)	1.36	7 (2.3%)	1.11	11 (3.7%)	1.75
大腸ポリープ	8 (2.7%)	1.36	9 (3.0%)	1.42	4 (1.3%)	0.64

表 110　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 群で発現率>1%）の要約（PEGASUS 試験：日本人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（299 例）		チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）		プラセボ（297 例）	
MedDRA 基本語	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
筋肉痛	8 (2.7%)	1.36	7 (2.3%)	1.11	7 (2.4%)	1.12
喘息	7 (2.3%)	1.19	3 (1.0%)	0.47	0	0.00
斑状出血	7 (2.3%)	1.19	1 (0.3%)	0.16	0	0.00
痔核	7 (2.3%)	1.19	6 (2.0%)	0.95	4 (1.3%)	0.64
非心臓性胸痛	7 (2.3%)	1.19	11 (3.7%)	1.74	12 (4.0%)	1.91
四肢痛	7 (2.3%)	1.19	6 (2.0%)	0.95	4 (1.3%)	0.64
上腹部痛	6 (2.0%)	1.02	5 (1.7%)	0.79	6 (2.0%)	0.96
気管支炎	6 (2.0%)	1.02	7 (2.3%)	1.11	6 (2.0%)	0.96
咳嗽	6 (2.0%)	1.02	12 (4.0%)	1.90	8 (2.7%)	1.27
鉄欠乏性貧血	6 (2.0%)	1.02	4 (1.3%)	0.63	2 (0.7%)	0.32
靭帯捻挫	6 (2.0%)	1.02	10 (3.3%)	1.58	4 (1.3%)	0.64
悪心	6 (2.0%)	1.02	8 (2.7%)	1.27	5 (1.7%)	0.80
変形性関節症	6 (2.0%)	1.02	10 (3.3%)	1.58	10 (3.4%)	1.59
外傷性出血	6 (2.0%)	1.02	7 (2.3%)	1.11	2 (0.7%)	0.32
心房細動	5 (1.7%)	0.85	10 (3.3%)	1.58	8 (2.7%)	1.27
頚動脈狭窄	5 (1.7%)	0.85	1 (0.3%)	0.16	0	0.00
皮膚乾燥	5 (1.7%)	0.85	2 (0.7%)	0.32	2 (0.7%)	0.32
胃食道逆流性疾患	5 (1.7%)	0.85	1 (0.3%)	0.16	5 (1.7%)	0.80
歯肉出血	5 (1.7%)	0.85	3 (1.0%)	0.47	1 (0.3%)	0.16
痛風	5 (1.7%)	0.85	3 (1.0%)	0.47	0	0.00
肝機能異常	5 (1.7%)	0.85	3 (1.0%)	0.47	1 (0.3%)	0.16
咽頭炎	5 (1.7%)	0.85	5 (1.7%)	0.79	4 (1.3%)	0.64
特発性血腫	5 (1.7%)	0.85	4 (1.3%)	0.63	1 (0.3%)	0.16
口内炎	5 (1.7%)	0.85	4 (1.3%)	0.63	3 (1.0%)	0.48

表 110　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 群で発現率>1%）の要約（PEGASUS 試験：日本人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（299 例）		チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）		プラセボ（297 例）	
MedDRA 基本語	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
外傷性血腫	5 (1.7%)	0.85	7 (2.3%)	1.11	3 (1.0%)	0.48
蕁麻疹	5 (1.7%)	0.85	3 (1.0%)	0.47	2 (0.7%)	0.32
回転性めまい	5 (1.7%)	0.85	7 (2.3%)	1.11	8 (2.7%)	1.27
胸部不快感	4 (1.3%)	0.68	7 (2.3%)	1.11	5 (1.7%)	0.80
結膜出血	4 (1.3%)	0.68	10 (3.3%)	1.58	1 (0.3%)	0.16
眼乾燥	4 (1.3%)	0.68	2 (0.7%)	0.32	5 (1.7%)	0.80
消化不良	4 (1.3%)	0.68	3 (1.0%)	0.47	5 (1.7%)	0.80
皮脂欠乏性湿疹	4 (1.3%)	0.68	3 (1.0%)	0.47	9 (3.0%)	1.43
上顆炎	4 (1.3%)	0.68	1 (0.3%)	0.16	0	0.00
擦過傷	4 (1.3%)	0.68	5 (1.7%)	0.79	5 (1.7%)	0.80
歯肉炎	4 (1.3%)	0.68	4 (1.3%)	0.63	4 (1.3%)	0.64
喀血	4 (1.3%)	0.68	8 (2.7%)	1.27	1 (0.3%)	0.16
痔出血	4 (1.3%)	0.68	1 (0.3%)	0.16	1 (0.3%)	0.16
頭痛	4 (1.3%)	0.68	9 (3.0%)	1.42	6 (2.0%)	0.96
ヘリコバクター感染	4 (1.3%)	0.68	2 (0.7%)	0.32	1 (0.3%)	0.16
倦怠感	4 (1.3%)	0.68	2 (0.7%)	0.32	2 (0.7%)	0.32
筋痙縮	4 (1.3%)	0.68	3 (1.0%)	0.47	3 (1.0%)	0.48
便潜血陽性	4 (1.3%)	0.68	4 (1.3%)	0.63	2 (0.7%)	0.32
眼充血	4 (1.3%)	0.68	1 (0.3%)	0.16	0	0.00
末梢性浮腫	4 (1.3%)	0.68	3 (1.0%)	0.47	4 (1.3%)	0.64
起立性低血圧	4 (1.3%)	0.68	2 (0.7%)	0.32	1 (0.3%)	0.16
関節周囲炎	4 (1.3%)	0.68	7 (2.3%)	1.11	9 (3.0%)	1.43
歯周病	4 (1.3%)	0.68	4 (1.3%)	0.63	5 (1.7%)	0.80
歯周炎	4 (1.3%)	0.68	12 (4.0%)	1.90	5 (1.7%)	0.80

表 110　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 群で発現率>1%）の要約（PEGASUS 試験：日本人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（299 例）		チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）		プラセボ（297 例）	
MedDRA 基本語	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
そう痒症	4 (1.3%)	0.68	8 (2.7%)	1.27	7 (2.4%)	1.12
紫斑	4 (1.3%)	0.68	1 (0.3%)	0.16	0	0.00
発疹	4 (1.3%)	0.68	5 (1.7%)	0.79	9 (3.0%)	1.43
アレルギー性鼻炎	4 (1.3%)	0.68	3 (1.0%)	0.47	5 (1.7%)	0.80
季節性アレルギー	4 (1.3%)	0.68	6 (2.0%)	0.95	3 (1.0%)	0.48
上気道の炎症	4 (1.3%)	0.68	5 (1.7%)	0.79	2 (0.7%)	0.32

PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.4.1.4 から引用
MedDRA version 17.0
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
同一患者が同一の基本語に分類される複数の事象を発現している場合もある。
a　有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。

2.7.6.2.3.2.4.3 注目すべき有害事象

2.7.6.2.3.2.4.3.1 出血

中央判定された出血については TIMI、PLATO、GUSTO 及び ISTH の定義を用いて解析・評価した。

TIMI 及び PLATO の定義による出血

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それぞれ表 111及び表 112に示した。

表 111　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	発現例数	KM%	HR[a] (95% CI)	p-値 [a]	発現例数	KM%	HR[a] (95% CI)	p-値 [a]	発現例数	KM%
TIMI の定義による Major bleeding	127 (1.8%)	2.6%	2.69 (1.96, 3.70)	<.0001	115 (1.7%)	2.3%	2.32 (1.68, 3.21)	<.0001	54 (0.8%)	1.1%
致死的	6 (0.1%)	0.1%	0.58 (0.22, 1.54)	0.2719	11 (0.2%)	0.3%	1.00 (0.44, 2.27)	1.0000	12 (0.2%)	0.3%
頭蓋内出血	29 (0.4%)	0.6%	1.44 (0.83, 2.49)	0.1898	28 (0.4%)	0.6%	1.33 (0.77, 2.31)	0.3130	23 (0.3%)	0.5%
その他	95 (1.4%)	2.0%	4.34 (2.79, 6.74)	<.0001	83 (1.2%)	1.6%	3.61 (2.31, 5.65)	<.0001	25 (0.4%)	0.5%
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%
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%
自然発症	143 (2.0%)	2.9%	3.47 (2.50, 4.82)	<.0001	124 (1.8%)	2.5%	2.87 (2.05, 4.02)	<.0001	47 (0.7%)	0.9%
処置によるもの	29 (0.4%)	0.6%	2.07 (1.12, 3.80)	0.0199	23 (0.3%)	0.5%	1.57 (0.83, 2.97)	0.1676	16 (0.2%)	0.3%
外傷性	28 (0.4%)	0.5%	3.20 (1.55, 6.58)	0.0016	24 (0.3%)	0.5%	2.61 (1.25, 5.46)	0.0108	10 (0.1%)	0.2%

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1、表 11.3.2.2.2 から引用
CI：信頼区間
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。
Kaplan-Meier（KM）の割合は 36 カ月目に算出した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　ハザード比（HR）及び p 値は、投与群を唯一の説明変数とする 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。

表 112　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	発現例数	KM%	HR[a] (95% CI)	p-値 [a]	発現例数	KM%	HR[a] (95% CI)	p-値 [a]	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	
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0.4%			2 (0.7%)	1.0%			3 (1.0%)	1.2%
その他	3 (1.0%)	1.3%			9 (3.0%)	3.5%			1 (0.3%)	0.4%
自然発症	4 (1.3%)	1.7%			9 (3.0%)	3.5%			1 (0.3%)	0.4%
処置によるもの	0				0				0	
外傷性	0	0.0%			2 (0.7%)	1.0%			2 (0.7%)	0.8%
TIMI の定義による Major+Minor bleeding	9 (3.0%)	3.8%			16 (5.4%)	7.2%	5.37 (1.57, 18.43)	0.0075	3 (1.0%)	1.2%
自然発症	8 (2.7%)	3.3%			13 (4.3%)	5.8%			1 (0.3%)	0.4%
処置によるもの	1 (0.3%)	0.5%			1 (0.3%)	0.5%			0	0.0%
外傷性	0	0.0%			2 (0.7%)	1.0%			2 (0.7%)	0.8%
PLATO 試験の定義による Major bleeding	9 (3.0%)	3.8%			17 (5.7%)	7.6%	5.72 (1.68, 19.52)	0.0053	3 (1.0%)	1.2%
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	
その他	4 (1.3%)	1.7%			6 (2.0%)	3.2%			0	0.0%
自然発症	8 (2.7%)	3.3%			14 (4.7%)	6.2%	14.2 (1.87, 108.1)	0.0103	1 (0.3%)	0.4%
処置によるもの	1 (0.3%)	0.5%			1 (0.3%)	0.5%			0	0.0%
外傷性	0	0.0%			2 (0.7%)	1.0%			2 (0.7%)	0.8%

PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.2.2.1、表 11.3.2.2.2 から引用
CI：信頼区間
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。
Kaplan-Meier（KM）の割合は 36 カ月目に算出した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　ハザード比（HR）及び p 値は、投与群を唯一の説明変数とする 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。

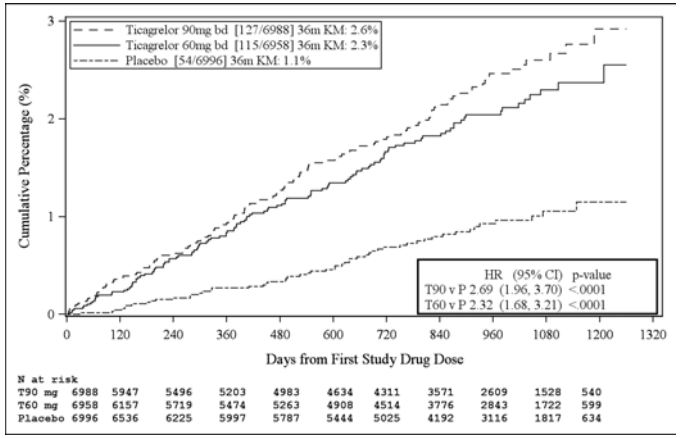
TIMI の定義による Major bleeding

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 プロットを図30に示した。

36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による TIMI の定義による Major bleeding の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 2.6%、チカグレロル 60 mg 群で 2.3%、プラセボ群で 1.1%であり、ハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 2.69（95%信頼区間 1.96～3.70、p<0.0001）、チカグレロル 60 mg 群で 2.32（95%信頼区間 1.68～3.21、p<0.0001）であった（表 111）。

日本人集団では、36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による TIMI の定義による Major bleeding の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 1.7%、チカグレロル 60 mg 群で 4.5%、プラセボ群で 1.2%であった（表 112）。

全安全性解析対象集団



日本人安全性解析対象集団

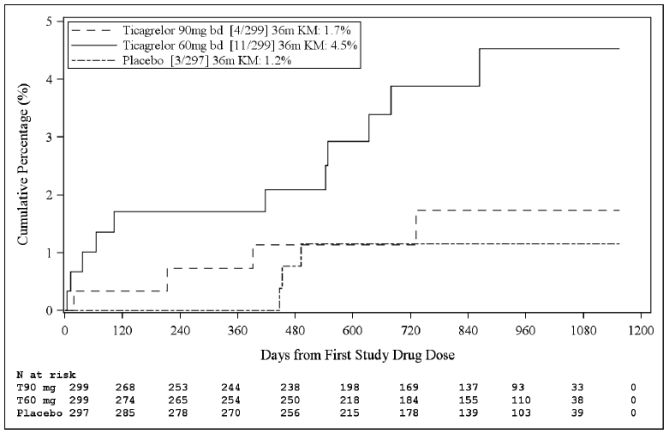


図 30　　TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　図 11.3.2.1 及び日本人集団解析報告書　図 11.3.2.1 から引用
bd：1 日 2 回、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

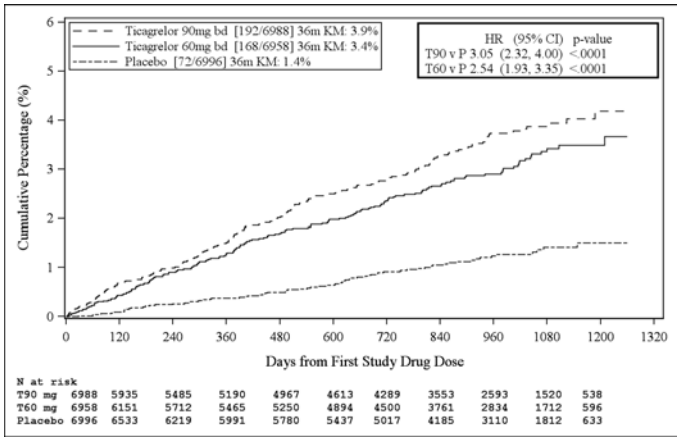
TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding

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 プロットを図 31に示した。

36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 3.9%、チカグレロル 60 mg 群で 3.4%、プラセボ群で 1.4%であり、ハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 3.05（95%信頼区間 2.32～4.00、p<0.0001）、チカグレロル 60 mg 群で 2.54（95%信頼区間 1.93～3.35、p<0.0001）であった（表 111）。

日本人集団では、36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 3.8%、チカグレロル 60 mg 群で 7.2%、プラセボ群で 1.2%であった（表 112）。

全安全性解析対象集団



日本人安全性解析対象集団

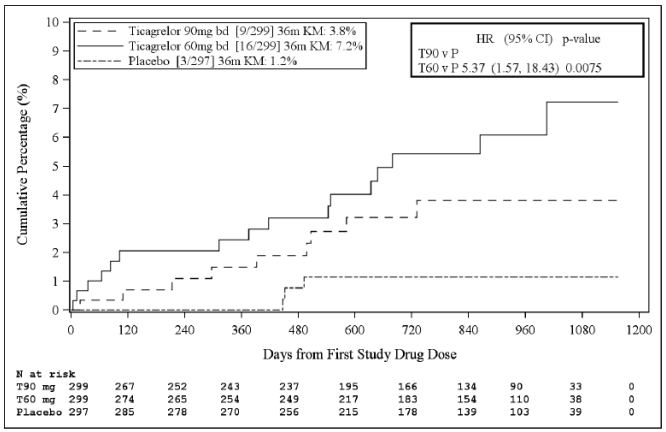


図 31　TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　図 11.3.2.2 及び日本人集団解析報告書　図 11.3.2.2 から引用
bd：1 日 2 回、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

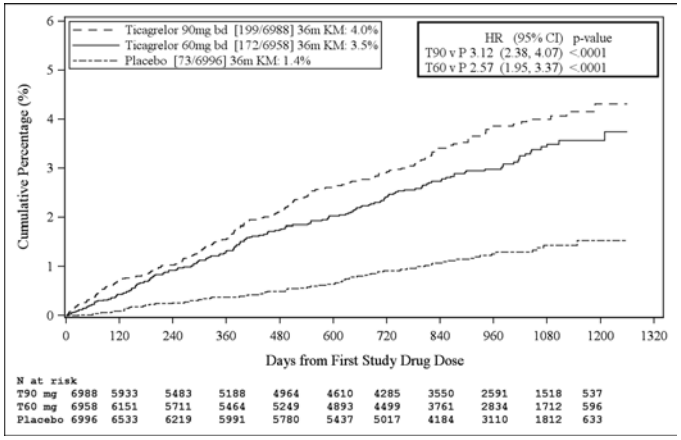
PLATO 試験の定義による Major bleeding

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 プロットを図 32に示した。

36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 4.0%、チカグレロル 60 mg 群で 3.5%、プラセボ群で 1.4%であり、ハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 3.12（95%信頼区間 2.38～4.07、p<0.0001）、チカグレロル 60 mg 群で 2.57（95%信頼区間 1.95～3.37、p<0.0001）であった（表 111）。

日本人集団では、36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 3.8%、チカグレロル 60 mg 群で 7.6%、プラセボ群で 1.2%であった（表 112）。

全安全性解析対象集団



日本人安全性解析対象集団

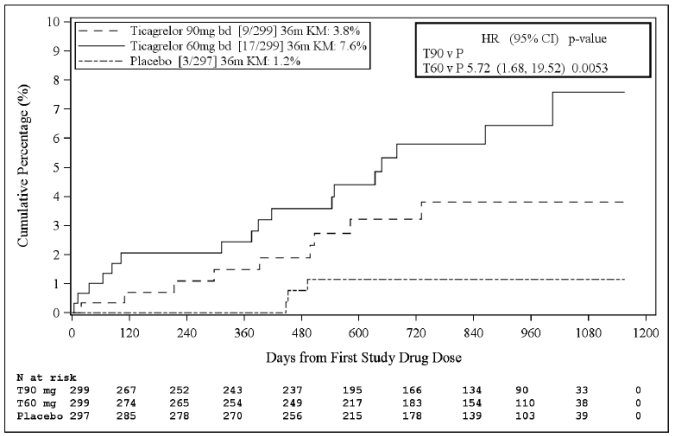


図 32　PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　図 11.3.2.3 及び日本人集団解析報告書　図 11.3.2.3 から引用
bd：1 日 2 回、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

頭蓋内出血

頭蓋内出血は、TIMI の定義による Major bleeding 及び PLATO 試験の定義による Major bleeding のいずれにも含まれる。全安全性解析対象集団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をそれぞれ表 113及び表 114に示した。

頭蓋内出血の発現率は低く、チカグレロル 90 mg 群で 0.4%、チカグレロル 60 mg 群で 0.4%、プラセボ群で 0.3%であった。

日本人集団では、頭蓋内出血の発現例はチカグレロル 90 mg 群で 1 例、チカグレロル 60 mg 群で 2 例、プラセボ群で 3 例であった。

なお、頭蓋内出血を発現した個別症例の詳細は PEGASUS 試験の治験総括報告書　11.4.2 項に示した。

表 113　頭蓋内出血の発現状況（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	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
頭蓋内出血発現例数	29 (0.4%)	0.21	28 (0.4%)	0.19	23 (0.3%)	0.14
致死的	3 (0.0%)	0.02	6 (0.1%)	0.04	5 (0.1%)	0.03
外傷性／処置に関するもの	18 (0.3%)	0.13	15 (0.2%)	0.10	10 (0.1%)	0.06
致死的	1 (0.0%)	0.01	1 (0.0%)	0.01	1 (0.0%)	0.01
硬膜下	10 (0.1%)	0.07	9 (0.1%)	0.06	4 (0.1%)	0.03
くも膜下	7 (0.1%)	0.05	5 (0.1%)	0.03	3 (0.0%)	0.02
実質内又はその他	1 (0.0%)	0.01	1 (0.0%)	0.01	3 (0.0%)	0.02
出血性変化を伴う虚血性脳卒中	0	0.00	0	0.00	0	0.00
脳室内	0	0.00	0	0.00	0	0.00
硬膜外	0	0.00	0	0.00	0	0.00
自然発症	11 (0.2%)	0.08	13 (0.2%)	0.09	13 (0.2%)	0.08
致死的	2 (0.0%)	0.01	5 (0.1%)	0.03	4 (0.1%)	0.03
硬膜下	3 (0.0%)	0.02	3 (0.0%)	0.02	0	0.00
くも膜下	1 (0.0%)	0.01	1 (0.0%)	0.01	1 (0.0%)	0.01
実質内又はその他	7 (0.1%)	0.05	8 (0.1%)	0.05	11 (0.2%)	0.07
出血性変化を伴う虚血性脳卒中	1 (0.0%)	0.01	4 (0.1%)	0.03	4 (0.1%)	0.03
脳室内	0	0.00	1 (0.0%)	0.01	1 (0.0%)	0.01
硬膜外	0	0.00	0	0.00	0	0.00

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.7.4 から引用
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。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

表 114　頭蓋内出血の発現状況（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	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）	発現例数（%）	発現例数（100 患者・年）
頭蓋内出血発現例数	1 (0.3%)	0.17	2 (0.7%)	0.32	3 (1.0%)	0.48
致死的	0	0.00	0	0.00	0	0.00
外傷性／処置に関するもの	0	0.00	2 (0.7%)	0.32	2 (0.7%)	0.32
致死的	0	0.00	0	0.00	0	0.00
硬膜下	0	0.00	2 (0.7%)	0.32	1 (0.3%)	0.16
くも膜下	0	0.00	0	0.00	0	0.00
実質内又はその他	0	0.00	0	0.00	1 (0.3%)	0.16
出血性変化を伴う虚血性脳卒中	0	0.00	0	0.00	0	0.00
脳室内	0	0.00	0	0.00	0	0.00
硬膜外	0	0.00	0	0.00	0	0.00
自然発症	1 (0.3%)	0.17	0	0.00	1 (0.3%)	0.16
致死的	0	0.00	0	0.00	0	0.00
硬膜下	0	0.00	0	0.00	0	0.00
くも膜下	0	0.00	0	0.00	0	0.00
実質内又はその他	1 (0.3%)	0.17	0	0.00	1 (0.3%)	0.16
出血性変化を伴う虚血性脳卒中	0	0.00	0	0.00	0	0.00
脳室内	0	0.00	0	0.00	0	0.00
硬膜外	0	0.00	0	0.00	0	0.00

PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.2.7.4 から引用
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。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

致死的な出血イベント

致死的な出血は、出血が 7 日以内に直接死に結びついた事象と定義した。致死的な出血の発現率を出血部位別及び中央判定に基づく臨床状況別（自然発症のもの、処置に関連するもの、外傷性のもの）に表 115に示した。

致死的な出血はほとんどみられなかった（チカグレロル 90 mg 群 0.1%、チカグレロル 60 mg 群 0.2%、プラセボ群 0.2%）。致死的な出血の部位別及び臨床状況別の発現状況に投与群間で大きな違いはなかった。致死的な出血で最も発現率が高かった部位は頭蓋内であった。

日本人集団では、致死的な出血は認められなかった。

なお、致死的な出血イベントを発現した個別症例の詳細は PEGASUS 試験の治験総括報告書 11.4.1 項に示した。

表 115　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		
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）	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）
全ての致死的出血 [b]	6 (0.1%)	11 (0.2%)	12 (0.2%)	0	0	0
胃腸	1 (0.0%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)	0	0	0
頭蓋内	2 (0.0%)	6 (0.1%)	5 (0.1%)	0	0	0
心膜	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
呼吸器系	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
後腹膜	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
皮膚	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
その他	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0
吐血	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
多発外傷（脾臓破裂及び左大腿のほぼ全体の切断）	0	1 (0.0%)	0	0	0	0
硬膜下	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
腹部	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
自然発症性出血	4 (0.1%)	8 (0.1%)	9 (0.1%)	0	0	0
胃腸	1 (0.0%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)	0	0	0
頭蓋内	1 (0.0%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0	0
心膜	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
呼吸器系	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
その他	1 (0.0%)	0	1 (0.0%)	0	0	0
吐血	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
硬膜下	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
処置に関連する出血	0	0	2 (0.0%)	0	0	0
後腹膜	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
その他	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
腹部	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
外傷性出血	2 (0.0%)	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0

表 115　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	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
出血部位 [a]	（6988 例）	（6958 例）	（6996 例）	（299 例）	（299 例）	（297 例）
頭蓋内	1 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0
皮膚	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
その他	0	1 (0.0%)	0	0	0	0
多発外傷（脾臓破裂及び左大腿のほぼ全体の切断）	0	1 (0.0%)	0	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.7.2 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.2.7.2 から引用
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　治験責任医師により出血用の症例報告書に記録された部位
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

出血関連の有害事象

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出血関連の有害事象で、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 群で発現率>0.1%）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 群で発現率>0.1%）にそれぞれ表 116及び表 117に示した。

最も多く認められた出血関連の有害事象の器官別大分類は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、胃腸障害であり、これらの事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群（4.9%～11.0%）及びチカグレロル 60 mg 群（4.4%～9.6%）においてプラセボ群（1.5%～3.6%）に比べ高かった。

最も多く認められた出血関連の有害事象の基本語は鼻出血、内出血発生の増加傾向、挫傷、特発性血腫、外傷性血腫であり、これらの事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群（2.7%～7.3%）及びチカグレロル 60 mg 群（2.2%～6.0%）においてプラセボ群（0.6%～2.2%）に比べ高かった。

日本人集団では、最も多く認められた出血関連の有害事象の器官別大分類は傷害、中毒及び処置合併症、血液およびリンパ系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害であった。最も多く認められた出血関連の有害事象の基本語は挫傷、内出血発生の増加傾向、鼻出血であった。

表 116　治療期間中の出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率 >0.1%）の器官別大分類別の要約（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 器官別大分類	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)
出血関連の有害事象の発現例数 [a]	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%)
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%)
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%)
胃腸障害	342 (4.9%)	305 (4.4%)	150 (2.1%)	27 (9.0%)	25 (8.4%)	8 (2.7%)
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%)
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%)
眼障害	70 (1.0%)	68 (1.0%)	33 (0.5%)	9 (3.0%)	15 (5.0%)	3 (1.0%)
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）	41 (0.6%)	31 (0.4%)	22 (0.3%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	0
生殖系および乳房障害	30 (0.4%)	25 (0.4%)	20 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
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	2 (0.7%)	0
血管障害	16 (0.2%)	12 (0.2%)	2 (0.0%)	0	1 (0.3%)	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	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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.10 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.2.6.10 から引用
MedDRA version 17.0
有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
患者が複数の出血関連の有害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。
本表には初回投与日以降投与終了日から 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症例報告書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。

表 117　治療期間中の出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率 >0.1%）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)
出血関連の有害事象の発現例数 [a]	2256 (32.3%)	2028 (29.1%)	807 (11.5%)	153 (51.2%)	166 (55.5%)	51 (17.2%)
鼻出血	510 (7.3%)	419 (6.0%)	156 (2.2%)	37 (12.4%)	31 (10.4%)	11 (3.7%)
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%)
挫傷	372 (5.3%)	344 (4.9%)	105 (1.5%)	46 (15.4%)	41 (13.7%)	8 (2.7%)
特発性血腫	267 (3.8%)	216 (3.1%)	41 (0.6%)	5 (1.7%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)
外傷性血腫	188 (2.7%)	155 (2.2%)	43 (0.6%)	5 (1.7%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)
斑状出血	146 (2.1%)	106 (1.5%)	17 (0.2%)	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0
血尿	92 (1.3%)	115 (1.7%)	61 (0.9%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)
歯肉出血	66 (0.9%)	44 (0.6%)	17 (0.2%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
出血性素因	60 (0.9%)	53 (0.8%)	7 (0.1%)	0	0	0
外傷性出血	50 (0.7%)	48 (0.7%)	12 (0.2%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)
結膜出血	45 (0.6%)	47 (0.7%)	20 (0.3%)	4 (1.3%)	10 (3.3%)	1 (0.3%)
直腸出血	40 (0.6%)	39 (0.6%)	22 (0.3%)	0	1 (0.3%)	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%)
処置後出血	30 (0.4%)	20 (0.3%)	15 (0.2%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0
皮膚出血	30 (0.4%)	27 (0.4%)	5 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
裂傷	29 (0.4%)	34 (0.5%)	21 (0.3%)	1 (0.3%)	12 (4.0%)	3 (1.0%)
胃腸出血	25 (0.4%)	28 (0.4%)	6 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
創傷出血	24 (0.3%)	18 (0.3%)	5 (0.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
喀血	23 (0.3%)	37 (0.5%)	21 (0.3%)	4 (1.3%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)
出血性胃潰瘍	17 (0.2%)	14 (0.2%)	6 (0.1%)	0	0	0
外傷性頭蓋内出血	16 (0.2%)	14 (0.2%)	9 (0.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)
外傷性血尿	15 (0.2%)	3 (0.0%)	6 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
顔面損傷	13 (0.2%)	5 (0.1%)	2 (0.0%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)

表 117　治療期間中の出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率 >0.1%）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		
	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
MedDRA 基本語	（6988 例）	（6958 例）	（6996 例）	（299 例）	（299 例）	（297 例）
網膜出血	13 (0.2%)	7 (0.1%)	5 (0.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
擦過傷	12 (0.2%)	6 (0.1%)	6 (0.1%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)
胃潰瘍	12 (0.2%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
腎結石症	11 (0.2%)	2 (0.0%)	2 (0.0%)	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
四肢損傷	10 (0.1%)	5 (0.1%)	7 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
出血性十二指腸潰瘍	9 (0.1%)	6 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0
メレナ	9 (0.1%)	19 (0.3%)	5 (0.1%)	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)
耳出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	1 (0.0%)	1 (0.3%)	0	0
点状出血	8 (0.1%)	14 (0.2%)	5 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0
処置による出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	9 (0.1%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
処置後血腫	7 (0.1%)	10 (0.1%)	10 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
紫斑	7 (0.1%)	6 (0.1%)	1 (0.0%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	0
腟出血	7 (0.1%)	7 (0.1%)	5 (0.1%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.15 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.2.6.15 から引用
MedDRA version 17.0
有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
患者が複数の出血関連の有害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。
本表には初回投与日以降投与終了日から 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症例報告書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。

出血による投与中止

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験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象で、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 群で発現率>0.1%）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 群で発現率>0.1%）にそれぞれ表 118及び表 119に示す。

最も多く認められた治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象の器官別大分類は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、傷害、中毒および処置合併症であり、これらの事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群（1.0%～2.2%）及びチカグレロル 60 mg 群（0.7%～1.5%）においてプラセボ群（0.1%～0.4%）に比べ高かった。

最も多く認められた治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象の基本語は内出血発生の増加傾向、鼻出血、特発性血腫であり、これらの事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群（0.8%～1.2%）及びチカグレロル 60 mg 群（0.6%～0.8%）においてプラセボ群（0.2%以下）に比べ高かった。

日本人集団では、最も多く認められた治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象の器官別大分類は胃腸障害、血液およびリンパ系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象の基本語は内出血発生の増加傾向、出血性腸憩室、鼻出血、外傷性頭蓋内出血であった。

表 118　治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）の器官別大分類別の要約（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 器官別大分類	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関連の有害事象の発現例数 [a]	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
胃腸障害	86 (1.2%)	80 (1.1%)	27 (0.4%)	4 (1.3%)	5 (1.7%)	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%)
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%)
皮膚および皮下組織障害	28 (0.4%)	26 (0.4%)	1 (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
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
神経系障害	8 (0.1%)	5 (0.1%)	12 (0.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.4.7 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.2.4.7 から引用
MedDRA version 17.0
有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
患者が複数の投与中止に至った出血関連の有害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。
本表には初回投与日以降投与終了日から 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症例報告書に記録し、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。

表 119　治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象で発現率が高かったもの（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）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）

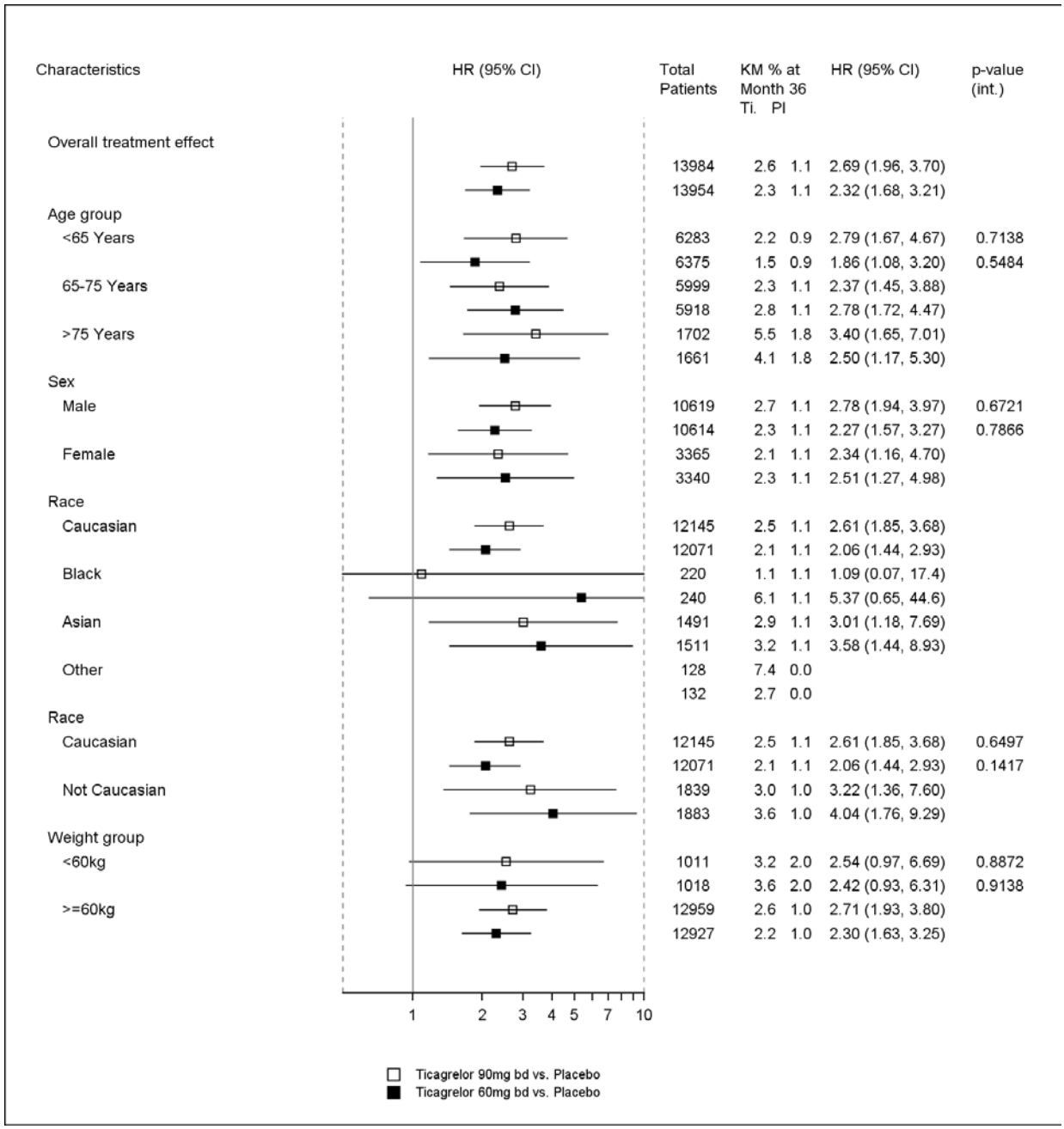
	全安全性解析対象集団			日本人安全性解析対象集団		
MedDRA 基本語	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（6988 例）	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（6958 例）	プラセボ（6996 例）	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回（299 例）	チカグレロル 60 mg 1 日 2 回（299 例）	プラセボ（297 例）
治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象の発現例数 [a]	454 (6.5%)	355 (5.1%)	88 (1.3%)	10 (3.3%)	16 (5.4%)	4 (1.3%)
内出血発生の増加傾向	87 (1.2%)	59 (0.8%)	5 (0.1%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	0
鼻出血	67 (1.0%)	47 (0.7%)	12 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
特発性血腫	57 (0.8%)	41 (0.6%)	3 (0.0%)	0	0	0
挫傷	19 (0.3%)	17 (0.2%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0
斑状出血	17 (0.2%)	16 (0.2%)	0	0	0	0
血尿	14 (0.2%)	14 (0.2%)	3 (0.0%)	0	0	0
外傷性血腫	13 (0.2%)	9 (0.1%)	0	0	0	0
外傷性頭蓋内出血	12 (0.2%)	13 (0.2%)	6 (0.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)
出血性胃潰瘍	9 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0	0	0
直腸出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	3 (0.0%)	0	0	0
胃腸出血	7 (0.1%)	16 (0.2%)	5 (0.1%)	0	0	0
歯肉出血	7 (0.1%)	5 (0.1%)	3 (0.0%)	0	0	0
外傷性出血	7 (0.1%)	5 (0.1%)	1 (0.0%)	0	0	0

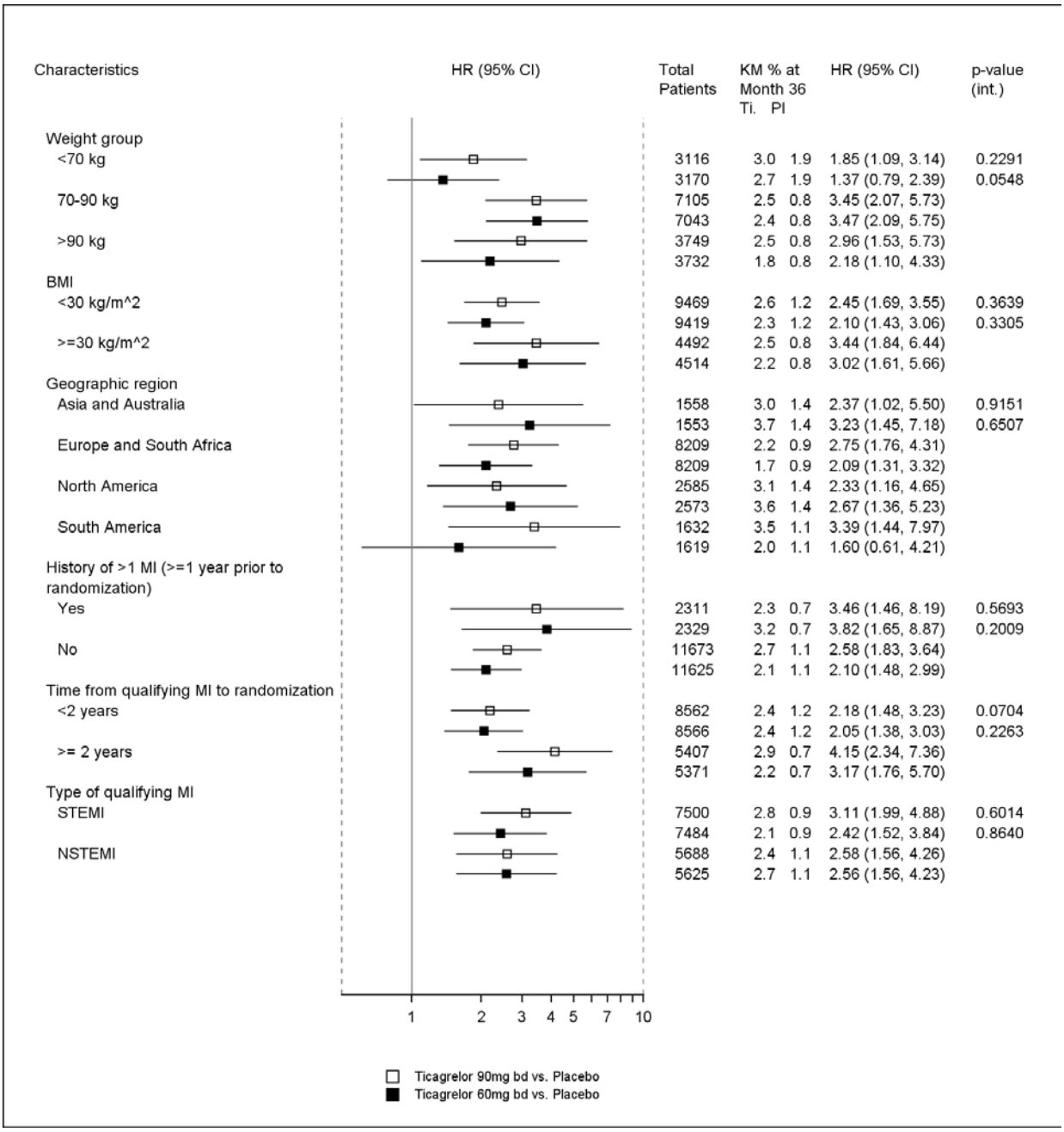
PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.4.8 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.2.4.8 から引用
MedDRA version 17.0
有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
患者が複数の投与中止に至った出血関連の有害事象を発現した場合、該当する器官別大分類及び基本語で 1 回集計した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　治験責任医師が出血用の症例報告書に記録し、治験薬に対する処置（中止）を行った出血の有害事象。中央判定を受けていない Minimal 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。

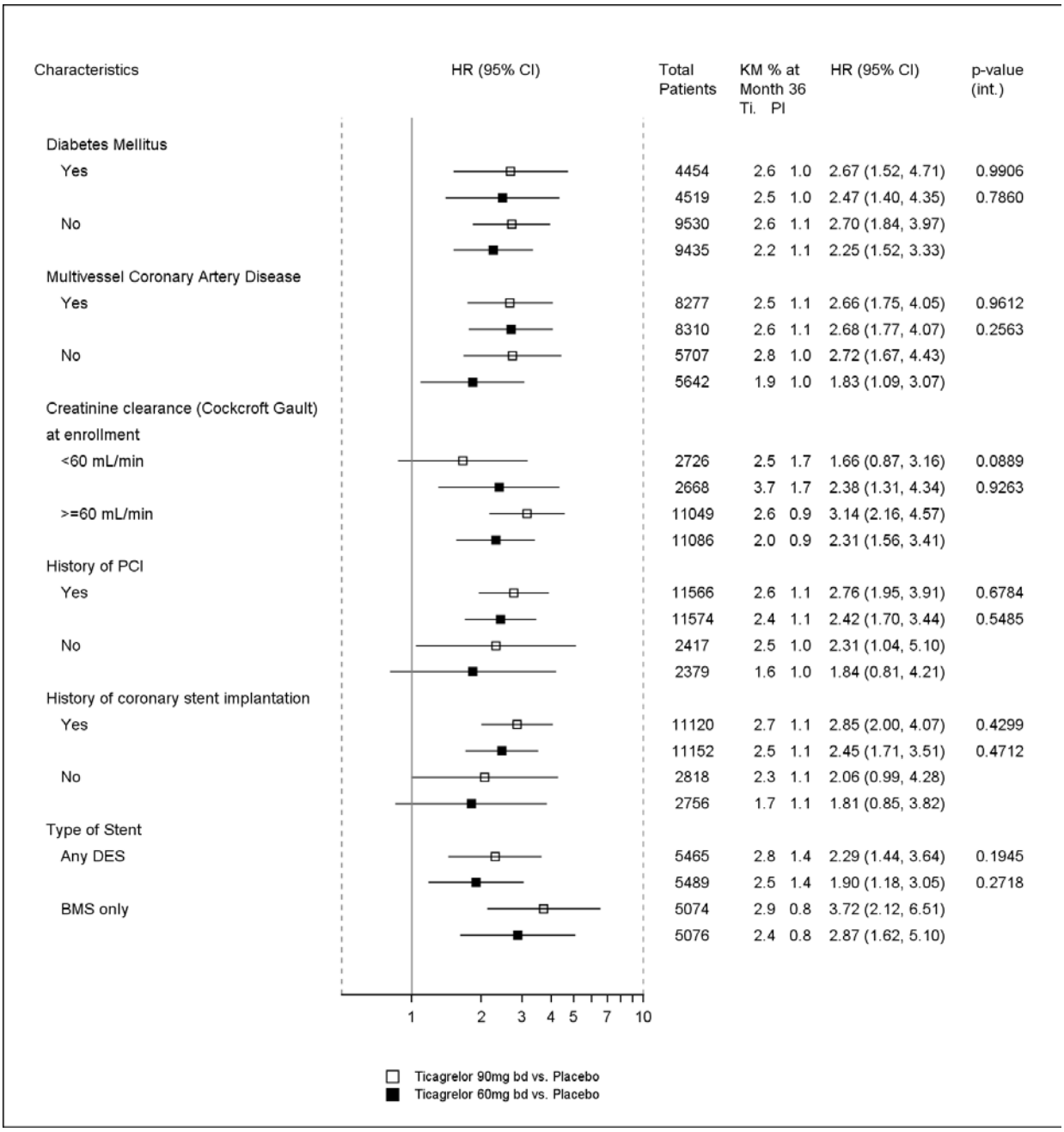
探索的な出血のサブグループ解析

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図 33に示した。

TIMI の定義による Major bleeding の発現状況は、チカグレロル 90 mg 及びチカグレロル 60 mg のいずれについても、すべてのサブグループで一貫していた。特に、高齢者における TIMI の定義による Major bleeding のリスクの上昇は認められなかった。


Characteristics
HR (95% CI)
Total Patients
KM % at Month 36 Ti. PI
HR (95% CI)
p-value (int.)
Overall treatment effect
13984 2.6 1.1 2.69 (1.96, 3.70)
13954 2.3 1.1 2.32 (1.68, 3.21)
Age group
<65 Years
6283 2.2 0.9 2.79 (1.67, 4.67) 0.7138
6375 1.5 0.9 1.86 (1.08, 3.20) 0.5484
65-75 Years
5999 2.3 1.1 2.37 (1.45, 3.88)
5918 2.8 1.1 2.78 (1.72, 4.47)
>75 Years
1702 5.5 1.8 3.40 (1.65, 7.01)
1661 4.1 1.8 2.50 (1.17, 5.30)
Sex
Male
10619 2.7 1.1 2.78 (1.94, 3.97) 0.6721
10614 2.3 1.1 2.27 (1.57, 3.27) 0.7866
Female
3365 2.1 1.1 2.34 (1.16, 4.70)
3340 2.3 1.1 2.51 (1.27, 4.98)
Race
Caucasian
12145 2.5 1.1 2.61 (1.85, 3.68)
12071 2.1 1.1 2.06 (1.44, 2.93)
Black
220 1.1 1.1 1.09 (0.07, 17.4)
240 6.1 1.1 5.37 (0.65, 44.6)
Asian
1491 2.9 1.1 3.01 (1.18, 7.69)
1511 3.2 1.1 3.58 (1.44, 8.93)
Other
128 7.4 0.0
132 2.7 0.0
Race
Caucasian
12145 2.5 1.1 2.61 (1.85, 3.68) 0.6497
12071 2.1 1.1 2.06 (1.44, 2.93) 0.1417
Not Caucasian
1839 3.0 1.0 3.22 (1.36, 7.60)
1883 3.6 1.0 4.04 (1.76, 9.29)
Weight group
<60kg
1011 3.2 2.0 2.54 (0.97, 6.69) 0.8872
1018 3.6 2.0 2.42 (0.93, 6.31) 0.9138
>=60kg
12959 2.6 1.0 2.71 (1.93, 3.80)
12927 2.2 1.0 2.30 (1.63, 3.25)
1
2
3
4
5
7
10
Ticagrelor 90mg bd vs. Placebo
Ticagrelor 60mg bd vs. Placebo


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


Characteristics
HR (95% CI)
Total Patients
KM % at Month 36 Ti. PI
HR (95% CI)
p-value (int.)
Diabetes Mellitus
Yes
4454 2.6 1.0 2.67 (1.52, 4.71) 0.9906
4519 2.5 1.0 2.47 (1.40, 4.35) 0.7860
No
9530 2.6 1.1 2.70 (1.84, 3.97)
9435 2.2 1.1 2.25 (1.52, 3.33)
Multivessel Coronary Artery Disease
Yes
8277 2.5 1.1 2.66 (1.75, 4.05) 0.9612
8310 2.6 1.1 2.68 (1.77, 4.07) 0.2563
No
5707 2.8 1.0 2.72 (1.67, 4.43)
5642 1.9 1.0 1.83 (1.09, 3.07)
Creatinine clearance (Cockcroft Gault) at enrollment
<60 mL/min
2726 2.5 1.7 1.66 (0.87, 3.16) 0.0889
2668 3.7 1.7 2.38 (1.31, 4.34) 0.9263
>=60 mL/min
11049 2.6 0.9 3.14 (2.16, 4.57)
11086 2.0 0.9 2.31 (1.56, 3.41)
History of PCI
Yes
11566 2.6 1.1 2.76 (1.95, 3.91) 0.6784
11574 2.4 1.1 2.42 (1.70, 3.44) 0.5485
No
2417 2.5 1.0 2.31 (1.04, 5.10)
2379 1.6 1.0 1.84 (0.81, 4.21)
History of coronary stent implantation
Yes
11120 2.7 1.1 2.85 (2.00, 4.07) 0.4299
11152 2.5 1.1 2.45 (1.71, 3.51) 0.4712
No
2818 2.3 1.1 2.06 (0.99, 4.28)
2756 1.7 1.1 1.81 (0.85, 3.82)
Type of Stent
Any DES
5465 2.8 1.4 2.29 (1.44, 3.64) 0.1945
5489 2.5 1.4 1.90 (1.18, 3.05) 0.2718
BMS only
5074 2.9 0.8 3.72 (2.12, 6.51)
5076 2.4 0.8 2.87 (1.62, 5.10)
1
2
3
4
5
7
10
Ticagrelor 90mg bd vs. Placebo
Ticagrelor 60mg bd vs. Placebo

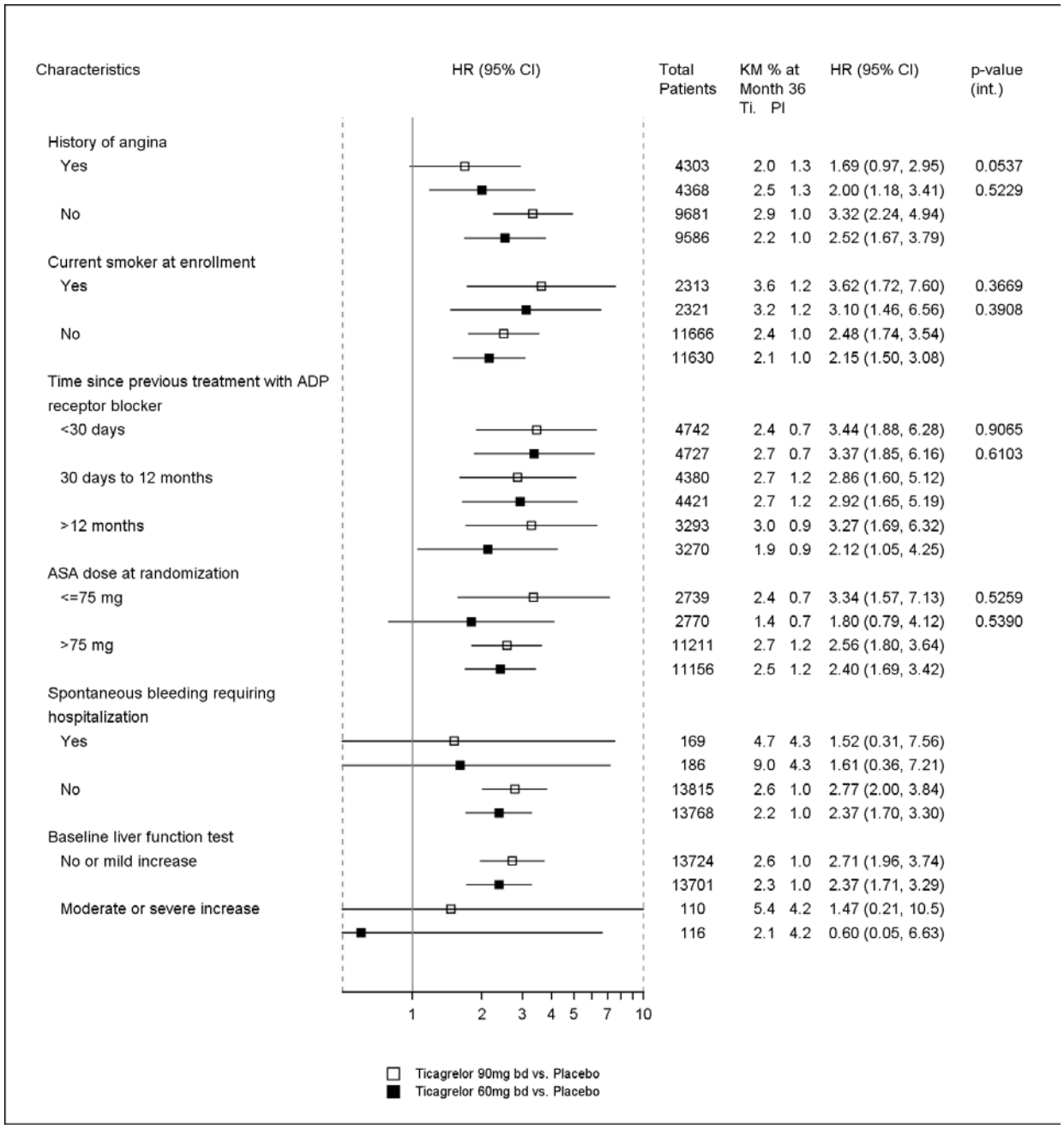


図 33　　TIMI の定義による Major bleeding の発現率のサブグループ解析結果（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　図 11.3.2.6 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

2.7.6.2.3.2.4.3.2 呼吸困難

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 120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ける治療期間中の呼吸困難に関連する有害事象の概要を表 121に示した。

呼吸困難に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 17.2%、チカグレロル 60 mg 群で 14.2%、プラセボ群で 5.5%であった。

呼吸困難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 群で 0.3%、チカグレロル 60 mg 群で 0.3%、プラセボ群で 0.1%であった。

死亡に至った呼吸困難に関連する有害事象はチカグレロル投与群では認められず、プラセボ群で 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った呼吸困難に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 6.2%、チカグレロル 60 mg 群で 4.3%、プラセボ群で 0.7%であった。

ほとんどの呼吸困難に関連する有害事象は軽度又は中等度であった。

日本人集団では、呼吸困難に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 2.7%、チカグレロル 60 mg 群で 4.3%、プラセボ群で 1.0%であった。死亡に至った呼吸困難に関連する有害事象は認められなかった。呼吸困難に関連する重篤な有害事象はチカグレロル 60 mg 群で 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った呼吸困難に関連する有害事象はチカグレロル 90 mg 群で 1 例に認められた。呼吸困難に関連する有害事象はいずれも軽度であった。

表 120　治療期間中の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発現例数 [a, 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	2 (0.7%)	1 (0.3%)
安静時呼吸困難	14 (0.2%)	9 (0.1%)	0	0	0	0
夜間呼吸困難	4 (0.1%)	3 (0.0%)	2 (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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.1.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.1 から引用
MedDRA version 17.0
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
同一患者が複数の呼吸困難カテゴリーで集計されている場合がある。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　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。
b　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）のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

表 121　治療期間中の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		
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）
呼吸困難に関連する有害事象発現例数 [a, b]	1204 (17.2%)	986 (14.2%)	382 (5.5%)	8 (2.7%)	13 (4.3%)	3 (1.0%)
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
重度	77 (1.1%)	41 (0.6%)	13 (0.2%)	0	0	0
重篤な有害事象	22 (0.3%)	22 (0.3%)	8 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
死亡に至った有害事象	0	0	1 (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	1 (0.3%)	0
治験薬の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
治験薬の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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.1.8.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.8.1 から引用
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　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。
b　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）のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

呼吸困難に関連する有害事象の持続時間

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 122に示した。

呼吸困難に関連する有害事象を発現したほとんどの被験者では、発現事象数は 1 件であった。

回復した呼吸困難に関連する有害事象の持続時間の中央値は、チカグレロル 90 mg 群で 22.0 日、チカグレロル 60 mg 群で 31.0 日、プラセボ群で 49.0 日であった。

呼吸困難に関連する有害事象によりチカグレロルの投与を中止した患者のほとんど（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%）が投与開始から 7 日以内に中止していた（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.1.9.3 参照）。

日本人集団では、呼吸困難に関連する有害事象を発現したほとんどの被験者で発現件数は 1 件であった。回復した呼吸困難に関連する有害事象の持続時間の中央値はチカグレロル 90 mg 群で 8.5 日、チカグレロル 60 mg 群で 35.0 日、プラセボ群で 82.0 日であった。

表 122　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		208 (3.0%)	204 (2.9%)	128 (1.8%)	0	3 (1.0%)	0
患者一人当たりの発現事象数	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
	3	33 (0.5%)	26 (0.4%)	4 (0.1%)	0	0	0
	>3	6 (0.1%)	4 (0.1%)	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 [a] 又は死	例数	209	204	129	0	3	0
亡までの日数	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 四分位点	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 四分位点	217.0	244.0	316.0	82.0	347.0	478.0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.1.12 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.12 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）のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　最終来院日、又は CSED（common study end date：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 件以上に達する日）以降に来院記録がない患者の有効性については CSED

呼吸困難に関連する有害事象の発現時期

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 123に、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の Kaplan-Meier プロットを図 34に示した。

36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による呼吸困難に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 19.0%、チカグレロル 60 mg 群で 15.9%、プラセボ群で 6.4%であり、ハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 3.55（95%信頼区間 3.17～3.99）、チカグレロル 60 mg 群で 2.82（95%信頼区間 2.50～3.17）であった。

呼吸困難に関連する有害事象が発現するまでの期間の中央値はチカグレロル 90 mg 群で 11.0 日、チカグレロル 60 mg 群で 29.0 日、プラセボ群で 240.0 日であった。

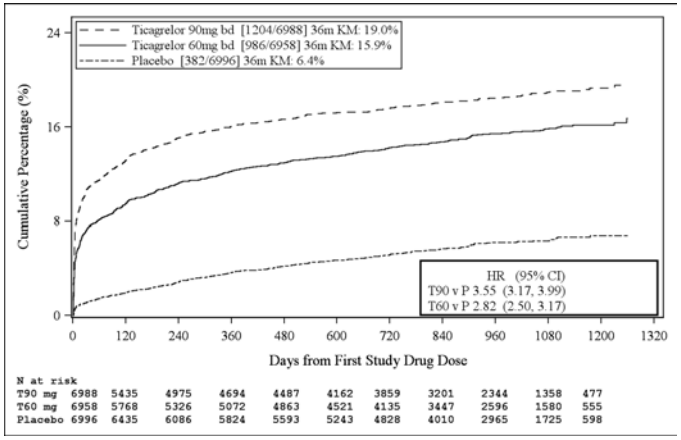
日本人集団では、呼吸困難に関連する有害事象が発現するまでの期間の中央値はチカグレロル 90 mg 群で 20.0 日、チカグレロル 60 mg 群で 51.0 日、プラセボ群で 191.0 日であった。

表 123　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
平均値	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
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
31～90 日	119 (9.9%)	97 (9.8%)	44 (11.5%)	1 (12.5%)	5 (38.5%)	0
91～180 日	110 (9.1%)	106 (10.8%)	38 (9.9%)	1 (12.5%)	0	0
181 日以降	238 (19.8%)	285 (28.9%)	224 (58.6%)	1 (12.5%)	2 (15.4%)	2 (66.7%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.1.9.1 及び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）のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　イベント発現例の割合

全安全性解析対象集団



日本人安全性解析対象集団

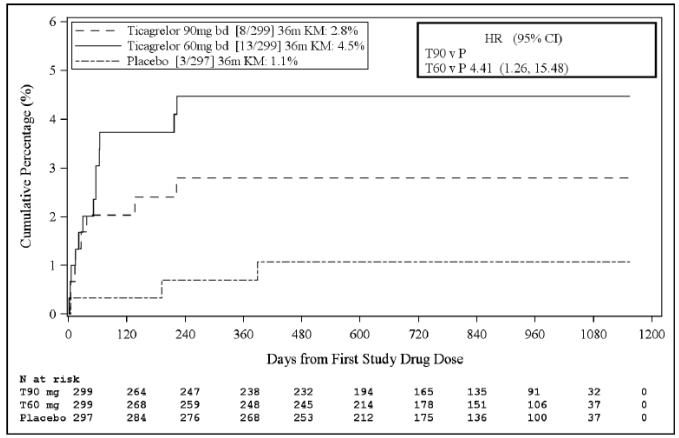


図 34　　呼吸困難に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　図 11.3.8.1.1 及び日本人集団解析報告書　図 11.3.8.1.1 から引用
bd：1 日 2 回、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

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における呼吸困難

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 124及び表 125に示した。

呼吸困難に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った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のある被験者と既往歴のない被験者で同程度であった。

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のない被験者に比べ既往歴のある被験者で高かった。

喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴のある被験者と既往歴のない被験者のいずれにおいても、ほとんどの呼吸困難に関連する有害事象は軽度又は中等度であった。

日本人集団では、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のある被験者の方が既往歴のない被験者に比べて高かった。

表 124　喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別にみ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発現例数 [a, 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	1 (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%)
治験薬の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%)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	7 (0.1%)	7 (0.1%)	2 (0.0%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.1.17.1 から引用
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　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。
b　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）のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

表 125　喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴の有無別にみ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		
有害事象のカテゴリー	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発現例数 [a, b]	7 (2.5%)	12 (4.3%)	2 (0.7%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.5%)
重症度						
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
重度	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0

PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.1.17.1 から引用
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　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。
b　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）のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

2.7.6.2.3.2.4.3.3 徐脈性不整脈

徐脈性不整脈に関連する有害事象

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徐脈性不整脈に関連する有害事象（基本語別）を表 126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ける治療期間中の徐脈性不整脈に関連する有害事象の概要を表 127に、徐脈性不整脈に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロットを図 35に示した。

徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 1.5%、チカグレロル 60 mg 群 1.7%、プラセボ群 1.5%）。

最も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、第一度房室ブロックであり、これらの事象の発現率は投与群間で同程度であった。

36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 2.0%、チカグレロル 60 mg 群で 2.3%、プラセボ群で 2.0%であり、ハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 1.14（95%信頼区間 0.87～1.49）、チカグレロル 60 mg 群で 1.25（95%信頼区間 0.96～1.63）であった。

死亡に至った徐脈性不整脈に関連する有害事象は認められなかった。

徐脈性不整脈に関連する重篤な有害事象発現例数は投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 31 例、チカグレロル 60 mg 群 33 例、プラセボ群 29 例）。

治験薬の投与中止に至った徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現例数は投与群間で同程度であった（チカグレロル 90 mg 群 3 例、チカグレロル 60 mg 群 4 例、プラセボ群 2 例）。

ほとんどの徐脈性不整脈に関連する有害事象は軽度又は中等度であった。

日本人集団では、徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 0.7%、チカグレロル 60 mg 群で 1.3%、プラセボ群で 1.0%であった。徐脈性不整脈に関連する重篤な有害事象はプラセボ群で 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った徐脈性不整脈に関連する有害事象はチカグレロル 60 mg 群で 1 例に認められた。徐脈性不整脈に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

表 126　治療期間中の徐脈性不整脈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）
徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現例数 [a, b]	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	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
第一度房室ブロック	10 (0.1%)	8 (0.1%)	7 (0.1%)	0	0	0
第二度房室ブロック	8 (0.1%)	8 (0.1%)	8 (0.1%)	0	0	0
左脚ブロック	8 (0.1%)	9 (0.1%)	8 (0.1%)	0	0	0
洞不全症候群	7 (0.1%)	6 (0.1%)	7 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
右脚ブロック	6 (0.1%)	7 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0	0
徐脈性不整脈	3 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0	0
洞房ブロック	3 (0.0%)	0	0	0	0	0
洞性不整脈	3 (0.0%)	0	1 (0.0%)	0	0	0
房室ブロック	1 (0.0%)	4 (0.1%)	3 (0.0%)	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.0%)	7 (0.1%)	10 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
二束ブロック	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0	0
心電図 PR 延長	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
洞停止	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0	0
三束ブロック	1 (0.0%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
アダムス・ストークス症候群	0	1 (0.0%)	0	0	0	0
伝導障害	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
心電図 PR 短縮	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
心電図 QRS 群延長	0	1 (0.0%)	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	1 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0
心拍数減少	0	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0

表 126　治療期間中の徐脈性不整脈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）
結節性不整脈	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
結節性調律	0	0	1 (0.0%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.3.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.3.1 から引用
MedDRA version 17.0
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。
b　PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.13 に定義する基本語のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

表 127　治療期間中の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発現例数 [a, 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	1 (0.3%)
重度	16 (0.2%)	15 (0.2%)	8 (0.1%)	0	0	0
重篤な有害事象	31 (0.4%)	33 (0.5%)	29 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	31 (0.4%)	33 (0.5%)	29 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (0.0%)	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0	1 (0.3%)	0
治験薬の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

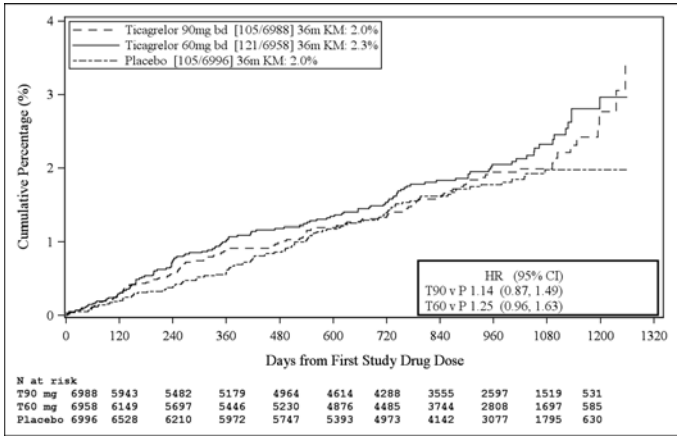
PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.3.8.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.3.8.1 から引用

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。

b　PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.13 に定義する基本語のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

全安全性解析対象集団



日本人安全性解析対象集団

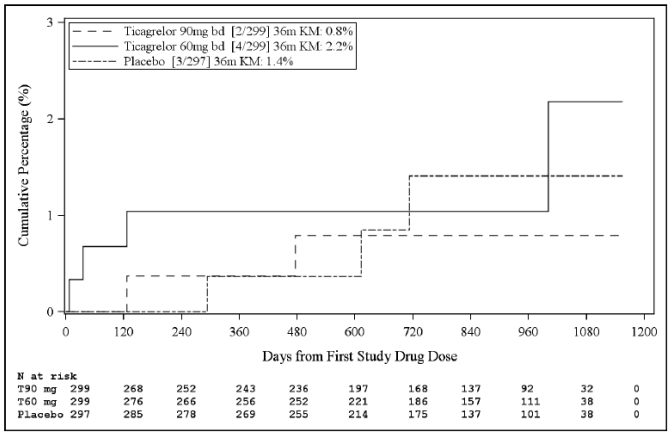


図 35　　徐脈性不整脈に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　図 11.3.8.3.1 及び日本人集団解析報告書　図 11.3.8.3.1 から引用
bd：1 日 2 回、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

徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象

PEGASUS 試験では、試験内で得た心電図の解析を実施する予定はない。心電図は、必要と考えられる場合に臨床参照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。心電図記録を行わずに徐脈性不整脈イベントを記録するため、転帰が徐脈性不整脈となる可能性がある有害事象を評価した。前述した徐脈性有害事象の要約とは異なる、特定の基本語によるカテゴリーを用いて、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ける治療期間中の徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象を表 128に示した。

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 90 mg 群で 8.2%、チカグレロル 60 mg 群で 8.4%、プラセボ群で 7.4%であった。

日本人集団では、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、チカグレロル 90 mg 群で 6.7%、チカグレロル 60 mg 群で 9.0%、プラセボ群で 4.7%であった。

表 128　治療期間中の徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象（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）
徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象発現例数 [a, b]	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	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
失神寸前の状態	17 (0.2%)	25 (0.4%)	25 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
意識消失	9 (0.1%)	10 (0.1%)	3 (0.0%)	0	3 (1.0%)	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.5.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.5.1 から引用
MedDRA version 17.0

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。

b　PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.13 に定義する基本語のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

2.7.6.2.3.2.4.3.4 腎機能

腎臓関連の有害事象

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腎臓関連の有害事象を基本語別に表 129に示した。また、治療期間中の腎臓関連の有害事象の概要を表 130に示した。

腎臓関連の有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 2.4%、チカグレロル 60 mg 群で 2.5%、プラセボ群で 2.3%であった。

36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による腎臓関連の有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 3.3%、チカグレロル 60 mg 群で 3.4%、プラセボ群で 2.9%であり、ハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 1.17（95%信頼区間 0.94～1.46）、チカグレロル 60 mg 群で 1.17（95%信頼区間 0.94～1.45）であった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.6.12 参照）。

最も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、蛋白尿であり、これらの事象の発現率は投与群間で同程度であった。

腎臓関連の重篤な有害事象の発現率は投与群間で同程度であり、チカグレロル 90 mg 群で 0.3%、チカグレロル 60 mg 群で 0.4%、プラセボ群で 0.4%であった。

ほとんどの腎臓関連の有害事象は軽度又は中等度であった。

死亡に至った腎臓関連の有害事象の発現例数はチカグレロル 90 mg 群で 0 例、チカグレロル 60 mg 群で 1 例、プラセボ群で 3 例であった。

治験薬の投与中止に至った腎臓関連の有害事象の発現例数は投与群間で同程度であり、チカグレロル 90 mg 群で 11 例、チカグレロル 60 mg 群で 10 例、プラセボ群で 8 例であった。

日本人集団では、腎臓関連の有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 0.7%、チカグレロル 60 mg 群で 1.3%、プラセボ群で 1.0%であった。死亡に至った腎臓関連の有害事象及び腎臓関連の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った腎臓関連の有害事象はチカグレロル 90 mg 群で 1 例に認められた。腎臓関連の有害事象はいずれも軽度であった。

表 129　治療期間中の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発現例数 [a, b]	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	1 (0.3%)	0
急性腎不全	38 (0.5%)	35 (0.5%)	27 (0.4%)	0	0	0
腎不全	27 (0.4%)	39 (0.6%)	32 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	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
急性腎前性腎不全	2 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0
高窒素血症	2 (0.0%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)	0	0	0
腎炎	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.0%)	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.0%)	0	2 (0.0%)	0	0	1 (0.3%)
尿中蛋白陽性	1 (0.0%)	0	3 (0.0%)	0	0	0
血中クレアチニン異常	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
腎前性腎不全	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0	1 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.6.3.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.3.1 から引用
MedDRA version 17.0
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。
b　PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.13 に定義する基本語のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

表 130　治療期間中の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		
	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
有害事象のカテゴリー	（6988 例）	（6958 例）	（6996 例）	（299 例）	（299 例）	（297 例）
腎臓関連の有害事象発現例数 [a, 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
重度	14 (0.2%)	15 (0.2%)	15 (0.2%)	0	0	0
重篤な有害事象	22 (0.3%)	31 (0.4%)	29 (0.4%)	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	1 (0.0%)	3 (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
治験薬の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
治験薬の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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.6.10.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.10.1 から引用

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。

b　PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.13 に定義する基本語のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

臨床検査値に基づく腎機能

血清クレアチニン値の平均値及びベースラインからの平均変化量を表 131（全安全性解析対象集団）及び表 132（日本人安全性解析対象集団）に示した。

チカグレロル投与群において平均血清クレアチニン値がベースラインからわずかに上昇した。

日本人集団では、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。

表 131 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）		
		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
	治療期間中の最小値	6053	82.8	22.49	6240	82.4	22.44	6543	82.2	22.58
	治療期間中の最大値	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
	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
	治療期間中の最小値	5977	-7.6	12.42	6174	-8.0	12.38	6480	-8.7	11.94
	治療期間中の最大値	5977	11.6	20.25	6174	11.1	19.67	6480	10.7	21.04

PEGASUS 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.6.16.1 から引用

表 132　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）		
		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	87.3	19.49	299	88.8	26.58	296	87.1	19.37
	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
	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
	治療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
	治療期間中の最小値	274	79.5	18.60	287	80.1	24.88	292	78.6	17.94
	治療期間中の最大値	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	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
	治療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
	治療期間中の最小値	274	-7.6	8.70	287	-8.6	9.83	291	-8.5	7.83
	治療期間中の最大値	274	7.3	9.81	287	7.5	15.99	291	6.6	10.78

PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.16.1 から引用

各被験者における血清クレアチニン値及び推定糸球体濾過率（eGFR）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 133に示した。

血清クレアチニン値のベースラインから最大値までの上昇率が 50%又は 100%を超える被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった。

日本人集団では、血清クレアチニン値のベースラインから最大値までの上昇率が 50%又は100%を超える被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった。

表 133　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 MDRD 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		
基準	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）
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
減少	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	1 (0.3%)	0
データ欠損	76 (1.3%)	66 (1.1%)	63 (1.0%)	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%)	45 (16.4%)	61 (21.3%)	66 (22.6%)
eGFR 減少 0～≤30%	4413 (72.9%)	4628 (74.2%)	4847 (74.1%)	226 (82.5%)	219 (76.3%)	220 (75.3%)
eGFR 減少 >30%～≤50%	423 (7.0%)	389 (6.2%)	399 (6.1%)	3 (1.1%)	6 (2.1%)	5 (1.7%)
eGFR 減少 >50%	83 (1.4%)	72 (1.2%)	75 (1.1%)	0	1 (0.3%)	0
データ欠損	76 (1.3%)	66 (1.1%)	63 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.6.18.1、表 11.3.8.6.18.2 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.18.1、表 11.3.8.6.18.2 から引用
初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間の測定値を治療期間中と定義する。
治験薬の初回投与前で初回投与に最も近い結果をベースラインと定義する。
eGFR: 推定糸球体濾過率
MDRD = 30849 x 血清クレアチニン(umol/L)$^{-1.154}$ x 年齢$^{-0.203}$ x [1.212（黒人の場合）] x [0.742（女性の場合）].

経時的な平均 eGFR Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）値（標準偏差）を図 36に示した。また、表 134（全安全性解析対象集団）及び表 135（日本人安全性解析対象集団）に、平均 eGFR MDRD 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。

チカグレロル投与群において平均 eGFR MDRD 値がベースラインからわずかに低下した。

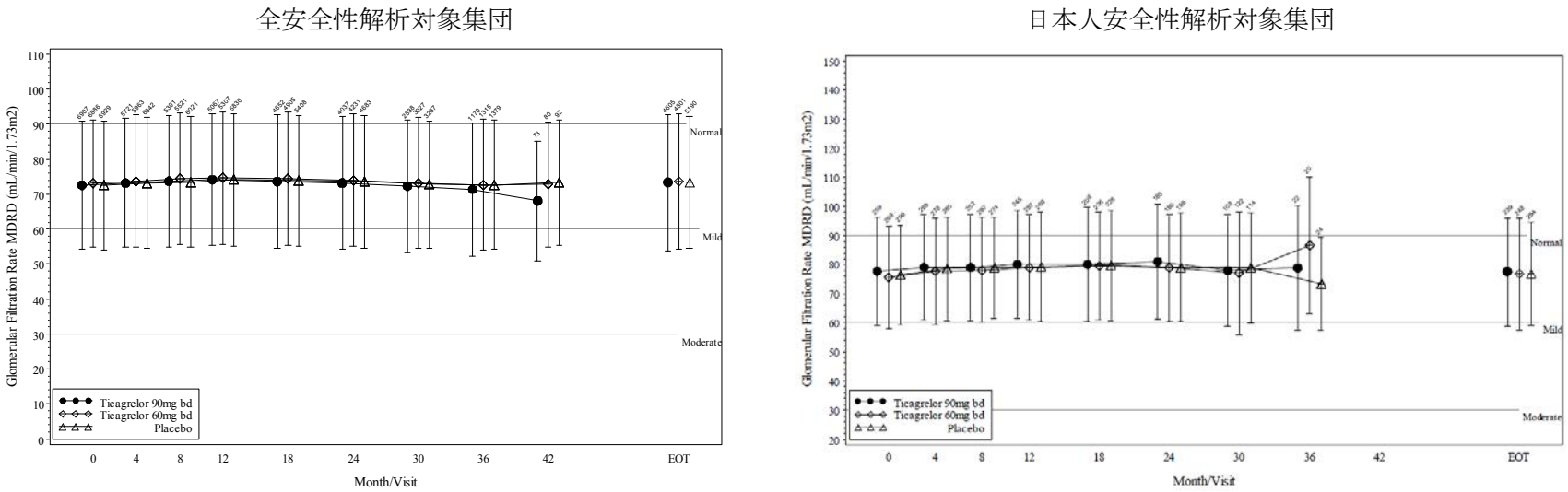


図 36　　経時的な平均 eGFR MDRD 値（標準偏差）（PEGASUS 試験：全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

PEGASUS 試験の治験総括報告書　図 11.3.8.6.3 及び日本人集団解析報告書　図 11.3.8.6.3 から引用
bd：1 日 2 回

表 134　経時的な平均 eGFR MDRD 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	ベースライン	6907	72.6	18.33	6886	73.0	18.20	6929	72.5	18.48
(mL/min/1.73m^2)	4 カ月後	5721	73.2	18.46	5963	73.7	18.90	6342	73.2	18.69
	8 カ月後	5301	73.7	18.80	5521	74.3	18.83	6021	73.5	18.73
	12 カ月後	5067	74.1	18.83	5307	74.7	18.96	5830	74.0	19.09
	18 カ月後	4652	73.6	19.01	4905	74.4	19.00	5408	73.8	18.74
	24 カ月後	4037	73.2	18.95	4231	74.0	18.91	4683	73.5	19.02
	30 カ月後	2838	72.3	18.90	3027	73.2	18.65	3287	72.8	18.26
	36 カ月後	1170	71.3	19.04	1315	72.7	18.69	1379	72.7	18.40
	42 カ月後	73	68.0	17.16	80	72.7	17.92	92	73.3	17.94
	治療期間中の最終測定時	6053	72.5	19.65	6240	73.1	19.58	6543	72.9	19.25
	投与終了時	4605	73.3	19.40	4801	73.7	19.30	5190	73.4	18.84
	追跡調査期間	4829	73.2	19.11	4943	73.2	18.85	5139	73.1	19.75
	治療期間中の最小値	6053	64.8	17.29	6240	65.2	17.15	6543	64.8	17.15
	治療期間中の最大値	6053	81.3	20.91	6240	81.9	21.11	6543	81.7	20.79
ベースラインからの絶対変化量	4 カ月後	5649	-0.1	10.73	5900	0.1	10.88	6281	0.4	10.88
	8 カ月後	5240	0.2	11.51	5466	0.5	11.05	5970	0.6	11.39
	12 カ月後	5010	0.4	11.74	5254	0.7	11.25	5780	1.1	11.82
	18 カ月後	4598	-0.1	11.99	4855	0.3	11.62	5365	0.6	11.62
	24 カ月後	3992	-0.4	12.14	4187	-0.1	11.94	4640	0.5	12.24
	30 カ月後	2805	-0.8	12.77	2997	-0.5	12.39	3261	0.1	12.74
	36 カ月後	1154	-2.0	12.63	1302	-1.3	11.86	1362	-0.1	13.22
	42 カ月後	71	-1.2	10.86	78	-4.6	11.60	90	1.1	11.74
	治療期間中の最終測定時	5977	-0.7	12.96	6174	-0.3	12.52	6480	0.2	12.57
	投与終了時	4559	-0.8	12.76	4756	-0.5	12.53	5149	0.2	12.59
	追跡調査期間	4774	-0.2	12.59	4894	-0.4	12.09	5099	0.2	14.27
	治療期間中の最小値	5977	-8.4	11.60	6174	-8.2	11.04	6480	-7.9	11.52
	治療期間中の最大値	5977	8.1	12.37	6174	8.5	12.37	6480	9.0	12.18

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.6.16.2 から引用

表 135　経時的な平均 eGFR MDRD 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 (mL/min/1.73m^2)	ベースライン	299	77.7	18.44	299	75.5	17.64	296	76.4	17.12
	4 カ月後	265	79.0	17.97	276	77.7	18.17	285	78.5	17.86
	8 カ月後	252	78.9	18.27	267	78.0	18.04	274	78.9	17.34
	12 カ月後	245	80.1	18.61	257	79.1	17.97	269	79.2	18.74
	18 カ月後	209	80.0	19.58	236	79.5	18.52	228	79.7	18.97
	24 カ月後	165	81.0	19.79	180	78.8	18.29	165	78.9	18.66
	30 カ月後	108	77.9	19.24	122	76.9	21.28	114	78.8	18.91
	36 カ月後	22	78.9	21.35	20	86.6	23.53	24	73.4	15.95
	治療期間中の最終測定時	274	77.6	18.53	287	76.3	19.30	292	76.4	17.55
	投与終了時	239	77.4	18.63	248	76.7	19.13	254	76.8	17.81
	追跡調査期間	282	78.8	19.14	293	76.8	19.07	288	78.6	18.36
	治療期間中の最小値	274	71.1	16.79	287	69.6	16.66	292	70.5	15.88
	治療期間中の最大値	274	86.8	20.38	287	85.7	20.80	292	86.1	19.26
ベースラインからの絶対変化量	4 カ月後	265	0.9	8.42	276	1.3	9.66	284	1.7	9.60
	8 カ月後	252	1.0	9.50	267	1.4	9.48	273	2.1	9.11
	12 カ月後	245	2.2	9.67	257	2.3	9.67	268	2.3	10.81
	18 カ月後	209	2.8	10.80	236	3.0	10.44	227	3.1	11.25
	24 カ月後	165	3.9	8.76	180	3.7	10.02	164	3.2	10.02
	30 カ月後	108	1.1	10.35	122	2.7	11.59	114	3.3	8.76
	36 カ月後	22	5.8	12.68	20	5.4	9.30	24	2.2	8.46
	治療期間中の最終測定時	274	-0.2	9.97	287	0.5	11.43	291	-0.1	9.86
	投与終了時	239	-0.5	10.00	248	0.4	11.65	253	-0.4	10.02
	追跡調査期間	282	1.2	10.33	293	1.4	10.89	287	2.1	10.91
	治療期間中の最小値	274	-6.7	8.59	287	-6.2	9.10	291	-6.0	8.84
	治療期間中の最大値	274	9.0	9.89	287	9.9	10.17	291	9.7	9.62

PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.16.2 から引用

ベースライン時の腎障害

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。組入れ時に腎及び尿路障害の既往を有する患者数は投与群で大きな違いはなかった。

全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、ベースライン時の腎機能の重症度分布はチカグレロル 90 mg 群、チカグレロル 60 mg 群及びプラセボ群で同様であった（表 136）。

腎疾患を示す既往歴があった被験者の割合は、チカグレロル 90 mg 群で 20.2%、チカグレロル 60 mg 群で 19.5%、プラセボ群で 20.2%であった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.6.1 参照）。末期以外の慢性腎機能障害を有する被験者の割合は、チカグレロル 90 mg 群で 19.5%、チカグレロル 60 mg 群で 18.7%、プラセボ群で 19.5%であった（表 11.3.8.6.1 参照）。

日本人集団では、腎疾患を示す既往歴があった被験者の割合は、チカグレロル 90 mg 群で 36.1%、チカグレロル 60 mg 群で 37.5%、プラセボ群で 37.4%であった。

表 136　ベースライン時の eGFR MDRD 値による腎機能（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 値によるベースライン時の結果	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）
正常 (≥90 mL/min/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/min/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/min/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/min/1.73m^2)	69 (1.0%)	75 (1.1%)	75 (1.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
データ欠損	81 (1.2%)	72 (1.0%)	67 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.6.2 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.6.2 から引用
eGFR: 推定糸球体濾過率
MDRD = 30849 x 血清クレアチニン(umol/L)$^{-1.154}$ x 年齢$^{-0.203}$ x [1.212（黒人の場合）] x [0.742（女性の場合）].
「データ欠損」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。

2.7.6.2.3.2.4.3.5 痛風及び尿酸腎症／高尿酸血症

血清尿酸値

血清尿酸値の平均値及びベースラインからの平均変化量を表 137（PEGASUS 試験の安全性解析対象集団）及び表 138（日本人安全性解析対象集団）に示した。

治療期間中の最終測定時における血清尿酸値のベースラインからの平均変化率は、チカグレロル 90 mg 群では 6.3%の上昇、チカグレロル 60 mg 群では 5.6%の上昇、プラセボ群では 1.5%の上昇であった。血清尿酸値が基準値上限を上回った被験者の割合は、チカグレロル 90 mg 群で 9.1%、チカグレロル 60 mg 群で 8.8%、プラセボ群で 5.5%であった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.7.12 参照）。血清尿酸値の上昇は一過性であり、チカグレロル中止後の追跡調査のための来院では平均値はベースライン値未満に低下していた。

日本人集団では、治療期間中の最終測定時における血清尿酸値のベースラインからの平均変化率は、チカグレロル 90 mg 群で 6.2%、チカグレロル 60 mg 群で 5.8%、プラセボ群で 3.1%であった。

表 137　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
	治療期間中の最終測定時	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	治療期間中の最終測定時	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	治療期間中の最終測定時	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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.7.11 から引用
治験薬の初回投与前で初回投与に最も近い結果をベースラインと定義する。

表 138　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
	治療期間中の最終測定時	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	治療期間中の最終測定時	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	治療期間中の最終測定時	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

PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.8.7.11 から引用
治験薬の初回投与前で初回投与に最も近い結果をベースラインと定義する。

痛風又は尿酸に関連する有害事象

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痛風又は尿酸に関連する有害事象を基本語別に表 139に要約した。また、治療期間中の痛風又は尿酸に関連する有害事象の概要を表 140に示した。

痛風又は尿酸に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 1.6%、チカグレロル 60 mg 群で 1.5%、プラセボ群で 1.1%であった。尿酸腎症に関連する有害事象は認められなかった。

36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による痛風又は尿酸に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 2.3%、チカグレロル 60 mg 群で 2.0%、プラセボ群で 1.5%であり、ハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 1.77（95%信頼区間 1.32～2.37）、チカグレロル 60 mg 群で 1.48（95%信頼区間 1.10～2.00）であった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.7.9 参照）。

痛風又は尿酸に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった。

ほとんどの痛風又は尿酸に関連する有害事象は軽度又は中等度であった。

死亡に至った痛風又は尿酸に関連する有害事象は認められなかった。

日本人集団では、痛風又は尿酸に関連する有害事象の発現例は、チカグレロル 90 mg 群で 5 例、チカグレロル 60 mg 群で 3 例、プラセボ群で 0 例であった。痛風又は尿酸に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。痛風又は尿酸に関連する有害事象はいずれも軽度であった。

表 139　治療期間中の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		
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）
痛風又は尿酸に関連する有害事象発現例数 [a, b]	115 (1.6%)	101 (1.5%)	74 (1.1%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0
痛風	99 (1.4%)	97 (1.4%)	70 (1.0%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0
痛風性関節炎	16 (0.2%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.7.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.7.1 から引用
MedDRA version 17.0
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。
b　3 つの基本語（痛風、痛風性関節炎、尿酸腎症）のうち 1 つに該当する有害事象が含まれる。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

表 140　治療期間中の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		
	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
有害事象のカテゴリー	（6988 例）	（6958 例）	（6996 例）	（299 例）	（299 例）	（297 例）
痛風又は尿酸に関連する有害事象発現例数 [a, b]	115 (1.6%)	101 (1.5%)	74 (1.1%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0
重症度						
軽度	64 (0.9%)	55 (0.8%)	44 (0.6%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0
中等度	52 (0.7%)	49 (0.7%)	29 (0.4%)	0	0	0
重度	2 (0.0%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)	0	0	0
重篤な有害事象	3 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0
死亡に至った有害事象	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
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (0.0%)	1 (0.0%)	4 (0.1%)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	1 (0.0%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.7.8.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.7.8.1 から引用

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。

b　3 つの基本語（痛風、痛風性関節炎、尿酸腎症）のうち 1 つに該当する有害事象が含まれる。

本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

2.7.6.2.3.2.4.3.6 CYP3A4 阻害剤との相互作用

246 例が強力な CYP3A4 阻害剤を併用し、1157 例が中等度の CYP3A4 阻害剤を併用した。

強力な CYP3A4 阻害剤を併用した患者において、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（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.14.1 参照）。

中等度の 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（PEGASUS 試験の治験総括報告書　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、中等度の 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。

2.7.6.2.3.2.4.3.7 肝機能関連の有害事象

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肝臓関連の有害事象を基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）に表 141に要約した。また、治療期間中の肝臓関連の有害事象の概要を表 142に示した。

肝臓関連の有害事象の発現率は低く、チカグレロル 90 mg 群で 0.4%、チカグレロル 60 mg 群で 0.6%、プラセボ群で 0.4%であった。

36 カ月時点の Kaplan-Meier 法による肝臓関連の有害事象の発現率はチカグレロル 90 mg 群で 0.5%、チカグレロル 60 mg 群で 0.9%、プラセボ群で 0.6%であり、ハザード比はチカグレロル 90 mg 群で 1.13（95%信頼区間 0.68～1.90）、チカグレロル 60 mg 群で 1.54（95%信頼区間 0.96～2.48）であった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.8.11 参照）。

最も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。

チカグレロル投与による薬物性肝障害を示すエビデンスはなかった。

肝臓関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった。

ほとんどの肝臓関連の有害事象は軽度であった。

死亡に至った肝臓関連の有害事象はチカグレロル投与群では認められず、プラセボ群で 1 例に認められた。

日本人集団では、肝臓関連の重篤な有害事象がチカグレロル 60 mg 群で 1 例に認められた。肝臓関連の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

表 141　治療期間中の肝臓関連の有害事象の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）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発現例数 [a, b]	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	1 (0.3%)	1 (0.3%)

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.8.3.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.8.3.1 から引用
MedDRA version 17.0

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。

b　PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.13 に定義する基本語のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

表 142　治療期間中の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		
	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
有害事象のカテゴリー	（6988 例）	（6958 例）	（6996 例）	（299 例）	（299 例）	（297 例）
肝臓関連の有害事象発現例数 [a, 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	1 (0.3%)
重度	2 (0.0%)	0	3 (0.0%)	0	0	0
重篤な有害事象	2 (0.0%)	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0	1 (0.3%)	0
死亡に至った有害事象	0	0	1 (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	1 (0.3%)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.0%)	0	2 (0.0%)	0	0	1 (0.3%)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	1 (0.0%)	0	0	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.8.10.1 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.8.8.10.1 から引用

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。

b　PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.13 に定義する基本語のうち 1 つに該当する有害事象が含まれている。

本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。

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及び種類は、いずれも投与群間で同様であった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.8.1 参照）。

ベースライン時の肝トランスアミナーゼ上昇又はビリルビン増加の頻度も投与群間で同程度であった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.8.2 参照）。

2.7.6.2.3.2.4.4　死亡に至った有害事象

安全性解析対象集団の死亡例 961 例のうち、952 例が「死亡に至った有害事象」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。

2.7.6.2.3.2.4.4.1　治療期間中の死亡

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）の器官別大分類別の要約を表 143に、基本語別の要約を表 144に示した。致死的な出血については2.7.6.2.3.2.4.3.1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（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.2.1 参照）。

最も多く認められた死亡に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類は、心臓障害、一般・全身障害および投与部位の状態、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。これらの事象の発現率は投与群間で同程度であった。

最も多く認められた死亡に至った有害事象（出血を含む）の基本語は、心突然死、死亡、急性心筋梗塞であった。これらの事象の発現率はチカグレロル投与群においてプラセボ群に比べ低かった。

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（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.8.10.4 参照）。

日本人集団では、死亡に至った有害事象（出血を含む）の発現例はチカグレロル 90 mg 群 4 例（1.3%）、チカグレロル 60 mg 群 2 例（0.7%）、プラセボ群 3 例（1.0%）であった。最も多く認められた死亡に至った有害事象の器官別大分類は良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）であり、発現例はチカグレロル 90 mg 群で 3 例、チカグレロル 60 mg 群で 1 例、プラセボ群で 1 例であった。

表 143　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	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）
死亡に至った有害事象発現例数 [a]	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	1 (0.3%)	1 (0.3%)
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
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%)
感染症および寄生虫症	17 (0.2%)	13 (0.2%)	8 (0.1%)	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
神経系障害	7 (0.1%)	11 (0.2%)	14 (0.2%)	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
胃腸障害	5 (0.1%)	6 (0.1%)	7 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0
精神障害	2 (0.0%)	0	2 (0.0%)	0	0	1 (0.3%)
血管障害	2 (0.0%)	1 (0.0%)	3 (0.0%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (0.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.0%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.0%)	4 (0.1%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.3.4 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.5.3.4 から引用
MedDRA version 17.0
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で 1 回ずつ集計した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。

表 144　治療期間中の死亡に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率 >0.05%）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）
死亡に至った有害事象発現例数 [a]	161 (2.3%)	149 (2.1%)	203 (2.9%)	4 (1.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
死亡	19 (0.3%)	17 (0.2%)	25 (0.4%)	0	0	0
心突然死	19 (0.3%)	19 (0.3%)	26 (0.4%)	0	0	0
急性心筋梗塞	10 (0.1%)	9 (0.1%)	18 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	8 (0.1%)	5 (0.1%)	10 (0.1%)	0	0	0
うっ血性心不全	5 (0.1%)	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0
虚血性脳卒中	5 (0.1%)	5 (0.1%)	7 (0.1%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.1%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	4 (0.1%)	3 (0.0%)	5 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0
肺炎	4 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (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

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.3.5 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.5.3.5 から引用
MedDRA version 17.0
複数の有害事象により死亡した場合は、該当する基本語で 1 回ずつ集計した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。

2.7.6.2.3.2.4.4.2 「治療期間中及び治療期間後」の死亡

全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。

日本人集団における「治療期間中及び治療期間後」で死亡に至った有害事象（出血を含む）の発現例はチカグレロル 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（PEGASUS 試験の日本人集団解析報告書　表 11.3.5.3.2 参照）。最も多く認められた死亡に至った有害事象の器官別大分類は良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）であり、発現例はチカグレロル 90 mg 群で 4 例、チカグレロル 60 mg 群で 2 例、プラセボ群で 1 例であった。

2.7.6.2.3.2.4.4.3 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 145に示した。

「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に群間差はみられなかった。

日本人集団では、「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 145　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
急性心筋梗塞による死亡	13 (0.2%)	22 (0.3%)	26 (0.4%)	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	1 (0.3%)	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
頭蓋内出血による死亡	6 (0.1%)	7 (0.1%)	9 (0.1%)	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
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
心血管性と推定される死亡 [a]	33 (0.5%)	31 (0.4%)	33 (0.5%)	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
腎不全	2 (0.0%)	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0	0
消化器要因	6 (0.1%)	3 (0.0%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0
感染（敗血症を含む）	31 (0.4%)	25 (0.4%)	24 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
非感染性全身性炎症反応症候群 (SIRS)	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
事故 / 外傷	6 (0.1%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)	0	0	0
自殺	3 (0.0%)	0	3 (0.0%)	0	0	1 (0.3%)
肝不全	0	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0
非心血管性の手技又は手術の合併症	1 (0.0%)	0	3 (0.0%)	0	0	0
その他	3 (0.0%)	3 (0.0%)	5 (0.1%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.2.3.3.1 及び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、common study end date（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

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、PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.7.1 を参照のこと。日本人安全性解析対象集団における死亡例一覧を表 146に示した。

表 146　死亡例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject1*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	64	紫斑	25 / 28	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						咳嗽	32 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						背部痛	41 / 42	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻漏	43 / 63	21	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						嘔吐	60 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						肺の悪性新生物	64 / NA		死亡	重度	重篤	なし	投与中止
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject2*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	32	機械的イレウス	31 / NA		死亡	重度	重篤	なし	一時中断
						腎不全	33 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						菌血症	35 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鉄欠乏性貧血	35 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						不眠症	45 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						直腸潰瘍	50 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
						上部消化管出血	52 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
						接触性皮膚炎	55 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						メレナ	55 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						肝障害	58 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						皮膚乾燥	64 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						肺炎	68 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						四肢痛	74 / 75	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						インフルエンザ	82 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 146　死亡例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject3*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	776	呼吸困難	37 / 120	84	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						口腔ヘルペス	232 / 235	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						皮膚炎	434 / 442	9	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						薬物過敏症	437 / 437	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胸膜悪性中皮腫	708 / NA		死亡	軽度	重篤	なし	継続
						血圧低下	744 / 813	70	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject4*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	379	鼻出血	146 / 148	3	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						神経痛	244 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						下痢	347 / 354	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						食欲減退	355 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	一時中断
						肺扁平上皮癌	463 / NA		死亡	重度	重篤	なし	継続
						慢性閉塞性肺疾患	475 / 483	9	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						便秘	479 / 486	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						肺炎	488 / 491	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject5*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	191	背部痛	129 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						良性前立腺肥大症	176 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						不眠症	176 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						便潜血陽性	186 / NA		未回復	軽度	非重篤	あり	継続
						遠隔転移を伴う肺癌	190 / NA		死亡	重度	重篤	なし	一時中断
						発熱	202 / 202	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 146　死亡例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject6*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	2	鼻出血	2 / 2	1	回復	軽度	非重篤	あり	一時中断
						鼻咽頭炎	160 / 166	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						ウイルス性胃腸炎	220 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						死亡	227 / NA		死亡	重度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject7*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	127	慢性閉塞性肺疾患	7 / 21	15	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						内出血発生の増加傾向	14 / 21	8	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						腹部不快感	21 / 49	29	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						非定型マイコバクテリア感染	63 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						呼吸困難	63 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						喀血	63 / 117	55	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻出血	63 / 145	83	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃炎	111 / 145	35	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						下痢	117 / 121	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						慢性閉塞性肺疾患	876 / NA		死亡	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject8*	アジア人（日本人）	男	8[redacted]	12	下部消化管出血	12 / 19	8	回復	重度	重篤	あり	投与中止
						急性心不全	196 / NA		死亡	重度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject9*	アジア人（日本人）	女	7[redacted]	42	冠動脈閉塞	43 / NA		死亡	重度	重篤	なし	継続
						動脈出血	43 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject10*	アジア人（日本人）	男	9[redacted]	83	良性前立腺肥大症	59 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						前立腺癌	74 / NA		未回復	軽度	重篤	なし	投与中止

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 146　死亡例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						鼡径ヘルニア	245 / 307	63	回復	軽度	重篤	なし	継続
						口唇および口腔内癌	316 / NA		死亡	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject11*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	692	腓骨骨折	55 / 140	86	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						痔核	152 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						高血圧	365 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						扁平上皮癌	491 / NA		死亡	重度	重篤	あり	一時中断
						頭痛	624 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject12*	アジア人（日本人）	男	8[redacted]	27	発疹	22 / 31	10	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						内出血発生の増加傾向	26 / 33	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						細菌性肺炎	384 / NA		死亡	重度	重篤	なし	継続
プラセボ	subject13*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	364	頚腕症候群	246 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
						急性心筋梗塞	366 / NA		死亡	重度	重篤	なし	継続
プラセボ	subject14*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	778	アレルギー性鼻炎	8 / 64	57	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						便秘	190 / 309	120	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	269 / 273	5	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						回転性めまい	292 / 311	20	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	422 / 429	8	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	694 / 700	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						遠隔転移を伴う胃癌	771 / NA		死亡	重度	重篤	なし	投与中止
						悪心	778 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 146　死亡例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						便秘	781 / 785	5	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						外傷性血腫	790 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						足部白癬	790 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						関節損傷	790 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						高血圧	793 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
						頭部損傷	796 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
プラセボ	subject15*	アジア人（日本人）	男	8[redacted]	616	脱水	288 / 302	15	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						皮脂欠乏性湿疹	490 / 518	29	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						擦過傷	499 / 530	32	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						擦過傷	499 / 530	32	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						尿管結石	542 / 562	21	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						肝細胞癌	609 / NA		未回復	重度	重篤	なし	一時中断
						肝硬変	609 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	一時中断
						嘔吐	619 / 619	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						尿失禁	620 / 620	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						便秘	622 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						良性前立腺肥大症	660 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						心不全	708 / NA		未回復	重度	重篤	なし	継続
						皮膚乾燥	720 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	724 / 731	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						足部白癬	796 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 146　死亡例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						胃腸出血	818 / NA		死亡	重度	重篤	なし	継続
						高カリウム血症	825 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
プラセボ	subject16*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	167	不眠症	45 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						自殺既遂	167 / NA		死亡	重度	重篤	なし	継続

事象名：MedDRA/J ver 17.0、bid：1 日 2 回投与、NA：該当せず
有害事象発現日/消失日の投与●日目は、治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

＊新薬承認情報提供時に置換えた

日本人安全性解析対象集団の死亡例の個別症例の詳細を以下に示した。

被験者番号： subject1* （**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**肺の悪性新生物**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**肺の悪性新生物**			
死　因：　非心血管性悪性腫瘍		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　心筋梗塞、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、狭心症（すべての労作レベル）、うっ血性心不全、手白癬、足部白癬			
現病歴：　脊椎靭帯骨化症			
その他の有害事象：　紫斑、咳嗽、背部痛、鼻漏、嘔吐			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 8 月 15 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMLODIPINE BESILATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dihydropyridine derivatives
BISOPROLOL FUMARATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Beta blocking agents, selective
CANDESARTAN CILEXETIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
EZETIMIBE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other lipid modifying agents
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
FAMOTIDINE	20[redacted]年 8 月 20 日	継続	H2-receptor antagonists
KETOPROFEN	20[redacted]年 7 月 23 日	20[redacted]年 7 月 23 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年 8 月 14 日	20[redacted]年 8 月 16 日	Solutions affecting the electrolyte balance
METOCLOPRAMIDE	20[redacted]年 8 月 15 日	20[redacted]年 8 月 16 日	Propulsives
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	20[redacted]年 8 月 15 日	20[redacted]年 8 月 20 日	ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS
CYANOCOBALAMIN	20[redacted]年 8 月 15 日	20[redacted]年 8 月 20 日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 8 月 15 日	20[redacted]年 8 月 20 日	Other plain vitamin preparations
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 8 月 16 日	20[redacted]年 8 月 21 日	Electrolyte solutions
AMINO ACIDS+ ELECTROLYTES+GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted]年 8 月 17 日	20[redacted]年 8 月 20 日	Solutions affecting the electrolyte balance

＊新薬承認情報提供時に置換えた

FAMOTIDINE	20[redacted] 年 8 月 17 日	20[redacted] 年 8 月 20 日	H2-receptor antagonists
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	20[redacted] 年 8 月 17 日	20[redacted] 年 8 月 21 日	Glucocorticoids
FRUCTOSE	20[redacted]年 8 月 17 日	20[redacted] 年 8 月 21 日	Solutions for parenteral nutrition
GLYCEROL	20[redacted]年 8 月 17 日	20[redacted] 年 8 月 21 日	Solutions producing osmotic diuresis

経過・処置：

20[redacted] 年 6 月 13 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 8 月 15 日	治験薬の最終投与日（投与 64 日目、総投与日数：64 日間）。

肺の悪性新生物

発現日： 20[redacted] 年 8 月 15 日（投与 64 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 7 月 14 日頃から咳嗽が認められた。20[redacted] 年 7 月 23 日、背部痛が認められたが、2 日以内に軽減した。20[redacted] 年 8 月 11 日、嘔吐のため食事を摂ることができなかった。
診断検査： 20[redacted] 年 8 月 15 日、CT スキャンにより、肺癌と診断された。20[redacted] 年 8 月 16 日、PET にて、肺、リンパ節、食道、右腋窩、胸膜、腎臓、膵尾及び脳内に複数転移が認められた。
処置： 20[redacted] 年 8 月 21 日、化学療法及び放射線療法を受けるため、他院に転院した。
その他の所見： 20[redacted] 年 8 月 17 日までに治験薬の投与を中止した。患者は治験中止後の電話による追跡調査（1 回）に同意した。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject2* **（試験 D5132C00001）**

重篤な有害事象（基本語）：機械的イレウス			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死 因： 非心血管性出血		**転 帰**： 死亡	
性 別： 男	**年 齢**： 6[redacted] 歳	**人 種（民族）**： アジア人（日本人）	**投与群**： チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病			
既往歴： 治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、激しい運動時の狭心症、うっ血性心不全			
現病歴： なし			
その他の有害事象： 腎不全、菌血症、鉄欠乏性貧血、不眠症、直腸潰瘍、上部消化管出血、接触性皮膚炎、メレナ、肝障害、皮膚乾燥、肺炎、四肢痛、インフルエンザ			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin

＊新薬承認情報提供時に置換えた

CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 10 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMLODIPINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dihydropyridine derivatives
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	H2-receptor antagonists
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
METOCLOPRAMIDE	20[redacted] 年 11 月 11 日	20[redacted] 年 11 月 11 日	Propulsives
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE	20[redacted] 年 11 月 11 日	継続	Solutions affecting the electrolyte balance
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 11 月 12 日	20[redacted] 年 11 月 12 日	H2-receptor antagonists
GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 11 月 12 日	20[redacted] 年 11 月 12 日	Oral rehydration salt formulations
HEPARIN SODIUM	20[redacted] 年 11 月 12 日	20[redacted] 年 11 月 12 日	Heparin group
EUFUSOL	20[redacted] 年 11 月 12 日	20[redacted] 年 11 月 13 日	Electrolyte solutions
INPERSOL W/DEXTROSE	20[redacted] 年 11 月 14 日	20[redacted] 年 11 月 14 日	Solutions affecting the electrolyte balance
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 11 月 14 日	20[redacted] 年 11 月 15 日	Solutions affecting the electrolyte balance
MEROPENEM	20[redacted] 年 11 月 14 日	20[redacted] 年 11 月 22 日	Carbapenems
ALBUMIN HUMAN	20[redacted] 年 11 月 15 日	20[redacted] 年 11 月 15 日	Blood substitutes and plasma protein fractions
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 11 月 15 日	20[redacted] 年 11 月 15 日	Amides
THROMBIN	20[redacted] 年 11 月 15 日	20[redacted] 年 11 月 15 日	Local hemostatics
GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 11 月 16 日	20[redacted] 年 11 月 24 日	Oral rehydration salt formulations
OMEPRAZOLE	20[redacted] 年 11 月 16 日	20[redacted] 年 12 月 27 日	Proton pump inhibitors
GLUCOSE	20[redacted] 年 11 月 17 日	20[redacted] 年 11 月 27 日	Solutions for parenteral nutrition
NAFAMOSTAT MESILATE	20[redacted] 年 11 月 17 日	20[redacted] 年 11 月 28 日	Proteinase inhibitors

SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted]年 11 月 17 日	20[redacted]年 11 月 28 日	Iron, parenteral preparations
AMINO ACIDS+ELECTROLYTES+GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted]年 11 月 17 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Solutions affecting the electrolyte balance
INPERSOL W/DEXTROSE	20[redacted]年 11 月 20 日	20[redacted]年 11 月 20 日	Solutions affecting the electrolyte balance
NAPHAZOLINE NITRATE	20[redacted]年 11 月 20 日	20[redacted]年 11 月 20 日	Sympathomimetics, plain
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 24 日	20[redacted]年 11 月 27 日	Diphenylmethane derivatives
HALOPERIDOL	20[redacted]年 11 月 26 日	20[redacted]年 11 月 28 日	Butyrophenone derivatives
INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE	20[redacted]年 11 月 26 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Insulins and analogues for inj,intermediate-acting
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 11 月 28 日	Proton pump inhibitors
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 11 月 29 日	Solutions affecting the electrolyte balance
MESALAZINE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Aminosalicylic acid and similar agents
GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 12 月 1 日	20[redacted]年 12 月 1 日	Oral rehydration salt formulations
GLYCINE MAX SEED OIL	20[redacted]年 12 月 2 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Solutions for parenteral nutrition
GENERAL NUTRIENTS	20[redacted]年 12 月 2 日	20[redacted]年 12 月 7 日	GENERAL NUTRIENTS
MEROPENEM	20[redacted]年 12 月 2 日	20[redacted]年 12 月 7 日	Carbapenems
INPERSOL W/DEXTROSE	20[redacted]年 12 月 4 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Solutions affecting the electrolyte balance
HYDROXYZINE	20[redacted]年 12 月 6 日	20[redacted]年 12 月 8 日	Piperazine derivatives
ALBUMIN HUMAN	20[redacted]年 12 月 8 日	20[redacted]年 12 月 8 日	Blood substitutes and plasma protein fractions
AMINO ACIDS+ELECTROLYTES+GLUCOSE+VITAMINS NOS	20[redacted]年 12 月 8 日	20[redacted]年 12 月 27 日	Electrolyte solutions

ZINC OXIDE	20[redacted]年 12 月 8 日	継続	Zinc products
UREA	20[redacted]年 12 月 13 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Carbamide products
MESALAZINE	20[redacted]年 12 月 14 日	20[redacted]年 12 月 15 日	Aminosalicylic acid and similar agents
CEFMETAZOLE	20[redacted]年 12 月 17 日	継続	Second-generation cephalosporins
LIDOCAINE	20[redacted]年 12 月 25 日	20[redacted]年 12 月 25 日	Amides
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	20[redacted]年 12 月 28 日	20[redacted]年 1 月 2 日	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS
AMINO ACIDS NOS	20[redacted]年 12 月 28 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Solutions for parenteral nutrition
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted]年 12 月 28 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Proton pump inhibitors
PREDNISOLONE	20[redacted]年 12 月 29 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Glucocorticoids
OSELTAMIVIR	20[redacted]年 12 月 31 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Neuraminidase inhibitors
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 1 月 2 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Solutions affecting the electrolyte balance
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 1 月 2 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Solutions affecting the electrolyte balance
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 1 月 2 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Other systemic hemostatics
DOPAMINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 1 月 2 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Adrenergic and dopaminergic agents
EPINEPHRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 1 月 2 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Adrenergic and dopaminergic agents
HESPANDER	20[redacted]年 1 月 2 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Solutions affecting the electrolyte balance
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年 1 月 2 日	20[redacted]年 1 月 2 日	Amino acids

経過・処置：

20[redacted]年 10 月 11 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 11 月 11 日	治験薬の最終投与日（投与 32 日目、総投与日数：32 日間）。

機械的イレウス
発現日：　20[redacted]年 11 月 10 日（投与 31 日目）
消失日：
治験薬との因果関係：　関連性なし

経過：	悪心、嘔吐（20[redacted] 年 11 月 10 日）、心窩部痛、胃内容物滞留、菌血症、血小板減少症、腎不全、発熱、高血糖、低アルブミン血症、低カリウム血症、高 CRP、播種性血管内凝固症候群（DIC）、メレナ、不眠症、貧血
診断検査：	X 線写真（XP）：胃拡張、胃ファイバースコープ：十二指腸閉塞、腫瘍性病変陰性（20[redacted] 年 11 月 15 日）、腸ファイバースコープ：回盲部、上行結腸に悪性腫瘍の疑い（20[redacted] 年 11 月 29 日）。
処置：	経鼻胃管によるドレナージ、一連の抗生物質投与、補液、高血糖治療薬、輸血、本事象のために MED No,7 を投与。
その他の所見：	直腸潰瘍による出血性ショック。原因不明。血小板減少症の発現は、20[redacted] 年 1 月 2 日のみ。同日、イレウスに関連する出血。したがって、血小板減少症は、独立した有害事象ではない。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject3* （**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：胸膜悪性中皮腫			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　非心血管性悪性腫瘍		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、喘息			
現病歴：　不整脈、背部痛、便秘、不眠症			
その他の有害事象：　呼吸困難、口腔ヘルペス、皮膚炎、薬物過敏症、血圧低下			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 7 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 9 月 27 日	20[redacted] 年 4 月 15 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 11 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 21 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
KETOPROFEN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 7 月 18 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
DIAZEPAM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 9 日	Benzodiazepine derivatives
TELMISARTAN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 9 日	Angiotensin II antagonists, plain
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 15 日	Alpha and beta blocking agents

＊新薬承認情報提供時に置換えた

ETHYL ICOSAPENTATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 15 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 15 日	Proton pump inhibitors
MAGNESIUM OXIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 15 日	Osmotically acting laxatives
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 15 日	HMG CoA reductase inhibitors
THEOPHYLLINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 15 日	Xanthines
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 5 月 9 日	20[redacted] 年 5 月 12 日	Third-generation cephalosporins
NADIFLOXACIN	20[redacted] 年 5 月 9 日	20[redacted]年 5 月 12 日	Antiinfectives for treatment of acne
KETOPROFEN	20[redacted] 年 7 月 18 日	20[redacted]年 8 月 1 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
DEXAMETHASONE DIPROPIONATE	20[redacted] 年 11 月 27 日	20[redacted] 年 12 月 4 日	Corticosteroids, moderately potent (group II)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	20[redacted] 年 11 月 30 日	20[redacted] 年 11 月 30 日	EMOLLIENTS AND PROTECTIVES
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted] 年 11 月 30 日	20[redacted] 年 11 月 30 日	Influenza vaccines
TRIAMCINOLONE	20[redacted] 年 11 月 30 日	20[redacted] 年 11 月 30 日	Corticosteroids, moderately potent (group II)
LIDOCAINE	20[redacted]年 9 月 10 日	20[redacted] 年 9 月 10 日	Amides
LIDOCAINE	20[redacted] 年 9 月 10 日	20[redacted] 年 9 月 10 日	Amides
LOXOPROFEN	20[redacted] 年 9 月 10 日	20[redacted] 年 4 月 15 日	Propionic acid derivatives
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted] 年 9 月 11 日	20[redacted] 年 9 月 11 日	Contact laxatives
KETOPROFEN	20[redacted] 年 9 月 14 日	継続	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted] 年 9 月 17 日	継続	Contact laxatives
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 9 月 17 日	継続	Other opioids
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	20[redacted] 年 9 月 20 日	20[redacted] 年 9 月 20 日	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS
DESFLURANE	20[redacted] 年 9 月 20 日	20[redacted] 年 9 月 20 日	Halogenated hydrocarbons
DESFLURANE	20[redacted] 年 9 月 20 日	20[redacted] 年 9 月 20 日	Halogenated hydrocarbons
EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 9 月 20 日	20[redacted] 年 9 月 20 日	Adrenergic and dopaminergic agents

FENTANYL	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Opioid anesthetics
FLURBIPROFEN AXETIL	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Propionic acid derivatives
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Sympathomimetics, plain
PROPOFOL	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Other general anesthetics
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Opioid anesthetics
ROCURONIUM BROMIDE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Other quaternary ammonium compounds
ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Amides
BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月22日	Mucolytics
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月22日	First-generation cephalosporins
STREPTOCOCCUS PYOGENES	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Various alimentary tract and metabolism products
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月23日	Glucocorticoids
DICLOFENAC	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月25日	Acetic acid derivatives and related substances
CARBOCISTEINE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月26日	Mucolytics
TEPRENONE	20[redacted]年9月21日	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月22日	20[redacted]年9月23日	Tetracyclines
ZOPICLONE	20[redacted]年9月22日	継続	Benzodiazepine related drugs
BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月24日	20[redacted]年9月24日	Mucolytics
FLURBIPROFEN AXETIL	20[redacted]年9月24日	20[redacted]年9月24日	Propionic acid derivatives
STREPTOCOCCUS PYOGENES	20[redacted]年9月24日	20[redacted]年9月24日	Various alimentary tract and metabolism products
GLYCEROL	20[redacted]年9月28日	20[redacted]年9月28日	Enemas
HYDROXOCOBALAMIN ACETATE	20[redacted]年10月7日	20[redacted]年10月7日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
VITAMINS NOS	20[redacted]年10月7日	20[redacted]年2月5日	Multivitamins, plain
BROTIZOLAM	20[redacted]年10月10日	20[redacted]年4月15日	Benzodiazepine derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年10月23日	20[redacted]年3月18日	Anilides

ORGOTEIN	20[redacted]年10月23日	20[redacted]年4月1日	Other antiinflam/antirheumatic agents, non-steroids
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年10月23日	20[redacted]年4月1日	Natural opium alkaloids
CISPLATIN	20[redacted]年10月24日	20[redacted]年10月24日	Platinum compounds
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	20[redacted]年10月24日	20[redacted]年10月24日	Glucocorticoids
MAGNESIUM SULFATE	20[redacted]年10月24日	20[redacted]年10月24日	Electrolyte solutions
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年10月24日	20[redacted]年10月24日	Serotonin (5HT3) antagonists
PEMETREXED	20[redacted]年10月24日	20[redacted]年10月24日	Folic acid analogues
APREPITANT	20[redacted]年10月24日	20[redacted]年10月31日	Other antiemetics
PROCHLORPERAZINE	20[redacted]年10月24日	20[redacted]年10月31日	Other antiemetics
HERBAL NOS	20[redacted]年10月25日	20[redacted]年10月27日	Other therapeutic products
METOCLOPRAMIDE	20[redacted]年10月25日	20[redacted]年10月29日	Propulsives
FUROSEMIDE	20[redacted]年10月27日	20[redacted]年10月27日	Sulfonamides, plain
SODIUM BICARBONATE +SODIUM PHOSPHATE	20[redacted]年10月28日	20[redacted]年10月28日	Enemas
CISPLATIN	20[redacted]年11月20日	20[redacted]年11月20日	Platinum compounds
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	20[redacted]年11月20日	20[redacted]年11月20日	Glucocorticoids
MAGNESIUM SULFATE	20[redacted]年11月20日	20[redacted]年11月20日	Electrolyte solutions
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年11月20日	20[redacted]年11月20日	Serotonin (5HT3) antagonists
PEMETREXED	20[redacted]年11月20日	20[redacted]年11月20日	Folic acid analogues
DEXAMETHASONE	20[redacted]年11月20日	20[redacted]年11月22日	Glucocorticoids
APREPITANT	20[redacted]年11月21日	20[redacted]年11月22日	Other antiemetics
HYDROXOCOBALAMIN ACETATE	20[redacted]年11月29日	20[redacted]年11月29日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
CISPLATIN	20[redacted]年12月18日	20[redacted]年12月18日	Platinum compounds
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	20[redacted]年12月18日	20[redacted]年12月18日	Glucocorticoids
MAGNESIUM SULFATE	20[redacted]年12月18日	20[redacted]年12月18日	Electrolyte solutions
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年12月18日	20[redacted]年12月18日	Serotonin (5HT3) antagonists
PEMETREXED	20[redacted]年12月18日	20[redacted]年12月18日	Folic acid analogues
DEXAMETHASONE	20[redacted]年12月18日	20[redacted]年12月20日	Glucocorticoids
APREPITANT	20[redacted]年12月18日	20[redacted]年12月21日	Other antiemetics
CISPLATIN	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月22日	Platinum compounds

DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月22日	Glucocorticoids
MAGNESIUM SULFATE	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月22日	Electrolyte solutions
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月22日	Serotonin (5HT3) antagonists
PEMETREXED	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月22日	Folic acid analogues
APREPITANT	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月24日	Other antiemetics
DEXAMETHASONE	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月24日	Glucocorticoids
DEXAMETHASONE	20[redacted]年3月5日	20[redacted]年4月8日	Glucocorticoids
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年4月8日	Propionic acid derivatives
SULFAMETHOXAZOLE +TRIMETHOPRIM	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年4月8日	Comb of sulfonamides/trimethoprim incl derivatives
MORPHINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月2日	20[redacted]年4月8日	Natural opium alkaloids
PROCHLORPERAZINE MALEATE	20[redacted]年4月2日	20[redacted]年4月8日	Other antiemetics
CLOPIDOGREL SULFATE	20[redacted]年4月2日	20[redacted]年4月15日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMOXAPINE	20[redacted]年4月5日	20[redacted]年4月14日	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
CARBOCISTEINE	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月12日	Mucolytics
DEXAMETHASONE	20[redacted]年4月12日	20[redacted]年4月14日	Glucocorticoids
DIAZEPAM	20[redacted]年4月12日	20[redacted]年4月14日	Benzodiazepine derivatives
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted]年4月13日	20[redacted]年4月14日	Contact laxatives
SULFAMETHOXAZOLE +TRIMETHOPRIM	20[redacted]年4月13日	20[redacted]年4月14日	Comb of sulfonamides/trimethoprim incl derivatives
VITAMIN B NOS	20[redacted]年4月13日	20[redacted]年4月14日	Vitamin B-complex, plain
GLUCAGON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月15日	Glycogenolytic hormones
LIDOCAINE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月15日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月15日	Anesthetics, local
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月15日	Anesthetics, local
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月15日	Propionic acid derivatives
PALGIN	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月15日	Anilides
PRONASE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月15日	Enzymes
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月15日	Antacids with sodium bicarbonate
FENTANYL	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月18日	Phenylpiperidine derivatives

MORPHINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 4 月 15 日	20[redacted] 年 4 月 18 日	Natural opium alkaloids
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	20[redacted] 年 4 月 16 日	20[redacted] 年 4 月 18 日	Glucocorticoids
DICLOFENAC	20[redacted] 年 4 月 16 日	20[redacted] 年 4 月 18 日	Acetic acid derivatives and related substances
OMEPRAZOLE	20[redacted] 年 4 月 16 日	20[redacted] 年 4 月 18 日	Proton pump inhibitors
MORPHINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 4 月 17 日	20[redacted] 年 4 月 18 日	Natural opium alkaloids

経過・処置：

20[redacted] 年 9 月 21 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 9 月 6 日	治験薬の中断日（投与 717 日目）。
20[redacted] 年 9 月 10 日	治験薬の再開日（投与 721 日目）。
20[redacted] 年 9 月 10 日	治験薬の中断日（投与 721 日目）。
20[redacted] 年 12 月 11 日	治験薬の再開日（投与 813 日目）。
20[redacted] 年 12 月 17 日	治験薬の中断日（投与 819 日目）。
20[redacted] 年 1 月 11 日	治験薬の再開日（投与 844 日目）。
20[redacted] 年 1 月 21 日	治験薬の中断日（投与 854 日目）。
20[redacted] 年 1 月 25 日	治験薬の再開日（投与 858 日目）。
20[redacted] 年 3 月 5 日	治験薬の最終投与日（投与 897 日目、総投与日数：776 日間）。

胸膜悪性中皮腫

発現日： 20[redacted] 年 8 月 28 日（投与 708 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 8 月 26 日、胸部不快感が認められた。20[redacted]年 8 月 28 日、胸部 X 線にて胸水貯留が認められた。CT。20[redacted] 年 9 月 20 日、ビデオ胸腔鏡下手術（1 ポート）。
診断検査： 胸部 X 線、胸膜炎生検、悪性胸膜中皮腫
処置： 胸腔ドレナージ、抗がん剤治療（20[redacted] 年 10 月 24 日開始）
その他の所見： 被験者本人の訴えが 20[redacted] 年 8 月 28 日である。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject4* （**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**肺扁平上皮癌**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死 因： 非心血管性悪性腫瘍		**転 帰**： 死亡	
性 別： 男	**年 齢**： 6[redacted]歳	**人 種**（**民族**）： アジア人（日本人）	**投与群**： チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 度目の心筋梗塞（1 年以上前）、多枝冠動脈疾患			
既往歴： 慢性閉塞性肺疾患			
現病歴： 高尿酸血症			

＊新薬承認情報提供時に置換えた

その他の有害事象： 鼻出血、神経痛、下痢、食欲減退、慢性閉塞性肺疾患、便秘、肺炎			
前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	治験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 11 月 13 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 11 月 21 日	20[redacted] 年 2 月 18 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 2 月 26 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 11 月 2 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
TIOTROPIUM BROMIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 1 日	Anticholinergics
ALLOPURINOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Preparations inhibiting uric acid production
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	H2-receptor antagonists
TIOTROPIUM BROMIDE	20[redacted]年 4 月 2 日	継続	Anticholinergics
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年 7 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 13 日	Propionic acid derivatives
CREOSOTE +GLYCYRRHIZA GLABRA+ HERBAL NOS	20[redacted] 年 10 月 13 日	20[redacted] 年 10 月 16 日	Other antidiarrheals
FELBINAC	20[redacted] 年 11 月 14 日	継続	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
LEVOMENTHOL	20[redacted] 年 11 月 21 日	20[redacted] 年 11 月 21 日	Other antipruritics
LIDOCAINE	20[redacted] 年 11 月 21 日	20[redacted] 年 11 月 21 日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 21 日	20[redacted] 年 11 月 21 日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 21 日	20[redacted]年 11 月 21 日	Amides
NAPHAZOLINE NITRATE	20[redacted] 年 11 月 21 日	20[redacted] 年 11 月 21 日	Sympathomimetics, plain
PRONASE	20[redacted] 年 11 月 21 日	20[redacted] 年 11 月 21 日	Enzymes
SULPIRIDE	20[redacted] 年 11 月 21 日	20[redacted] 年 11 月 21 日	Benzamides
PREDNISOLONE	20[redacted] 年 2 月 18 日	20[redacted] 年 2 月 25 日	Glucocorticoids
HEPARIN	20[redacted] 年 2 月 19 日	20[redacted] 年 2 月 25 日	Heparin group
CODEINE PHOSPHATE	20[redacted] 年 2 月 20 日	20[redacted] 年 3 月 1 日	Opium alkaloids and derivatives
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted] 年 2 月 22 日	20[redacted] 年 3 月 1 日	Osmotically acting laxatives

MIDAZOLAM	20[redacted]年 3 月 2 日	20[redacted]年 3 月 8 日	Benzodiazepine derivatives
PROPOFOL	20[redacted]年 3 月 2 日	20[redacted]年 3 月 8 日	Other general anesthetics
PIPERACILLIN+TAZOBACTAM	20[redacted]年 3 月 3 日	20[redacted]年 3 月 6 日	Combs of penicillins incl beta-lactamase inhibitor

経過・処置：

20[redacted]年 11 月 2 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 11 月 14 日	治験薬の最終投与日（投与 379 日目、総投与日数：379 日間）。

肺扁平上皮癌

発現日：　20[redacted]年 2 月 6 日（投与 463 日目、投与終了 84 日目）
消失日：
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　20[redacted]年 2 月 18 日、入院。20[redacted]年 3 月 1 日（予定日）、退院。腫瘍による右気管支の閉塞。20[redacted]年 3 月 2 日、入院。腫瘍からの出血。20[redacted]年 3 月 8 日、死亡。
診断検査：　20[redacted]年 2 月 6 日、CT にて、右中肺野に腫瘍のような不透明部が認められ、肺癌の疑いと診断された。20[redacted]年 3 月 4 日、2 月 26 日の気管支鏡検査及び針生検に基づき、右扁平上皮の肺癌と診断。
処置：　コデインリン酸塩の投与、在宅酸素療法、人工呼吸器による管理及び気管挿管下での治療、対症療法。
その他の所見：　食欲不振の検査のため CT を実施した。出血が予想される。出血性イベントとは判断されず。他院からの転移の報告なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject5*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：遠隔転移を伴う肺癌

投与中止に至った有害事象（基本語）：便潜血陽性

死　因：　非心血管性悪性腫瘍		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid

アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、2 型糖尿病
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症
現病歴：　脂肪肝
その他の有害事象：　背部痛、良性前立腺肥大症、不眠症、便潜血陽性、発熱

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 22 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 21 日	ACE inhibitors, plain
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 23 日	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 25 日	HMG CoA reductase inhibitors

LAFUTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	H2-receptor antagonists
BROTIZOLAM	20[redacted] 年 5 月 7 日	20[redacted] 年 5 月 20 日	Benzodiazepine derivatives
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 5 月 7 日	20[redacted] 年 5 月 20 日	Propionic acid derivatives
SOLIFENACIN	20[redacted] 年 5 月 7 日	継続	Drugs for urinary frequency and incontinence
AMINO ACIDS+ ELECTROLYTES +GLUCOSE +THIAMINE	20[redacted] 年 5 月 22 日	20[redacted] 年 5 月 31 日	Solutions affecting the electrolyte balance
CYANOCOBALAMIN+ PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted] 年 5 月 22 日	20[redacted] 年 5 月 31 日	Combinations of vitamins
SODIUM CHLORIDE	20[redacted] 年 5 月 22 日	20[redacted] 年 5 月 31 日	Salt solutions
ZOLPIDEM TARTRATE	20[redacted] 年 5 月 23 日	20[redacted] 年 5 月 23 日	Benzodiazepine related drugs
CAMPHOR +MENTHOL +METHYL SALICYLATE	20[redacted] 年 5 月 25 日	継続	Salicylic acid preparations
SENNOSIDE A+B	20[redacted] 年 5 月 26 日	20[redacted] 年 5 月 26 日	Contact laxatives
ATROPINE SULFATE	20[redacted]年 6 月 1 日	20[redacted] 年 6 月 1 日	Belladonna alkaloids, tertiary amines
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 6 月 1 日	20[redacted] 年 6 月 1 日	Piperazine derivatives
POTACOL-R	20[redacted] 年 6 月 1 日	20[redacted] 年 6 月 1 日	Solutions affecting the electrolyte balance
PARACETAMOL	20[redacted]年 6 月 2 日	20[redacted] 年 6 月 2 日	Anilides
BROTIZOLAM	20[redacted] 年 6 月 3 日	継続	Benzodiazepine derivatives

経過・処置：

20[redacted] 年 11 月 14 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 5 月 22 日	治験薬の最終投与日（投与 191 日目、総投与日数：191 日間）。

遠隔転移を伴う肺癌

発現日： 20[redacted] 年 5 月 21 日（投与 190 日目）

消失日：

治験薬との因果関係： 関連性なし

経過： 20[redacted] 年 4 月後半以降、食欲消失。20[redacted] 年 5 月に入って以降、倦怠感。心電図（ECG）：T 波異常及び ST 低下。

診断検査： 臨床検査：Hg: 10 g/dL（20[redacted] 年 10 月 11 日 13.2 g/dL、20[redacted] 年 5 月 7 日 10.8 g/dL、20[redacted] 年 6 月 2 日 10.5 g/dL、正常範囲: 14-18 g/dL）、潜血: 20[redacted] 年 5 月 17 日 +、20[redacted] 年 5 月 18 日 −、20[redacted] 年 5 月 19 日 +、胸部 X 線（CXR）：右肺門部腫瘤、胸部 CT：右肺門部腫瘤。

処置：	冠動脈 CT 血管造影：ステント内再狭窄なし、狭心症の原因となる狭窄なし。20[redacted] 年 6 月 1 日、気管支擦過ブラシ：小細胞癌（Class V）、20[redacted] 年 6 月 7 日、最終診断：肺癌。
その他の所見：	本最終診断によると、20[redacted] 年 5 月 22 日に行われた CT で認められた肝臓内複数腫瘤は、肺癌からの転移である。当院での処置なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject6* （**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**死亡**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　非心血管性その他：自然死		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　脂肪肝、腎嚢胞			
その他の有害事象：　鼻出血、鼻咽頭炎、ウイルス性胃腸炎			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 14 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
WARFARIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 14 日	Vitamin K antagonists
ALOGLIPTIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
AMLODIPINE +TELMISARTAN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists and Ca channel blockers
AZOSEMIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Sulfonamides, plain
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
ISOSORBIDE DINITRATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Organic nitrates
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
TIAPRIDE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Benzamides
PL GRAN.	20[redacted] 年 10 月 22 日	20[redacted] 年 10 月 26 日	Anilides

＊新薬承認情報提供時に置換えた

CARBOHYDRATES +K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted]年 12 月 21 日	20[redacted]年 12 月 21 日	Solutions for parenteral nutrition
CYANOCOBALAMIN+PYRIDOXINE+THIAMINE	20[redacted]年 12 月 21 日	20[redacted]年 12 月 21 日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12

経過・処置：

20[redacted]年 5 月 14 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 5 月 15 日	治験薬の最終投与日（投与 2 日目、総投与日数：2 日間）。

死亡

発現日：　20[redacted]年 12 月 26 日（投与 227 日目、投与終了 225 日目）
消失日：
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　20[redacted]年 9 月 10 日、Visit 3 来院。20[redacted]年 10 月 22 日、AE No. 3（ウイルス性胃腸炎）。20[redacted]年 1 月 7 日、予定日に来院しなかった。20[redacted]年 1 月 17 日、知人が電話で連絡を取った。20[redacted]年 12 月 26 日に死亡していたことを聴取した。
診断検査：　WBC 15910^2/micro、MCH 28.5 pg、好中球 80.2%、リンパ球 12.8%、TP 8.6 g/dL、ALT 46 IU/L、γ-GTP 168 IU/L、ALP 375 IU/L、CPK 728 IU/L、BUN 32.1 mg/dL、Cre 1.36 mg/dL、Cl 88 mEq/L、GLU 827 mg/dL、CRP 1.49 mg/dL。
処置：
その他の所見：

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject7*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**慢性閉塞性肺疾患（2 事象目）**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**呼吸困難、鼻出血、内出血発生の増加傾向、喀血**			
死　因：　非心血管性肺不全		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種（民族）**：　アジア人（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、萎縮性胃炎、気胸			
現病歴：　アレルギー性結膜炎、そう痒症、肺水腫			
その他の有害事象：　慢性閉塞性肺疾患（1 事象目）、内出血発生の増加傾向、腹部不快感、非定型マイコバクテリア感染、呼吸困難、喀血、鼻出血、胃炎、下痢			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 7 月 4 日	Antiarrhythmics, class Ic
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 8 月 22 日	Proton pump inhibitors

AMIODARONE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Antiarrhythmics, class III
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
FUROSEMIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Sulfonamides, plain
PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Thiazolidinediones
ROSUVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
TIOTROPIUM BROMIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Anticholinergics
VOGLIBOSE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha glucosidase inhibitors
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年 9 月 7 日	20[redacted] 年 9 月 13 日	Fluoroquinolones
REBAMIPIDE	20[redacted] 年 9 月 21 日	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted] 年 11 月 16 日	20[redacted] 年 11 月 16 日	Influenza vaccines
MOSAPRIDE CITRATE	20[redacted] 年 12 月 26 日	20[redacted] 年 12 月 29 日	Propulsives
CLARITHROMYCIN	20[redacted] 年 1 月 30 日	継続	Macrolides
ETHAMBUTOL	20[redacted] 年 1 月 30 日	継続	Other drugs for treatment of tuberculosis
RIFAMPICIN	20[redacted] 年 1 月 30 日	継続	Antibiotics
SPIRONOLACTONE	20[redacted] 年 2 月 14 日	継続	Aldosterone antagonists
EPINEPHRINE	20[redacted] 年 5 月 30 日	20[redacted] 年 5 月 30 日	Alpha- and beta-adrenoreceptor agonists

経過・処置：

20[redacted] 年 9 月 1 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 1 月 5 日	治験薬の最終投与日（投与 127 日目、総投与日数：127 日間）。

慢性閉塞性肺疾患（2 事象目）

発現日： 20[redacted] 年 1 月 23 日（投与 876 日目、投与終了 749 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 歩行時に窒息が認められ、慢性閉塞性肺疾患の進行が疑われた。
診断検査： 20[redacted] 年 1 月 23 日、心臓超音波検査、胸部 CT、心電図検査を実施した。心嚢水(−)、胸水(−)、肺気腫。20[redacted] 年 5 月 30 日、対光反射(−)、心停止。
処置： なし。在宅酸素療法継続。Aldactone-A（spironolactone）。20[redacted] 年 5 月 30 日、アドレナリン静脈内投与、胸部圧迫。
その他の所見： 20[redacted] 年 2 月 13 日、SpO_2 90%、身体運動困難、車椅子使用。心エコー検査で肺動脈圧 40、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）300（18.4 pg/mL 以下）。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject8* （**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**下部消化管出血、急性心不全**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**下部消化管出血**			
死　因：　心血管性心原性ショック／心力不全／心臓弁膜症：急性心不全		**転　帰**：　下部消化管出血：回復 急性心不全：死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　8[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、軽度労作性狭心症、心房細動／粗動、関節痛、腎動脈狭窄症			
現病歴：　便秘、痔核、鉄欠乏性貧血			
その他の有害事象：　なし			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 25 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 12 月 5 日	H2-receptor antagonists
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 25 日	HMG CoA reductase inhibitors
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 25 日	Alpha and beta blocking agents
FERRIC SODIUM CITRATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 25 日	Iron trivalent, oral preparations
KETOPROFEN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 25 日	Propionic acid derivatives
SENNOSIDE A+B CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 25 日	Contact laxatives
SITAGLIPTIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 25 日	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
TELMISARTAN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 25 日	Angiotensin II antagonists, plain
CARBOHYDRATES+K CHLORIDE +NACL+NA LACTATE	20[redacted]年 9 月 25 日	20[redacted]年 9 月 26 日	Solutions for parenteral nutrition
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted]年 12 月 6 日	20[redacted]年 3 月 25 日	Proton pump inhibitors
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 3 月 25 日	20[redacted]年 3 月 25 日	Solutions affecting the electrolyte balance

＊新薬承認情報提供時に置換えた

EPINEPHRINE	20[redacted]年 3 月 25 日	20[redacted]年 3 月 25 日	Adrenergic and dopaminergic agents
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年 3 月 25 日	20[redacted]年 3 月 25 日	Electrolyte solutions

経過・処置：

20[redacted]年 9 月 12 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 9 月 23 日	治験薬の最終投与日（投与 12 日目、総投与日数：12 日間）。

下部消化管出血

発現日： 20[redacted]年 9 月 23 日（投与 12 日目）
消失日： 20[redacted]年 9 月 30 日（投与 19 日目、投与終了 7 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年 9 月 23 日、メレナ、蒼白、倦怠感。20[redacted]年 9 月 25 日、輸血（4 U）継続。貧血症状は輸血後、改善した。20[redacted]年 9 月 29 日の血液検査：ヘモグロビン 9.4 g/dL。メレナは 20[redacted]年 9 月 29 日以降、認められなかった。
診断検査： 血液検査：赤血球数 2230000/μL、ヘモグロビン 6.8 g/dL、ヘマトクリット 20.5%、直腸指診：黒色便及び出血
処置： ソルデム 3A（4 U）輸液
その他の所見： 治験薬の薬効を考慮すると、出血悪化の可能性、及び重篤な本事象と治験薬との因果関係は否定できない。

急性心不全

発現日： 20[redacted]年 3 月 25 日（投与 196 日目、投与終了 184 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 呼吸困難を訴え、20[redacted]年 3 月 25 日、13 時以降に自宅にて倒れた。当院に救急搬送された。心肺蘇生術が実施されたが、16 時 4 分に死亡。
診断検査： 胸部 CT：肺うっ血、胸水
処置： 心肺蘇生術、挿管、除細動、Maylon、アドレナリン
その他の所見： 根本的な原因は、虚血性心筋症（陳旧性心筋梗塞）である。CPK-MB の増加は認められなかった。心筋梗塞の新たな発現はなかったと考えられる。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject9* **（試験 D5132C00001）**

重篤な有害事象（基本語）：冠動脈閉塞			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因： 心血管性大動脈解離又は破裂		**転　帰**： 死亡	
性　別： 女	**年　齢**： 7[redacted]歳	**人　種（民族）**： アジア人（日本人）	**投与群**： チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴： 治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、網膜裂孔、突発難聴、回転性めまい、硝子体剥離、硝子体浮遊物			
現病歴： 関節痛、便秘、湿疹			
その他の有害事象： 動脈出血			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 12 月 13 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
BETAMETHASONE+ GENTAMICIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Corticosteroids, potent, comb with antibiotics
CANDESARTAN CILEXETIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
GLYCERYL TRINITRATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Organic nitrates
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
LAFUTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	H2-receptor antagonists
MAGNESIUM OXIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Osmotically acting laxatives
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA ACETATE+NA CHLORIDE	20[redacted] 年 1 月 25 日	20[redacted] 年 1 月 25 日	Solutions affecting the electrolyte balance
DOPAMINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 1 月 25 日	20[redacted] 年 1 月 25 日	Adrenergic and dopaminergic agents
EPINEPHRINE	20[redacted] 年 1 月 25 日	20[redacted] 年 1 月 25 日	Adrenergic and dopaminergic agents

経過・処置：

20[redacted]年 12 月 14 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 1 月 18 日	治験薬の中断日（投与 36 日目）。
20[redacted]年 1 月 20 日	治験薬の再開日（投与 38 日目）。
20[redacted] 年 1 月 25 日	治験薬の最終投与日（投与 43 日目、総投与日数：42 日間）。

冠動脈閉塞

発現日： 20[redacted] 年 1 月 25 日（投与 43 日目）

消失日：

治験薬との因果関係： 関連性なし

経過： 20[redacted] 年 1 月 25 日 18:00、被験者が部屋で倒れているのを客が発見した。同日 18:37、救急隊員が心肺停止に対し心蘇生術を開始。同日 18:47、当院に到着。心蘇生術継続。同日 19:18、心室細動に対し電気ショック（DC）を実施。アドレナリン注入。同日 19:21、自発循環回復、心房細動。同日 19:30、血圧及び心拍数減少。同日 20:50、死亡。心電図：aVR での ST 上昇。V2-6、I、aVL、II 及び aVF での ST 低下。

診断検査：

処置：	
その他の所見：	被験者は、脂質異常症及び高血圧を有しており、本事象のリスクとなった。作用機序を考慮すると、治験薬が出血を促進した可能性があるが、本事象は、偶発的に生じた可能性が高い。したがって、本事象と治験薬との因果関係は否定できる。CK-MB:27 IU/L、トロポニン T:+、ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白（H-FABP）:+。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject10*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：前立腺癌、鼠径ヘルニア、口唇および口腔内癌			
投与中止に至った有害事象（基本語）：前立腺癌			
死　因：　非心血管性悪性腫瘍		**転　帰**：　前立腺癌：未回復 鼠径ヘルニア：回復 口唇および口腔内癌：死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　9[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、無症候性狭心症、痛風			
現病歴：　良性前立腺肥大症、難聴、糞塊、鼠径ヘルニア、口腔の良性新生物、腎嚢胞、慢性腎不全			
その他の有害事象：　良性前立腺肥大症			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMLODIPINE BESILATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 14 日	Dihydropyridine derivatives
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
MAGNESIUM OXIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Osmotically acting laxatives
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
NAFTOPIDIL	20[redacted] 年 3 月 12 日	継続	Alpha-adrenoreceptor antagonists
LEVOFLOXACIN	20[redacted] 年 3 月 27 日	20[redacted] 年 3 月 30 日	Fluoroquinolones
BICALUTAMIDE	20[redacted] 年 3 月 30 日	継続	Anti-androgens
LEUPRORELIN ACETATE	20[redacted] 年 4 月 13 日	継続	Gonadotropin releasing hormone analogues
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 9 月 14 日	20[redacted] 年 9 月 14 日	Solutions affecting the electrolyte balance
ELECTROLYTES NOS	20[redacted]年 9 月 14 日	20[redacted] 年 9 月 14 日	Solutions for parenteral nutrition

＊新薬承認情報提供時に置換えた

NIFEDIPINE	20[redacted]年9月14日	20[redacted]年9月14日	Dihydropyridine derivatives
PENTAZOCINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月14日	20[redacted]年9月14日	Benzomorphan derivatives
CEFMETAZOLE SODIUM	20[redacted]年9月14日	20[redacted]年9月15日	Second-generation cephalosporins
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年9月14日	20[redacted]年9月21日	Heparin group
CARBOHYDRATES+KCHLORIDE+NACL+NA LACTATE	20[redacted]年9月14日	20[redacted]年9月24日	Solutions for parenteral nutrition
ELECTROLYTES NOS	20[redacted]年9月14日	継続	Electrolyte solutions
AMINO ACIDS+ELECTROLYTES+GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted]年9月15日	20[redacted]年9月24日	Solutions affecting the electrolyte balance
ASCORBIC ACID	20[redacted]年9月15日	20[redacted]年9月24日	Ascorbic acid (vitamin C), plain
CYANOCOBALAMIN+PYRIDOXINE+THIAMINE	20[redacted]年9月15日	20[redacted]年9月24日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
AMLODIPINE BESILATE	20[redacted]年9月15日	20[redacted]年10月20日	Dihydropyridine derivatives
AMINO ACIDS+MINERALS+VITAMINS	20[redacted]年9月17日	20[redacted]年9月20日	Solutions for parenteral nutrition
MAGNESIUM CITRATE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Osmotically acting laxatives
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS
ATROPINE SULFATE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Belladonna alkaloids, tertiary amines
EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Adrenergic and dopaminergic agents
FENTANYL	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Phenylpiperidine derivatives
FLURBIPROFEN AXETIL	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Propionic acid derivatives
METAMIZOLE SODIUM	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Pyrazolones
PROPOFOL	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Other general anesthetics
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Opioid anesthetics
ROCURONIUM BROMIDE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Other quaternary ammonium compounds

SEVOFLURANE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月21日	Halogenated hydrocarbons
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月22日	First-generation cephalosporins
HEPARIN-FRACTION, SODIUM SALT	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年9月28日	Heparin group
FLOMOXEF SODIUM	20[redacted]年9月23日	20[redacted]年9月23日	Third-generation cephalosporins
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted]年9月25日	20[redacted]年10月2日	Contact laxatives
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年11月24日	20[redacted]年11月25日	Solutions affecting the electrolyte balance
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted]年11月24日	継続	First-generation cephalosporins
ELECTROLYTES NOS	20[redacted]年11月26日	20[redacted]年11月28日	Solutions for parenteral nutrition
GLUCOSE	20[redacted]年11月26日	継続	Solutions for parenteral nutrition
AMINO ACIDS+ ELECTROLYTES+ GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted]年11月29日	継続	Solutions affecting the electrolyte balance
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年11月29日	継続	Propionic acid derivatives

経過・処置：

20[redacted]年1月14日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年4月5日	治験薬の最終投与日（投与83日目、総投与日数：83日間）。

前立腺癌

発現日：　20[redacted]年3月27日（投与74日目）
消失日：
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　排尿が頻繁に認められ、血液検査にて前立腺特異抗原（PSA）値は高値であった。前立腺肥大の再発を疑い、検査を行った結果、前立腺癌が認められた。
診断検査：　直腸指診及び膀胱鏡検査を実施した。これらの検査の結果、前立腺癌と診断された。
処置：　20[redacted]年3月30日から経口抗腫瘍剤による治療を開始。
その他の所見：　腹部CTスキャンより、癌の肝転移が疑われる。

鼡径ヘルニア

発現日：　20[redacted]年9月14日（投与245日目、投与終了162日目）
消失日：　20[redacted]年11月15日（投与307日目、投与終了224日目）
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　嵌頓鼡径ヘルニアのため来院。ヘルニアは、医師による処置で整復したが、再発した。したがって、20[redacted]年9月21日、メッシュプラグ法が施行された。
診断検査：　20[redacted]年9月14日、腹部CTスキャン及び腹部超音波にて、ヘルニアが確認された。

処置：	20[redacted] 年 9 月 21 日に手術実施。20[redacted] 年 11 月 15 日、ヘルニアの再発なし。治療の完了となった。
その他の所見：	被験者は、治験薬を 5 カ月間以上服用していない。また、服用期間は 2 カ月間であった。したがって、治験薬との因果関係はないと考えられる。
口唇および口腔内癌	
発現日：	20[redacted] 年 11 月 24 日（投与 316 日目、投与終了 233 日目）
消失日：	
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 10 月 6 日、良性腫瘍と診断された。20[redacted] 年 8 月 7 日、リンパ節（LN）転移の疑いがあったが、腫瘍悪性化とは診断されず、様子を見ることとした。
診断検査：	20[redacted] 年 11 月 26 日、経過及び全身状態の悪化から、口内の良性腫瘍が悪性化したと判断された。
処置：	支持療法。MED No. 38～42 参照。20[redacted] 年 11 月 24 日、悪液質にて入院。したがって、因果関係はないと考えられる。
その他の所見：	治験薬投与期間は 3 カ月間であり、短期間である。本事象の発現は、治験薬投与終了の半年後である。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject11*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**扁平上皮癌**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　非心血管性悪性腫瘍		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　便秘、不眠症			
その他の有害事象：　腓骨骨折、痔核、高血圧、頭痛			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 11 月 1 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 11 月 8 日	20[redacted] 年 2 月 9 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 3 月 14 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 3 月 12 日	ACE inhibitors, plain
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
MAGNESIUM OXIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Osmotically acting laxatives

＊新薬承認情報提供時に置換えた

PRAVASTATIN SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
TRIAZOLAM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Benzodiazepine derivatives
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 5 月 7 日	20[redacted] 年 7 月 31 日	Propionic acid derivatives
REBAMIPIDE	20[redacted] 年 5 月 7 日	20[redacted] 年 7 月 31 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
VALSARTAN	20[redacted]年 3 月 13 日	継続	Angiotensin II antagonists, plain
SENNOSIDE A+B	20[redacted] 年 7 月 10 日	継続	Contact laxatives
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 9 月 2 日	Third-generation cephalosporins
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 9 月 2 日	Propionic acid derivatives
REBAMIPIDE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 9 月 2 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
RILMAZAFONE	20[redacted] 年 11 月 6 日	20[redacted] 年 11 月 6 日	Benzodiazepine derivatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 11 月 7 日	20[redacted]年 11 月 7 日	Amides
CEFAZOLIN	20[redacted] 年 11 月 7 日	20[redacted] 年 11 月 8 日	First-generation cephalosporins
CEFDITOREN PIVOXIL	20[redacted] 年 11 月 8 日	20[redacted] 年 11 月 15 日	Third-generation cephalosporins
LOXOPROFEN	20[redacted] 年 11 月 8 日	20[redacted]年 11 月 15 日	Propionic acid derivatives
TEPRENONE	20[redacted] 年 11 月 8 日	20[redacted] 年 11 月 15 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
TIZANIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 12 月 11 日	20[redacted] 年 12 月 14 日	Other centrally acting agents
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 12 月 11 日	継続	Propionic acid derivatives
BACTERIA NOS	20[redacted]年 4 月 3 日	継続	Antidiarrheal microorganisms
CARBOCISTEINE	20[redacted] 年 4 月 3 日	継続	Mucolytics
GENERAL NUTRIENTS	20[redacted] 年 4 月 3 日	継続	GENERAL NUTRIENTS
LANSOPRAZOLE	20[redacted] 年 4 月 3 日	継続	Proton pump inhibitors
PREGABALIN	20[redacted] 年 4 月 3 日	継続	Other analgesics and antipyretics
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 4 月 3 日	継続	Sodium

経過・処置：

20[redacted] 年 3 月 14 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 11 月 1 日	治験薬の中断日（投与 598 日目）。

20[redacted] 年 11 月 8 日	治験薬の再開日（投与 605 日目）。
20[redacted] 年 2 月 9 日	治験薬の最終投与日（投与 698 日目、総投与日数：692 日間）。

扁平上皮癌

発現日： 20[redacted] 年 7 月 17 日（投与 491 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 頸部リンパ節腫脹と診断された。20[redacted] 年 11 月 6 日、他院に入院。20[redacted] 年 11 月 7 日、リンパ節腫脹切除の手術施行。20[redacted] 年 11 月 8 日、退院。
診断検査： CT の結果、頸部に病変が認められた。生検にて悪性でないことが判明。穿刺吸引細胞診の結果、クラス 2 であった。
処置： 20[redacted] 年 7 月 31 日～20[redacted]年 9 月 2 日まで、Flomox（cefcapene pivoxil hydrochloride）、Mucosta（rebamipide）、Loxonin（loxoprofen sodium）の経口投与。20[redacted] 年 11 月 7 日、頸部リンパ節腫脹切除の外科的処置。
その他の所見： 事象名の変更はあったが、治験薬の投与開始後に明らかとなったため、治験薬との因果関係は否定できない。被験者に癌の既往歴なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject12*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**細菌性肺炎**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**内出血発生の増加傾向**			
死 因： 非心血管性感染（敗血症を含む）		**転 帰**： 死亡	
性 別： 男	**年 齢**： 8[redacted] 歳	**人 種（民族）**： アジア人（日本人）	**投与群**： チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子： ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴： 治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、中程度労作性狭心症、うっ血性心不全			
現病歴： 便秘、高カリウム血症、増殖性網膜症			
その他の有害事象： 発疹			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 3 月 8 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMLODIPINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dihydropyridine derivatives
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Drugs for treat of hyperkalemia/ hyperphosphatemia
CANDESARTAN CILEXETIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain

＊新薬承認情報提供時に置換えた

CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
FLUOROMETHOLONE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Corticosteroids, plain
INSULIN ASPART	試験開始 1 カ月超前から	継続	Insulins/analogues for inj,int/long-act+fast-actin
INSULIN GLARGINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Insulins and analogues for injection, long-acting
KALLIDINOGENASE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Enzymes
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
MOSAPRIDE CITRATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Propulsives
PRAVASTATIN SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
SENNOSIDE A+B	試験開始 1 カ月超前から	継続	Contact laxatives
DIPHENHYDRAMINE+ HYDROCORTISONE+ NEOMYCIN	20[redacted] 年 3 月 30 日	20[redacted] 年 4 月 8 日	Corticosteroids, weak, comb with antibiotics
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 2 月 28 日	継続	Mucolytics
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 3 月 28 日	継続	Fluoroquinolones

経過・処置：

20[redacted] 年 3 月 9 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 4 月 4 日	治験薬の最終投与日（投与 27 日目、総投与日数：27 日間）。

細菌性肺炎

発現日： 20[redacted]年 3 月 27 日（投与 384 日目、投与終了 357 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 3 月 29 日、被験者死亡。その他の情報なし。左肺野に浸潤。
診断検査： 20[redacted] 年 3 月 28 日、X 線にて肺炎が疑われた。発熱、咳、痰が認められ、来院した。
処置： Avelox（moxifloxacin hydrochloride）、Mucosolvan（ambroxol hydrochloride）。治療は薬剤療法のみであった。
その他の所見： 治験薬中止後、慢性閉塞性肺疾患と診断された。その他の肺疾患の既往歴なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject13*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：急性心筋梗塞			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　心血管性急性心筋梗塞		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、胃潰瘍			
現病歴：　脂肪肝			
その他の有害事象：　頚腕症候群			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	H2-receptor antagonists
PERINDOPRIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
KETOPROFEN	20[redacted] 年 9 月 25 日	継続	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
EPINEPHRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 1 月 23 日	20[redacted] 年 1 月 23 日	Adrenergic and dopaminergic agents
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted] 年 1 月 23 日	20[redacted] 年 1 月 23 日	Solutions affecting the electrolyte balance

経過・処置：

20[redacted] 年 1 月 24 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 1 月 21 日	治験薬の最終投与日（投与 364 日目、総投与日数：364 日間）。

急性心筋梗塞

発現日：　20[redacted] 年 1 月 23 日（投与 366 日目、投与終了 2 日目）
消失日：
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　心肺停止（CPA）により救急搬送。
診断検査：　WBC、CPK、CPK-MB、トロポニン T は高値であった。
処置：　なし
その他の所見：

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject14*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**遠隔転移を伴う胃癌**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**遠隔転移を伴う胃癌**			
死　因：　非心血管性悪性腫瘍		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　なし			
その他の有害事象：　アレルギー性鼻炎、便秘×2 事象、鼻咽頭炎×3 事象、回転性めまい、悪心、外傷性血腫、足部白癬、関節損傷、高血圧、頭部損傷			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
PERINDOPRIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
PL GRAN.	20[redacted]年 3 月 14 日	20[redacted]年 3 月 19 日	Anilides
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 3 月 14 日	20[redacted]年 3 月 28 日	Other antihistamines for systemic use
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 3 月 28 日	20[redacted]年 3 月 28 日	Other antiallergics
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年 9 月 11 日	20[redacted]年 1 月 8 日	Osmotically acting laxatives
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Mucolytics
DEXTROMETHORPHAN	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Opium alkaloids and derivatives
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Piperazine derivatives
PL GRAN.	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Anilides
BETAHISTINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 22 日	20[redacted]年 1 月 10 日	Antivertigo preparations
MECOBALAMIN	20[redacted]年 12 月 22 日	20[redacted]年 1 月 10 日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
DEXTROMETHORPHAN	20[redacted]年 5 月 1 日	20[redacted]年 5 月 8 日	Opium alkaloids and derivatives
PL GRAN.	20[redacted]年 5 月 1 日	20[redacted]年 5 月 8 日	Anilides
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年 5 月 1 日	20[redacted]年 5 月 8 日	Amino acids
CARBOCISTEINE	20[redacted]年 1 月 28 日	20[redacted]年 2 月 3 日	Mucolytics
DEXTROMETHORPHAN	20[redacted]年 1 月 28 日	20[redacted]年 2 月 3 日	Opium alkaloids and derivatives
HERBAL NOS	20[redacted]年 1 月 28 日	20[redacted]年 2 月 3 日	Other therapeutic products
CEFOPERAZONE +SULBACTAM	20[redacted]年 4 月 22 日	継続	Combinations of antibacterials

＊新薬承認情報提供時に置換えた

METOCLOPRAMIDE	20[redacted]年4月22日	継続	Propulsives
CYANOCOBALAMIN +PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted]年4月23日	20[redacted]年4月26日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年4月24日	20[redacted]年4月24日	Osmotically acting laxatives
SENNOSIDE A+B	20[redacted]年4月24日	20[redacted]年4月25日	Contact laxatives
CELECOXIB	20[redacted]年4月24日	20[redacted]年4月29日	Coxibs
ALOSENN	20[redacted]年4月25日	20[redacted]年4月29日	Contact laxatives
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年4月25日	20[redacted]年4月29日	Osmotically acting laxatives
PROCHLORPERAZINE	20[redacted]年4月25日	20[redacted]年4月29日	Other antiemetics
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月25日	継続	Natural opium alkaloids
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月25日	継続	Natural opium alkaloids
HEPARIN	20[redacted]年4月29日	20[redacted]年4月30日	Heparin group
FAMOTIDINE	20[redacted]年4月30日	20[redacted]年5月1日	H2-receptor antagonists
BETAMETHASONE	20[redacted]年5月2日	20[redacted]年5月15日	Glucocorticoids
TERBINAFINE	20[redacted]年5月4日	継続	Other antifungals for topical use
AMLODIPINE BESILATE	20[redacted]年5月7日	20[redacted]年5月13日	Dihydropyridine derivatives
FENTANYL	20[redacted]年5月9日	20[redacted]年5月14日	Phenylpiperidine derivatives
MORPHINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年5月12日	20[redacted]年5月19日	Natural opium alkaloids
FUROSEMIDE	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年5月19日	Sulfonamides, plain

経過・処置：

20[redacted]年3月6日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年4月22日	治験薬の最終投与日（投与778日目、総投与日数：778日間）。

遠隔転移を伴う胃癌

発現日：　20[redacted]年4月15日（投与771日目）
消失日：
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　嘔吐、胃痛。消化管出血なし、メレナ。癌の原発部位は胃。
診断検査：　肝腫瘍、肺転移、リンパ節転移。組織診の結果は、「部分的に管状構造を示す低～中分化型腺癌、Group 5」。
処置：　緩和ケア
その他の所見：　胃癌の既往なし。本被験者の胃癌は肝臓に転移している。

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与1日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算、投与終了1日目は治験薬の最終投与日翌日を1日目として起算

被験者番号：subject15*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**肝細胞癌、心不全、胃腸出血**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　非心血管性出血		**転　帰**：　肝細胞癌：未回復 心不全：未回復 胃腸出血：死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　8[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、無症候性狭心症、うっ血性心不全			
現病歴：　胆石症、高尿酸血症、腎不全			
その他の有害事象：　脱水、皮脂欠乏性湿疹、擦過傷×2 事象、尿管結石、肝硬変、嘔吐、尿失禁、便秘、良性前立腺肥大症、皮膚乾燥、鼻咽頭炎、足部白癬、高カリウム血症			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
SPIRONOLACTONE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 8 月 9 日	Aldosterone antagonists
ALLOPURINOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 18 日	Preparations inhibiting uric acid production
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 1 月 10 日	Alpha and beta blocking agents
VALSARTAN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 1 月 16 日	Angiotensin II antagonists, plain
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
PRAVASTATIN SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
MANGANESE CHLORIDE TETRAHYDRATE	20[redacted]年 10 月 31 日	20[redacted]年 10 月 31 日	Other magnetic resonance imaging contrast media
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 11 月 29 日	Influenza vaccines
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年 8 月 9 日	20[redacted]年 8 月 9 日	Solutions affecting the electrolyte balance
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted]年 10 月 29 日	20[redacted]年 10 月 29 日	Influenza vaccines
AZOSEMIDE	20[redacted]年 12 月 21 日	20[redacted]年 9 月 26 日	Sulfonamides, plain
BETAMETHASONE VALERATE	20[redacted]年 2 月 27 日	継続	Corticosteroids, potent (group III)

＊新薬承認情報提供時に置換えた

MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	20[redacted]年2月27日	継続	Heparins or heparinoids for topical use
FEBUXOSTAT	20[redacted]年4月18日	継続	Preparations inhibiting uric acid production
ALPROSTADIL	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Prostaglandins
ANTINEOPLASTIC AGENTS	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	ANTINEOPLASTIC AGENTS
GELATIN	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Blood substitutes and plasma protein fractions
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Heparin group
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Diphenylmethane derivatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Amides
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Serotonin (5HT3) antagonists
PENTAZOCINE	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Benzomorphan derivatives
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月7日	First-generation cephalosporins
AMINOACETIC ACID+CYSTEINE +GLYCYRRHIZIC ACID	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月16日	Liver therapy
GLYCEROL	20[redacted]年7月9日	20[redacted]年7月9日	Enemas
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年7月10日	継続	Osmotically acting laxatives
CEFOPERAZONE +SULBACTAM	20[redacted]年7月12日	20[redacted]年7月15日	Combinations of antibacterials
AMINO ACIDS NOS	20[redacted]年7月16日	継続	Amino acids and derivatives
LOXOPROFEN	20[redacted]年7月16日	継続	Propionic acid derivatives
TEPRENONE	20[redacted]年7月16日	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
URSODEOXYCHOLIC ACID	20[redacted]年7月16日	継続	Bile acid preparations
ENZYMES NOS	20[redacted]年7月22日	継続	Enzymes
MOSAPRIDE CITRATE	20[redacted]年7月22日	継続	Propulsives
ALPROSTADIL	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	Prostaglandins
ANTINEOPLASTIC AGENTS	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	ANTINEOPLASTIC AGENTS
GELATIN	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	Blood substitutes and plasma protein fractions

HEPARIN SODIUM	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	Heparin group
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	Diphenylmethane derivatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	Amides
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	Serotonin (5HT3) antagonists
PENTAZOCINE	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	Benzomorphan derivatives
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月16日	First-generation cephalosporins
AMINOACETIC ACID+CYSTEINE +GLYCYRRHIZIC ACID	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月22日	Liver therapy
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月16日	継続	Alpha-adrenoreceptor antagonists
ALBUMIN HUMAN	20[redacted]年8月17日	20[redacted]年8月19日	Blood substitutes and plasma protein fractions
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted]年8月22日	20[redacted]年8月22日	Contact laxatives
BISACODYL	20[redacted]年8月23日	20[redacted]年8月23日	Enemas
FUROSEMIDE	20[redacted]年10月3日	継続	Sulfonamides, plain
SPIRONOLACTONE	20[redacted]年10月3日	継続	Aldosterone antagonists
TOLVAPTAN	20[redacted]年10月9日	20[redacted]年10月31日	Vasopressin antagonists
UREA	20[redacted]年10月15日	継続	Carbamide products
TRICHLORMETHIAZIDE	20[redacted]年11月1日	20[redacted]年12月19日	Thiazides, plain
AMINOACETIC ACID+CYSTEINE+ GLYCYRRHIZIC ACID	20[redacted]年11月11日	20[redacted]年11月20日	Liver therapy
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年11月13日	20[redacted]年11月13日	Diphenylmethane derivatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年11月13日	20[redacted]年11月13日	Amides
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年11月13日	20[redacted]年11月13日	Serotonin (5HT3) antagonists
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年11月13日	20[redacted]年11月13日	Electrolyte solutions
SODIUM THIOSULFATE	20[redacted]年11月13日	20[redacted]年11月13日	Antidotes
LANOCONAZOLE	20[redacted]年12月30日	継続	Imidazole and triazole derivatives
CARVEDILOL	20[redacted]年1月17日	継続	Alpha and beta blocking agents

AMINO ACIDS+ELECTROLYTES +GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted] 年 1 月 28 日	20[redacted] 年 1 月 28 日	Solutions affecting the electrolyte balance
AMINOACETIC ACID+CYSTEINE+ GLYCYRRHIZIC ACID	20[redacted] 年 1 月 28 日	20[redacted] 年 1 月 28 日	Liver therapy
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted] 年 1 月 28 日	20[redacted] 年 1 月 28 日	Other systemic hemostatics
FUROSEMIDE	20[redacted] 年 1 月 28 日	20[redacted] 年 1 月 28 日	Sulfonamides, plain
METOCLOPRAMIDE	20[redacted] 年 1 月 28 日	20[redacted] 年 1 月 28 日	Propulsives
SODIUM CHLORIDE	20[redacted] 年 1 月 28 日	20[redacted] 年 1 月 28 日	Electrolyte solutions
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年 1 月 28 日	20[redacted] 年 1 月 28 日	Amino acids

経過・処置：

20[redacted] 年 10 月 27 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 7 月 3 日	治験薬の最終投与日（投与 616 日目、総投与日数：616 日間）。

肝細胞癌

発現日： 20[redacted] 年 6 月 26 日（投与 609 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 6 月 13 日、循環器科にて健康診断を受けた。肝機能異常。20[redacted] 年 6 月 17 日、胃腸科受診。20[redacted] 年 7 月 1 日、放射線科受診。
診断検査： 20[redacted] 年 6 月 13 日、AST 152 IU/L、ALT 110 IU/L。20[redacted] 年 6 月 17 日、腹部エコー。肝右葉に直径 89.5*73.6 mm の腫瘍性病変。20[redacted] 年 6 月 18 日、腹部造影 CT。
処置： 経カテーテル動脈塞栓術。絶食下での薬物治療。
その他の所見： 入院となったため、重篤な有害事象となった。転移なし。

心不全

発現日： 20[redacted]年 10 月 3 日（投与 708 日目、投与終了 92 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted]年 10 月 3 日、放射線科にて健康診断を受けた。労作時の息切れ及び下腿の浮腫が認められた。その後、循環器内科受診。
診断検査： 20[redacted] 年 10 月 3 日、胸部 X 線検査。肺血管陰影の増強が認められた。ALB 2.3/dL、AST 190 IU/L、ALT 277 IU/L、BNP 943.9 pg/mL、CRE 1.18 mg/dL。20[redacted] 年 10 月 7 日、ALB 2.5/dL、AST 236 IU/L、ALT 240 IU/L、CRE 1.2 mg/dL。
処置： 内服薬の調整。20[redacted] 年 10 月 3 日、経口錠剤、Lasix（furosemide）及び Aldactone-A（spironolactone）開始。20[redacted]年 10 月 9 日、経口錠剤 Samsca（tolvaptan）開始。
その他の所見： 入院となったため、重篤な有害事象となった。現時点で治験薬は中止している。本事象と治験薬との因果関係は関連性なしと判断した。

胃腸出血

発現日： 20[redacted] 年 1 月 21 日（投与 818 日目、投与終了 202 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 6 月 13 日、循環器科にて健康診断を受けた。肝機能異常。20[redacted] 年 6 月 17 日、胃腸科受診。20[redacted] 年 7 月 1 日、放射線科受診。

診断検査：	20[redacted] 年 1 月 28 日、腹部造影 CT。肝細胞癌の増殖が認められた。胆道系出血の可能性あり。腹水なし。両側性腎萎縮症。AST 805 IU/L、ALT 1218 IU/L。
処置：	絶食下での薬物治療。
その他の所見：	入院となったため、重篤な有害事象となった。出血の原因は肝細胞癌である。

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject16*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：自殺既遂			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　非心血管性自殺		**転　帰**：　死亡	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上			
既往歴：　治療を要する高血圧			
現病歴：　高脂血症			
その他の有害事象：　不眠症			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
ZOLPIDEM TARTRATE	20[redacted] 年 4 月 1 日	継続	Benzodiazepine related drugs

経過・処置：

20[redacted] 年 2 月 17 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 8 月 1 日	治験薬の最終投与日（投与 167 日目、総投与日数：167 日間）。

自殺既遂

発現日：	20[redacted] 年 8 月 1 日（投与 167 日目）
消失日：	
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 8 月 1 日、被験者（subject16*）の妻が入院中であったが、外出し戻ってこなかった。看護師の聴取によると、妻は夫と一緒に自宅の浴室で死んでいた。20[redacted] 年 8 月 2 日、夫は被験者（subject16*）と判明した。
診断検査：	不明。
処置：	なし。
その他の所見：	妻の病気に苦痛を感じた結果、精神的に追い詰められた。被験者に、治験前のうつ病の既往歴なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

2.7.6.2.3.2.4.5 重篤な有害事象

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）を器官別大分類別に表 147に、基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.2%）に表 148に示した。

重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。

最も多く認められた重篤な有害事象（出血を含む）の器官別大分類は心臓障害、胃腸障害、感染症および寄生虫症であった。これらの事象の発現率は投与群間で同程度であった。

最も多く認められた重篤な有害事象（出血を含む）の基本語は、非心臓性胸痛、心房細動、肺炎であった。これらの事象の発現率は投与群間で同程度であった。

日本人集団では、最も多く認められた重篤な有害事象（出血を含む）の基本語は白内障、胃癌、大腸ポリープであった。

表 147　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別の要約（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	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）
重篤な有害事象発現例数 [a]	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%)
胃腸障害	250 (3.6%)	207 (3.0%)	154 (2.2%)	13 (4.3%)	13 (4.3%)	6 (2.0%)
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%)
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%)
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%)
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%)
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%)
筋骨格系および結合組織障害	112 (1.6%)	119 (1.7%)	143 (2.0%)	0	4 (1.3%)	4 (1.3%)
神経系障害	96 (1.4%)	94 (1.4%)	96 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)
血管障害	88 (1.3%)	85 (1.2%)	119 (1.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
腎および尿路障害	74 (1.1%)	80 (1.1%)	64 (0.9%)	0	1 (0.3%)	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%)
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	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	1 (0.3%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	10 (0.1%)	13 (0.2%)	12 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	9 (0.1%)	10 (0.1%)	15 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	6 (0.1%)	4 (0.1%)	5 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0

表 147　治療期間中の重篤な有害事象の器官別大分類別の要約（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	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）
内分泌障害	3 (0.0%)	3 (0.0%)	4 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	3 (0.0%)	3 (0.0%)	7 (0.1%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.6.1.4 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.6.1.4 から引用
MedDRA version 17.0
患者が複数の重篤な有害事象を発現した場合、各器官別大分類で 1 回ずつ集計した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した重篤な有害事象が含まれる。
a　　重篤な有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。

表 148　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.2%）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）
重篤な有害事象発現例数 [a]	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
心房細動	57 (0.8%)	74 (1.1%)	52 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
肺炎	46 (0.7%)	41 (0.6%)	55 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0
慢性閉塞性肺疾患	40 (0.6%)	28 (0.4%)	34 (0.5%)	0	0	3 (1.0%)
うっ血性心不全	36 (0.5%)	37 (0.5%)	31 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
狭心症	35 (0.5%)	36 (0.5%)	46 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心不全	30 (0.4%)	39 (0.6%)	38 (0.5%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
変形性関節症	30 (0.4%)	40 (0.6%)	55 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
失神	28 (0.4%)	21 (0.3%)	17 (0.2%)	0	1 (0.3%)	0
前立腺癌	25 (0.4%)	25 (0.4%)	32 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
呼吸困難	21 (0.3%)	19 (0.3%)	8 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
鼠径ヘルニア	21 (0.3%)	22 (0.3%)	18 (0.3%)	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
死亡	19 (0.3%)	17 (0.2%)	25 (0.4%)	0	0	0
鼻出血	19 (0.3%)	15 (0.2%)	2 (0.0%)	0	0	0
胃腸出血	19 (0.3%)	13 (0.2%)	7 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
腎結石症	19 (0.3%)	10 (0.1%)	6 (0.1%)	0	0	0
心突然死	19 (0.3%)	19 (0.3%)	26 (0.4%)	0	0	0
気管支炎	18 (0.3%)	9 (0.1%)	18 (0.3%)	0	0	0
尿路感染	18 (0.3%)	19 (0.3%)	8 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0
急性腎不全	17 (0.2%)	20 (0.3%)	16 (0.2%)	0	0	0
出血性胃潰瘍	16 (0.2%)	13 (0.2%)	6 (0.1%)	0	0	0
外傷性頭蓋内出血	16 (0.2%)	14 (0.2%)	9 (0.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)

表 148　治療期間中の重篤な有害事象の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.2%）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）
大動脈瘤	14 (0.2%)	11 (0.2%)	11 (0.2%)	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	2 (0.7%)	1 (0.3%)
胃炎	14 (0.2%)	4 (0.1%)	10 (0.1%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.6.1.5 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.6.1.5 から引用
MedDRA version 17.0
患者が複数の重篤な有害事象を発現した場合、各基本語で 1 回ずつ集計した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した重篤な有害事象が含まれる。
a　　重篤な有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。

なお、重篤な有害事象（死亡を含む、かつ出血を除く）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、PEGASUS 試験の治験総括報告書　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を発現した症例一覧を表 149に示した。

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject17*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	767	顎関節症候群	55 / 62	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						外傷性血腫	95 / 231	137	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻出血	284 / 284	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻咽頭炎	306 / 308	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						挫傷	543 / 555	13	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻咽頭炎	735 / 745	11	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						喀血	739 / 911	173	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						胃炎	880 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						間質性肺疾患	936 / NA		未回復	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject18*	アジア人（日本人）	男	8[redacted]	1065	喘鳴	64 / 64	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						喘息	82 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						便秘	244 / 288	45	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						上気道の炎症	279 / 294	16	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						肺炎球菌性肺炎	285 / 294	10	回復	中等度	重篤	あり	継続
						鼻咽頭炎	413 / 421	9	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	794 / 795	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	820 / 824	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	1030 / 1036	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject19*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	810	鼻咽頭炎	484 / 488	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						非心臓性胸痛	649 / 649	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	649 / 836	188	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						上腹部痛	719 / 829	111	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						良性前立腺肥大症	729 / NA		未回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鉄欠乏性貧血	786 / NA		未回復	軽度	非重篤	あり	継続
						側頭動脈炎	799 / NA		未回復	軽度	重篤	あり	一時中断
						不眠症	826 / 895	70	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						心房細動	855 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						膀胱炎	981 / 988	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject20*	アジア人（日本人）	女	7[redacted]	834	内出血発生の増加傾向	26 / 617	592	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						歯痛	346 / 352	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						上腹部痛	428 / 449	22	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						結腸癌	497 / 562	66	回復	中等度	重篤	なし	一時中断
						非心臓性胸痛	500 / 502	3	回復	軽度	重篤	なし	継続
						便秘	508 / 1069	562	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						上室性頻脈	537 / 537	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						身体表現性心血管系障害	538 / 544	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						イレウス	546 / 562	17	回復	中等度	重篤	なし	継続
						高コレステロール血症	546 / 897	352	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						上室性頻脈	661 / 846	186	回復	軽度	重篤	あり	継続
						インフルエンザ	821 / 827	7	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						筋肉痛	837 / 897	61	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						挫傷	897 / 988	92	回復	軽度	非重篤	あり	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						上室性頻脈	1069 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject21*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	552	眼瞼炎	265 / 349	85	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						血便排泄	415 / 418	4	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						大腸腺腫	435 / 602	168	回復	軽度	重篤	なし	一時中断
						処置による出血	486 / 507	22	回復	中等度	重篤	あり	継続
						湿疹	494 / 507	14	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						菌血症	495 / 516	22	回復	軽度	重篤	なし	継続
						出血性貧血	498 / 516	19	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						霰粒腫	538 / 566	29	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						処置による出血	582 / 602	21	回復	中等度	重篤	あり	継続
						敗血症性ショック	587 / 602	16	回復	中等度	重篤	なし	継続
						視神経乳頭出血	594 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						網膜出血	594 / 657	64	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject22*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	135	末梢動脈血栓症	56 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	投与中止
						顔面損傷	87 / 87	1	回復	中等度	重篤	あり	継続
						顔面損傷	87 / 87	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						うっ血性心不全	560 / NA		未回復	重度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject23*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	818	内出血発生の増加傾向	2 / NA		未回復	軽度	非重篤	あり	継続
						高尿酸血症	56 / NA		未回復	軽度	非重篤	あり	継続
						慢性心不全	112 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
						挫傷	147 / 157	11	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						腸閉塞	368 / 370	3	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						腸閉塞	380 / 381	2	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻咽頭炎	516 / 516	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						便秘	520 / NA		未回復	軽度	非重篤	あり	継続
						排尿困難	523 / 788	266	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						不眠症	683 / 693	11	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject24*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	946	ヘルペス眼感染	311 / 343	33	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						ざ瘡	391 / 394	4	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						脊椎痛	406 / 412	7	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						歯周炎	483 / 514	32	回復	軽度	重篤	あり	継続
						咳嗽	618 / 644	27	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						狭心症	920 / 977	58	回復	軽度	重篤	なし	一時中断
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject25*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	19	虚血性大腸炎	17 / 24	8	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						注射部位感染	23 / 25	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						高血圧	69 / 113	45	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						洞不全症候群	743 / 778	36	回復	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject26*	アジア人（日本人）	男	8[redacted]	320	転倒	43 / 43	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						橈骨骨折	43 / 92	50	回復	中等度	重篤	なし	一時中断
						外傷性血腫	43 / 120	78	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						湿疹	89 / 92	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						外陰部腟カンジダ症	155 / 169	15	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						口腔咽頭不快感	211 / 589	379	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						内出血発生の増加傾向	274 / 323	50	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						小腸出血	392 / 400	9	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						高カリウム血症	395 / 420	26	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃腸管腺腫	396 / 844	449	回復	軽度	重篤	なし	継続
						胆嚢癌	403 / NA		未回復	重度	重篤	なし	投与中止
						肺炎	407 / 421	15	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						下痢	498 / 501	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						間質性肺疾患	618 / 682	65	回復	中等度	重篤	なし	継続
						精巣上体炎	667 / 716	50	回復	中等度	重篤	なし	継続
						胆管炎	744 / 755	12	回復	中等度	重篤	なし	継続
						うっ血性心不全	782 / 802	21	回復	軽度	重篤	なし	継続
						うっ血性心不全	1033 / 1058	26	回復	中等度	重篤	なし	継続
						結腸腺癌	1040 / 1089	50	回復	軽度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject27*	アジア人（日本人）	女	7[redacted]	1042	食道潰瘍出血	109 / 389	281	回復	重度	重篤	あり	一時中断
						皮膚乾燥	156 / 178	23	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						浮動性めまい	290 / 290	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃食道逆流性疾患	347 / 845	499	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	356 / 376	21	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						狭心症	670 / 844	175	回復	中等度	重篤	なし	一時中断
						喘息	832 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						筋痙縮	927 / 1066	140	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject28*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	365	結膜炎	55 / 177	123	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						眼乾燥	55 / 177	123	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						硝子体浮遊物	55 / 334	280	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						湿疹	64 / 274	211	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						眼脂	135 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						湿疹	211 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						外傷性血腫	268 / 268	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						爪囲炎	268 / 288	21	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						湿疹	274 / 897	624	回復	軽度	非重篤	なし	一時中断
						鼻出血	288 / 288	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						皮膚型リンパ腫	470 / NA		未回復	重度	重篤	あり	継続
						糖尿病	470 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	868 / 874	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腎機能障害	897 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						湿疹	897 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject29*	アジア人（日本人）	女	7[redacted]	7	鉄欠乏性貧血	7 / 43	37	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						便秘	104 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						歯肉膿瘍	287 / 516	230	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						歯周炎	298 / 516	219	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						蜂巣炎	412 / 436	25	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						胃腸出血	436 / 436	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鉄欠乏性貧血	531 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject30*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	893	鼻咽頭炎	131 / 140	10	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						出血性腸憩室	506 / 512	7	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						大腸ポリープ	508 / 550	43	回復	軽度	重篤	なし	継続
						顔面骨骨折	1004 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
						失神	1004 / 1004	1	回復	中等度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject31*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	226	背部痛	211 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						出血性腸憩室	226 / 236	11	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
						出血性腸憩室	571 / 576	6	回復	中等度	重篤	なし	継続
						大腸ポリープ	574 / 624	51	回復	中等度	重篤	なし	継続
						結腸癌	667 / NA		未回復	重度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject32*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	29	出血性胃腸管血管異形成	19 / 50	32	回復	重度	重篤	あり	投与中止
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	subject33*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	497	回転性めまい	3 / 13	11	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						頭痛	3 / 13	11	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻出血	3 / 76	74	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腹部不快感	13 / 13	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						呼吸困難	13 / 13	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						便秘	119 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	350 / 356	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						鼻出血	421 / 469	49	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						十二指腸炎	497 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃炎	497 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						貧血	497 / 525	29	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						湿疹	511 / 552	42	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						内出血発生の増加傾向	550 / 595	46	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject34*	アジア人（日本人）	男	5[redacted]	82	気管支出血	83 / 97	15	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	90 / 120	31	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	90 / 120	31	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						狭心症	806 / 816	11	回復	中等度	重篤	なし	継続
						冠動脈疾患	1044 / 1068	25	回復	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject35*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	712	鼻出血	6 / 6	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻出血	8 / 8	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	47 / 51	5	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	226 / 231	6	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						擦過傷	241 / 263	23	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						挫傷	243 / 253	11	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						外傷性血腫	243 / 285	43	回復	中等度	非重篤	あり	継続
						挫傷	268 / 276	9	回復	軽度	非重篤	あり	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						挫傷	270 / 276	7	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						挫傷	270 / 276	7	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						擦過傷	348 / 350	3	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						挫傷	356 / 365	10	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						便潜血陽性	356 / 477	122	回復	軽度	重篤	あり	継続
						狭心症	448 / NA		未回復	中等度	重篤	なし	一時中断
						マイコバクテリア感染	536 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	556 / 565	10	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	668 / 702	35	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						尿中血陽性	764 / 834	71	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	833 / 839	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	886 / 897	12	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻出血	1082 / 1083	2	回復	軽度	非重篤	あり	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject36*	アジア人（日本人）	男	5[redacted]	525	腹痛	32 / 33	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						出血性腸憩室	36 / 120	85	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						腹痛	81 / 82	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						接触性皮膚炎	120 / 188	69	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鉄欠乏	120 / 309	190	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腹痛	124 / 124	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						湿疹	152 / 188	37	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						出血性腸憩室	248 / 309	62	回復	重度	重篤	あり	一時中断

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						イレウス	272 / 309	38	回復	重度	重篤	なし	継続
						皮脂欠乏性湿疹	320 / 419	100	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						足部白癬	348 / 422	75	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻出血	399 / 399	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻出血	406 / 406	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻出血	413 / 413	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻出血	422 / 422	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						高血圧	445 / 663	219	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腹痛	449 / 450	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	468 / 472	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腹痛	534 / 534	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腹痛	536 / 537	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						挫傷	568 / 572	5	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻出血	651 / 651	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						出血性腸憩室	662 / 727	66	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
						鉄欠乏性貧血	663 / 727	65	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						変形性脊椎症	679 / 701	23	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						血便排泄	680 / 680	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						感覚鈍麻	680 / 683	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject37*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	636	鼻咽頭炎	401 / 414	14	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						メレナ	633 / 672	40	回復	中等度	重篤	あり	一時中断

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						出血性貧血	636 / 715	80	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						肥厚性鼻炎	1037 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						静脈出血	1083 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject38*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	1001	虚血性大腸炎	324 / 378	55	回復	軽度	重篤	なし	一時中断
						大腸ポリープ	329 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腸憩室	329 / 329	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						眼瞼出血	441 / 448	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						挫傷	615 / 638	24	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						心房細動	628 / 638	11	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						白内障	639 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						高尿酸血症	724 / 1035	312	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						出血性腸憩室	1005 / 1030	26	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject39*	アジア人（日本人）	男	8[redacted]	797	筋肉痛	510 / 547	38	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	587 / 596	10	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						変形性脊椎症	715 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						リウマチ性多発筋痛	777 / NA		未回復	中等度	重篤	なし	継続
						痔核	791 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						出血性腸憩室	797 / 897	101	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject40*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	684	歯周病	677 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃腺癌	679 / NA		未回復	中等度	重篤	なし	投与中止
						大動脈瘤	684 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						腫瘍出血	688 / 696	9	回復	中等度	重篤	あり	継続
						腎機能障害	719 / 750	32	回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject41*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	1060	発疹	28 / 35	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						転倒	72 / 72	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						浮動性めまい	72 / 73	2	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						悪心	102 / 113	12	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胸部不快感	108 / 189	82	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						インフルエンザ	129 / 133	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻出血	130 / 132	3	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						結膜出血	149 / 151	3	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						麦粒腫	164 / 169	6	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						季節性アレルギー	175 / 216	42	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						変形性関節症	204 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						血便排泄	294 / 295	2	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻咽頭炎	406 / 409	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						下痢	529 / 561	33	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						アデノイド咽頭炎	586 / 591	6	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胸部不快感	641 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						下部消化管出血	799 / 799	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						齲歯	888 / 915	28	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	911 / 916	6	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						悪心	942 / 942	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						痒疹	987 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						下部消化管出血	1027 / 1030	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃ポリープ	1052 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						大腸ポリープ	1056 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						慢性閉塞性肺疾患	1056 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject42*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	577	出血性腸憩室	65 / 82	18	回復	重度	重篤	あり	一時中断
						耳下腺炎	67 / 69	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						発疹	76 / 78	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						皮膚炎	175 / 374	200	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						皮膚乳頭腫	201 / 283	83	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						口腔線維腫	201 / 283	83	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						節足動物刺傷アレルギー	245 / 248	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						メレナ	250 / 255	6	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						メレナ	315 / 317	3	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						メレナ	352 / 354	3	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻咽頭炎	368 / 376	9	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						メレナ	381 / 382	2	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						腱鞘炎	406 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						メレナ	429 / 429	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻咽頭炎	447 / 474	28	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149 重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						胃腸炎	521 / 525	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						節足動物刺傷アレルギー	580 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	580 / 587	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						下痢	592 / 592	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						メレナ	629 / 631	3	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						末梢動脈瘤	677 / NA		未回復	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject43*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	388	関節痛	38 / 481	444	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						内出血発生の増加傾向	121 / 239	119	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						腹部不快感	281 / 285	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						内出血発生の増加傾向	352 / 445	94	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						消化管間質性腫瘍	386 / NA		未回復	軽度	重篤	なし	投与中止
						胃炎	389 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腫瘍出血	389 / 404	16	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						痔核	396 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						大腸ポリープ	396 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						消化管間質性腫瘍	421 / 447	27	回復	中等度	重篤	なし	継続
						咽頭炎	424 / 432	9	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						不眠症	434 / 447	14	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						発声障害	435 / 481	47	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃手術後症候群	444 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胸水	521 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject44*	アジア人（日本人）	女	7[redacted]	312	嘔吐	312 / 312	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						マロリー・ワイス症候群	313 / 336	24	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						咳嗽	317 / 319	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						感染性皮膚嚢腫	718 / 841	124	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						梗塞後狭心症	820 / 845	26	回復	軽度	重篤	なし	継続
						白癬感染	827 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						卵巣良性腫瘍	881 / 968	88	回復	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject45*	アジア人（日本人）	女	7[redacted]	564	上気道の炎症	315 / 316	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃腸炎	340 / 340	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						狭心症	428 / 474	47	回復	中等度	重篤	なし	継続
						胃腸出血	543 / 607	65	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	607 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腱石灰化	852 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						関節周囲炎	908 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						脂肪肝	932 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 60 mg bid	subject46*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	93	呼吸困難	14 / 113	100	回復	軽度	重篤	あり	一時中断
プラセボ	subject47*	アジア人（日本人）	男	8[redacted]	1051	関節痛	137 / 153	17	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						特発性血腫	146 / 384	239	回復	軽度	重篤	あり	一時中断
						鼻出血	161 / 232	72	回復	軽度	非重篤	あり	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						変形性関節症	211 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						貨幣状湿疹	516 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						挫傷	713 / 719	7	回復	軽度	非重篤	あり	継続
プラセボ	subject48*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	452	脳出血	452 / 519	68	回復	重度	重篤	あり	投与中止
プラセボ	subject49*	アジア人（日本人）	男	7[redacted]	785	皮膚炎	10 / 183	174	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						そう痒症	102 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						急性膵炎	472 / 539	68	回復	重度	重篤	あり	一時中断
						カンジダ感染	473 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						慢性腎不全	473 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						高カリウム血症	473 / NA		未回復	中等度	非重篤	なし	継続
						便秘	502 / 511	10	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						腹痛	522 / 531	10	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						側腹部痛	585 / 592	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						非定型マイコバクテリア感染	805 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						咬傷感染	831 / 833	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
プラセボ	subject50*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	1031	弾発指	232 / 260	29	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	356 / 360	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						弾発指	539 / 539	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						齲歯	607 / 611	5	回復	軽度	非重篤	なし	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢(歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						精索痛	709 / 709	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						中耳炎	750 / 757	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						弾発指	915 / 915	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						遠隔転移を伴う膵癌	1027 / NA		未回復	軽度	重篤	あり	継続
						胆汁うっ滞性黄疸	1031 / 1044	14	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						大腸ポリープ	1044 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						大腸炎	1044 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						発疹	1049 / 1051	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
プラセボ	subject51*	アジア人（日本人）	男	6[redacted]	234	間質性肺疾患	65 / NA		未回復	中等度	重篤	あり	投与中止
						鼻出血	65 / 127	63	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						結核	65 / 435	371	回復	中等度	重篤	なし	継続
						食欲減退	131 / 281	151	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						胃食道逆流性疾患	176 / NA		未回復	軽度	非重篤	あり	継続
						鼻咽頭炎	183 / 188	6	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						便秘	244 / 260	17	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						背部痛	249 / 281	33	回復	軽度	非重篤	なし	継続
プラセボ	subject52*	アジア人（日本人）	男	5[redacted]	604	胃腸炎	108 / 110	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胃炎	113 / NA		未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						鼻咽頭炎	193 / 210	18	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胆管結石	368 / 375	8	回復	中等度	重篤	あり	一時中断
						胃腸炎	413 / 415	3	回復	軽度	非重篤	あり	継続

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 149　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5132C00001：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢 (歳)	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日/消失日（投与●日目）	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
						胆管結石	500 / 522	23	回復	中等度	重篤	なし	継続

事象名：MedDRA/J ver 17.0、bid：1 日 2 回投与、NA：該当せず
有害事象発現日/消失日の投与●日目は、治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

日本人安全性解析対象集団における治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象の個別症例の詳細を以下に示した。

被験者番号：subject17*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**喀血、間質性肺疾患**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　喀血：回復 間質性肺疾患：未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**（**民族**）：　アジア人（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、うっ血性心不全			
現病歴：　背部痛、脂質異常症			
その他の有害事象：　顎関節症候群、外傷性血腫、鼻出血、鼻咽頭炎×2 事象、挫傷、胃炎			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 9 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 3 月 18 日	20[redacted]年 8 月 25 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 9 月 8 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
PRAVASTATIN SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 6 月 27 日	HMG CoA reductase inhibitors
FUROSEMIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 4 日	Sulfonamides, plain
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 6 月 6 日	ACE inhibitors, plain
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
PRAVASTATIN SODIUM	20[redacted]年 6 月 28 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
BELLADONNA ALKALOIDS	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Belladonna alkaloids, tertiary amines
BENFOTIAMINE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Vitamin B1, plain
CAFFEINE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Xanthine derivatives
CLEMASTINE FUMARATE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Aminoalkyl ethers
DIHYDROCODEINE PHOSPHATE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Opium alkaloids and derivatives
LYSOZYME HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Other antivirals
METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Alpha- and beta-adrenoreceptor agonists

NOSCAPINE	20[redacted]年12月3日	20[redacted]年12月4日	Opium alkaloids and derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年12月3日	20[redacted]年12月4日	Anilides
ENALAPRIL	20[redacted]年6月7日	継続	ACE inhibitors, plain
CHLORPHENAMINE MALEATE	20[redacted]年2月10日	20[redacted]年2月14日	Substituted alkylamines
CLOPERASTINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月10日	20[redacted]年2月14日	Other cough suppressants
DIASTASE+HERBAL NOS	20[redacted]年2月10日	20[redacted]年2月14日	Enzyme preparations
METAMIZOLE SODIUM	20[redacted]年2月10日	20[redacted]年2月14日	Pyrazolones
PRANOPROFEN	20[redacted]年2月10日	20[redacted]年2月14日	Propionic acid derivatives
SODIUM GUALENATE	20[redacted]年2月10日	20[redacted]年2月14日	Other antiinflam/antirheumatic agents, non-steroids
THEOPHYLLINE	20[redacted]年2月10日	20[redacted]年2月14日	Xanthines
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年3月9日	20[redacted]年3月13日	Other systemic hemostatics
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年3月9日	20[redacted]年3月13日	Amino acids
INDIGO CARMINE	20[redacted]年6月30日	20[redacted]年6月30日	Tests for renal function and ureteral injuries
LIDOCAINE	20[redacted]年6月30日	20[redacted]年6月30日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月30日	20[redacted]年6月30日	Amides
NAPHAZOLINE NITRATE	20[redacted]年6月30日	20[redacted]年6月30日	Sympathomimetics, plain
PRONASE	20[redacted]年6月30日	20[redacted]年6月30日	Enzymes
SIMETICONE	20[redacted]年6月30日	20[redacted]年6月30日	Antacids with antiflatulents
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年6月30日	20[redacted]年6月30日	Antacids with sodium bicarbonate
ALENDRONIC ACID	20[redacted]年9月10日	継続	Bisphosphonates
PREDNISOLONE	20[redacted]年9月10日	継続	Glucocorticoids
SULFAMETHOXAZOLE +TRIMETHOPRIM	20[redacted]年9月10日	継続	Comb of sulfonamides/ trimethoprim incl derivatives

経過・処置：

20[redacted]年2月2日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年3月9日	治験薬の最終投与日（投与767日目、総投与日数：767日間）。

喀血

発現日： 20[redacted]年2月9日（投与739日目）
消失日： 20[redacted]年7月31日（投与911日目、投与終了144日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 約1カ月間、血痰があった。20[redacted]年3月9日に喀血を起こしX病院に緊急入院した。治験責任医師は、血腫は喀血によるものであり病因ではないと判断した。

診断検査：	胸部 CT にて、右肺上部に腫瘤が認められ、肺癌が疑われた。しかし、腫瘤は 2 カ月後に消失した。20[redacted] 年 3 月 17 日、気管支鏡検査を実施した。検体の病理診断の結果は良性であった。
処置：	アスピリン及び治験薬の投与が中止された。Adona（carbazochrome sodium sulfonate）100 mg/日及び Transamin（tranexamic acid）1 g/日が 5 日間投与された。アスピリン投与再開後、出血は認められていない。
その他の所見：	患者に腫瘍の既往はなかった。X 病院の医師によると、胸部 CT で認められた腫瘤は肺の血腫と考えられる。治験薬と出血との関連性が疑われる。
間質性肺疾患	
発現日：	20[redacted] 年 8 月 25 日（投与 936 日目、投与終了 169 日目）
消失日：	
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	労作性呼吸困難が認められており、X 病院に入院した。気管支鏡検査が実施され、間質性肺炎と診断された。ステロイド投与が行われ、退院した。
診断検査：	約 5 カ月前に治験薬の服用を中止したため、治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は関連性なしと判断した。本事象は喀血の原因となりうるが、本事象は X 病院の前回の退院後に認められた。
処置：	治験責任医師は、本事象は喀血の原因ではないと判断した。ステロイドによるものかどうかは不明である。肺疾患に関して、患者の現在の状況はほぼ良好である。
その他の所見：	X 病院の医師によると、膠原病の血清学的検査が陰性であったため、間質性肺炎は特発性または薬剤性の疑いがあると考えられる。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject18*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：肺炎球菌性肺炎			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　男	**年　齢**：　8[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　心筋梗塞、65 歳以上、2 型糖尿病、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、心房細動／粗動、うっ血性心不全、喘息、慢性閉塞性肺疾患、深部静脈血栓症			
現病歴：　脂肪肝、高尿酸血症、変形性関節症、慢性腎不全、季節性アレルギー			
その他の有害事象：　喘鳴、喘息、便秘、上気道の炎症、鼻咽頭炎×4 事象			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 11 月 24 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CICLESONIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 27 日	Glucocorticoids

＊新薬承認情報提供時に置換えた

LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 21 日	Proton pump inhibitors
PREDNISOLONE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 3 日	Glucocorticoids
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 20 日	Mucolytics
CARBOCISTEINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 21 日	Mucolytics
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 21 日	Other antihistamines for systemic use
TOCOPHERYL NICOTINATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 21 日	Nicotinic acid and derivatives
ALLOPURINOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Preparations inhibiting uric acid production
AMLODIPINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dihydropyridine derivatives
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
FUROSEMIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Sulfonamides, plain
GLIMEPIRIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Sulfonamides, urea derivatives
MONTELUKAST	試験開始 1 カ月超前から	継続	Leukotriene receptor antagonists
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
SITAGLIPTIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
SOFALCONE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
URALYT	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other urologicals
ZALTOPROFEN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Propionic acid derivatives
AMINOPHYLLINE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 27 日	Xanthines
CARBOHYDRATES+ K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 27 日	Solutions for parenteral nutrition
HYDROCORTISONE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 27 日	Glucocorticoids
SALBUTAMOL SULFATE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 27 日	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
SODIUM CHLORIDE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 27 日	Other nasal preparations
FLUTICASONE+ SALMETEROL	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted]年 3 月 2 日	Adrenergics in combination excl. anticholinergics
VOGLIBOSE	20[redacted] 年 1 月 27 日	継続	Alpha glucosidase inhibitors
AMINOPHYLLINE	20[redacted] 年 3 月 2 日	20[redacted] 年 3 月 2 日	Xanthines
CARBOHYDRATES+ K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted] 年 3 月 2 日	20[redacted]年 3 月 2 日	Solutions for parenteral nutrition
HYDROCORTISONE	20[redacted] 年 3 月 2 日	20[redacted] 年 3 月 2 日	Glucocorticoids

FLUTICASONE+ SALMETEROL	20[redacted]年3月2日	継続	Adrenergics in combination excl. anticholinergics
FAMOTIDINE	20[redacted]年6月22日	20[redacted]年3月13日	H2-receptor antagonists
SENNOSIDE A+B	20[redacted]年7月27日	20[redacted]年9月1日	Contact laxatives
PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月28日	継続	Thiazolidinediones
CEFDITOREN PIVOXIL	20[redacted]年8月30日	20[redacted]年9月4日	Third-generation cephalosporins
PL GRAN.	20[redacted]年8月30日	20[redacted]年9月4日	Anilides
SORBIT HARTMAN	20[redacted]年9月4日	20[redacted]年9月4日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年9月4日	20[redacted]年9月5日	Solutions affecting the electrolyte balance
CEFTRIAXONE SODIUM	20[redacted]年9月4日	20[redacted]年9月10日	Third-generation cephalosporins
PREDNISOLONE	20[redacted]年9月4日	20[redacted]年9月10日	Glucocorticoids
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年9月4日	20[redacted]年9月10日	Other nasal preparations
SALBUTAMOL SULFATE	20[redacted]年9月4日	20[redacted]年9月12日	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年9月4日	20[redacted]年9月12日	Other nasal preparations
GLUCOSE INJECTION	20[redacted]年9月5日	20[redacted]年9月5日	Solutions for parenteral nutrition
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	20[redacted]年9月5日	20[redacted]年9月5日	Glucocorticoids
CEFPODOXIME PROXETIL	20[redacted]年9月11日	20[redacted]年9月14日	Third-generation cephalosporins
PREDNISOLONE	20[redacted]年9月11日	20[redacted]年1月31日	Glucocorticoids
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Electrolyte solutions
TETROFOSMIN+ZINC CHLORIDE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月20日	Technetium (99mTc) compounds
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted]年11月16日	20[redacted]年11月16日	Influenza vaccines
PL GRAN.	20[redacted]年1月11日	20[redacted]年1月18日	Anilides
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted]年11月8日	20[redacted]年11月8日	Influenza vaccines
PL GRAN.	20[redacted]年1月26日	20[redacted]年1月27日	Anilides
CARBOCISTEINE	20[redacted]年2月21日	20[redacted]年2月25日	Mucolytics
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年2月21日	20[redacted]年2月25日	Fluoroquinolones

CARBOCISTEINE	20[redacted] 年 9 月 19 日	20[redacted] 年 9 月 25 日	Mucolytics
PL GRAN.	20[redacted] 年 9 月 19 日	20[redacted] 年 9 月 25 日	Anilides

経過・処置：

20[redacted] 年 11 月 25 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 10 月 24 日	治験薬の最終投与日（投与 1065 日目、総投与日数：1065 日間）。

肺炎球菌性肺炎

発現日： 20[redacted] 年 9 月 4 日（投与 285 日目）
消失日： 20[redacted] 年 9 月 13 日（投与 294 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 9 月 4 日、喘鳴、湿性咳嗽が認められ、再来院した。検査が行われ、肺炎及び喘息発作と診断された。
診断検査： 20[redacted] 年 9 月 4 日、胸部 X 線検査にて、左葉肺炎が認められた。20[redacted] 年 9 月 6 日、痰検体が採取され、肺炎球菌: 2+が検出された。臨床検査値：CRP 13.04（20[redacted] 年 9 月 4 日）、CRP 8.84（20[redacted] 年 9 月 5 日）、CRP 0.75。
処置： 薬物療法：Ceftriaxone（ceftriaxone sodium）（20[redacted]年 9 月 4～10 日）、Banan（cefpodoxime proxetil）（20[redacted] 年 9 月 11～14 日）、超音波ネブライザ、Venetlin（salbutamol sulfate）吸入液 0.5%。生理食塩水、酸素療法（20[redacted] 年 9 月 4～11 日）。
その他の所見： 関連性を否定する明らかな根拠がないため、本事象と治験薬との関連性は否定できない。肺炎、その他の間質性肺疾患の既往歴なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject19*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：側頭動脈炎

投与中止に至った有害事象（基本語）：なし

死　因：　該当せず		**転　帰**：　未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種（民族）**：　アジア人（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid

アテローム血栓症の危険因子：　心筋梗塞、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、狭心症（すべての労作レベル）、慢性閉塞性肺疾患
現病歴：　貧血、背部痛、右脚ブロック、慢性扁桃炎、齲歯、頭痛、爪真菌症、季節性アレルギー
その他の有害事象：　鼻咽頭炎×2 事象、非心臓性胸痛、上腹部痛、良性前立腺肥大症、鉄欠乏性貧血、不眠症、心房細動、膀胱炎

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 6 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 4 月 15 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
EZETIMIBE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 7 月 18 日	Other lipid modifying agents

＊新薬承認情報提供時に置換えた

DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 22 日	Benzothiazepine derivatives
ALLOPURINOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 6 月 27 日	Preparations inhibiting uric acid production
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 6 月 27 日	ACE inhibitors, plain
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
CAFFEINE	20[redacted]年 3 月 23 日	継続	Xanthine derivatives
ETHENZAMIDE	20[redacted]年 3 月 23 日	継続	Salicylic acid and derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年 3 月 23 日	継続	Anilides
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 4 月 4 日	20[redacted]年 4 月 4 日	Electrolyte solutions
TETROFOSMIN+ZINC CHLORIDE	20[redacted]年 4 月 4 日	20[redacted]年 4 月 4 日	Technetium (99mTc) compounds
TETROFOSMIN+ZINC CHLORIDE	20[redacted]年 4 月 4 日	20[redacted]年 4 月 4 日	Technetium (99mTc) compounds
COUGH AND COLD PREPARATIONS	20[redacted]年 5 月 15 日	20[redacted]年 5 月 19 日	COUGH AND COLD PREPARATIONS
HEPARIN	20[redacted]年 6 月 25 日	20[redacted]年 6 月 25 日	Heparin group
IOPAMIDOL	20[redacted]年 6 月 25 日	20[redacted]年 6 月 25 日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年 6 月 25 日	20[redacted]年 6 月 25 日	Organic nitrates
SORBIT HARTMAN	20[redacted]年 6 月 25 日	20[redacted]年 6 月 25 日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年 10 月 27 日	20[redacted]年 10 月 27 日	Organic nitrates
HERBAL NOS	20[redacted]年 10 月 27 日	20[redacted]年 10 月 27 日	Other therapeutic products
PABLON S	20[redacted]年 11 月 15 日	20[redacted]年 3 月 13 日	Opium derivatives and expectorants
TEPRENONE	20[redacted]年 1 月 16 日	20[redacted]年 4 月 25 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 2 月 6 日	20[redacted]年 2 月 12 日	Tetracyclines
CARBOCISTEINE	20[redacted]年 2 月 13 日	20[redacted]年 2 月 19 日	Mucolytics
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年 2 月 13 日	20[redacted]年 2 月 19 日	Fluoroquinolones
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 2 月 25 日	20[redacted]年 7 月 29 日	Alpha-adrenoreceptor antagonists
CARBOCISTEINE	20[redacted]年 3 月 14 日	20[redacted]年 4 月 22 日	Mucolytics

CHLORPHENAMINE +DIHYDROCODEINE +METHYLEPHEDRINE	20[redacted]年3月14日	20[redacted]年4月22日	Opium alkaloids and derivatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Amides
FERROUS CITRATE	20[redacted]年4月2日	20[redacted]年4月5日	Iron bivalent, oral preparations
CARBOHYDRATES+ K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted]年4月4日	20[redacted]年4月4日	Solutions for parenteral nutrition
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年4月14日	20[redacted]年4月14日	Other systemic hemostatics
FLUMAZENIL	20[redacted]年4月14日	20[redacted]年4月14日	Antidotes
LEVALLORPHAN+PET HIDINE	20[redacted]年4月14日	20[redacted]年4月14日	Phenylpiperidine derivatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月14日	20[redacted]年4月14日	Amides
MIDAZOLAM	20[redacted]年4月14日	20[redacted]年4月14日	Benzodiazepine derivatives
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年4月14日	20[redacted]年4月14日	Electrolyte solutions
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年4月14日	20[redacted]年4月14日	Amino acids
ZOLPIDEM TARTRATE	20[redacted]年4月22日	20[redacted]年4月23日	Benzodiazepine related drugs
BROTIZOLAM	20[redacted]年4月23日	20[redacted]年6月30日	Benzodiazepine derivatives
SOLIFENACIN	20[redacted]年4月28日	20[redacted]年5月14日	Drugs for urinary frequency and incontinence
PREDNISOLONE	20[redacted]年5月2日	継続	Glucocorticoids
SITAGLIPTIN	20[redacted]年5月7日	継続	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
SULFAMETHOXAZOLE +TRIMETHOPRIM	20[redacted]年5月9日	継続	Comb of sulfonamides /trimethoprim incl derivatives
ISONIAZID	20[redacted]年5月12日	継続	Hydrazides
PYRIDOXAL PHOSPHATE	20[redacted]年5月12日	継続	Other plain vitamin preparations
BUTENAFINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年5月13日	継続	Other antifungals for topical use
BUTENAFINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年5月13日	継続	Other antifungals for topical use
ALFACALCIDOL	20[redacted]年5月14日	継続	Vitamin D and analogues
AMPHOTERICIN B	20[redacted]年5月15日	継続	Antibiotics
METHOTREXATE	20[redacted]年5月15日	継続	Other immunosuppressants
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	20[redacted]年5月17日	継続	STOMATOLOGICAL PREPARATIONS

DABIGATRAN ETEXILATE	20[redacted] 年 5 月 21 日	継続	Direct thrombin inhibitors
PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 5 月 23 日	継続	Antiarrhythmics, class Ic
TAMSULOSIN	20[redacted] 年 7 月 30 日	継続	Alpha-adrenoreceptor antagonists
CAMPHOR+ MENTHOL+METHYL SALICYLATE	20[redacted]年 9 月 20 日	継続	Preparations with salicylic acid derivatives
CEFPODOXIME PROXETIL	20[redacted] 年 9 月 24 日	20[redacted] 年 10 月 1 日	Third-generation cephalosporins

経過・処置：

20[redacted] 年 1 月 18 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 4 月 6 日	治験薬の最終投与日（投与 810 日目、総投与日数：810 日間）。

側頭動脈炎

発現日： 20[redacted] 年 3 月 26 日（投与 799 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 12 月から発熱及び咳嗽が認められた。医師による検査が行われ、CT にて、気管支壁肥厚が認められた。患者に側頭動脈炎の既往はなかった。
診断検査： 20[redacted] 年 3 月 13 日、CRP 6.1。20[redacted] 年 3 月 26 日、CT 実施。本事象と治験薬との因果関係は不明であったが、完全には否定できない。本事象発現時に服用していた薬剤と本事象との因果関係も否定できない。
処置： プレドニゾロン（20[redacted] 年 4 月 25 日以降）、メトトレキサート（20[redacted] 年 5 月 15 日以降）。組織診にて、軽度の気管の炎症が認められた。
その他の所見： 気管支鏡検査にて診断はできなかった。多発性軟骨炎の再発が疑われたため、再度組織診を実施するため 20[redacted] 年 4 月 22 日に入院した。20[redacted] 年 6 月 4 日に退院した。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject20*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：結腸癌、非心臓性胸痛、イレウス、上室性頻脈（2 事象目）			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　結腸癌：回復 非心臓性胸痛：回復 イレウス：回復 上室性頻脈（2 事象目）：回復	
性　別：　女	**年　齢**：　7[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、早期の冠動脈性心疾患の家族歴、悪性腫瘍			
現病歴：　背部痛、末梢性ニューロパチー、骨粗鬆症			
その他の有害事象：　内出血発生の増加傾向、歯痛、上腹部痛、便秘、上室性頻脈×2 事象、身体表現性心血管系障害、高コレステロール血症、インフルエンザ、筋肉痛、挫傷			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 3 月 21 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 5 月 7 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 28 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
MINODRONIC ACID HYDRATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 19 日	Bisphosphonates
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 25 日	Alpha and beta blocking agents
EZETIMIBE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 25 日	Other lipid modifying agents
MECOBALAMIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 25 日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
KETOPROFEN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 3 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
ALFACALCIDOL	20[redacted] 年 10 月 20 日	20[redacted] 年 3 月 23 日	Vitamin D and analogues
ALENDRONIC ACID	20[redacted] 年 10 月 20 日	20[redacted] 年 4 月 25 日	Bisphosphonates
ITOPRIDE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 20 日	20[redacted] 年 4 月 25 日	Propulsives
HERBAL NOS	20[redacted] 年 10 月 20 日	20[redacted] 年 5 月 23 日	Other therapeutic products
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年 10 月 22 日	20[redacted] 年 10 月 27 日	Propionic acid derivatives
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 1 月 29 日	20[redacted] 年 4 月 25 日	H2-receptor antagonists
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted] 年 3 月 21 日	20[redacted] 年 3 月 24 日	Other systemic hemostatics
TRANEXAMIC ACID	20[redacted] 年 3 月 21 日	20[redacted]年 3 月 24 日	Amino acids

＊新薬承認情報提供時に置換えた

CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年3月21日	20[redacted]年3月27日	Solutions affecting the electrolyte balance
POTASSIUM CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年3月21日	20[redacted]年3月29日	Solutions affecting the electrolyte balance
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年3月22日	20[redacted]年3月22日	Osmotically acting laxatives
CYANOCOBALAMIN +PYRIOXINE +THIAMINE	20[redacted]年3月22日	20[redacted]年3月26日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
CARBOHYDRATES+ K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted]年3月22日	20[redacted]年3月29日	Solutions for parenteral nutrition
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年3月22日	20[redacted]年3月29日	Heparin group
MOSAPRIDE CITRATE	20[redacted]年3月22日	20[redacted]年3月29日	Propulsives
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年3月24日	20[redacted]年3月25日	Organic nitrates
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年3月24日	20[redacted]年3月25日	Organic nitrates
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年3月24日	20[redacted]年3月26日	Solutions affecting the electrolyte balance
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年3月24日	20[redacted]年3月26日	Heparin group
ALFACALCIDOL	20[redacted]年3月24日	20[redacted]年4月25日	Vitamin D and analogues
FERRIC SODIUM CITRATE	20[redacted]年3月24日	20[redacted]年4月25日	Iron trivalent, oral preparations
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年3月26日	20[redacted]年3月26日	Electrolyte solutions
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年3月29日	20[redacted]年3月29日	Osmotically acting laxatives
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted]年3月29日	20[redacted]年3月29日	Contact laxatives
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年4月1日	20[redacted]年4月25日	Osmotically acting laxatives
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月26日	Solutions affecting the electrolyte balance

FENTANYL	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月26日	Opioid anesthetics
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月26日	Diphenylmethane derivatives
METOCLOPRAMIDE	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月26日	Propulsives
PENTAZOCINE LACTATE	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月26日	Benzomorphan derivatives
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月26日	Opioid anesthetics
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月26日	Salt solutions
ELECTROLYTES NOS	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月27日	Electrolyte solutions
CEFMETAZOLE SODIUM	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月28日	Second-generation cephalosporins
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月28日	Electrolyte solutions
HEPARIN CALCIUM	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年4月29日	Heparin group
CARBOHYDRATES +K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted]年4月26日	20[redacted]年5月2日	Solutions for parenteral nutrition
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年4月27日	20[redacted]年5月2日	Heparin group
FAMOTIDINE	20[redacted]年5月1日	20[redacted]年9月3日	H2-receptor antagonists
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年5月1日	20[redacted]年9月3日	Osmotically acting laxatives
MECOBALAMIN	20[redacted]年5月2日	20[redacted]年5月9日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
ALFACALCIDOL	20[redacted]年5月2日	20[redacted]年7月11日	Vitamin D and analogues
CARVEDILOL	20[redacted]年5月2日	20[redacted]年9月3日	Alpha and beta blocking agents
EZETIMIBE	20[redacted]年5月2日	20[redacted]年9月3日	Other lipid modifying agents
FERRIC SODIUM CITRATE	20[redacted]年5月2日	20[redacted]年9月3日	Iron trivalent, oral preparations
ITOPRIDE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年5月2日	20[redacted]年9月3日	Propulsives
ALENDRONIC ACID	20[redacted]年5月4日	20[redacted]年8月31日	Bisphosphonates
MECOBALAMIN	20[redacted]年5月9日	20[redacted]年9月3日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
SIMETICONE	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年6月4日	Antacids with antiflatulents
HERBAL NOS	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年6月9日	Other therapeutic products
MOSAPRIDE CITRATE	20[redacted]年5月19日	20[redacted]年6月1日	Propulsives
ELDECALCITOL	20[redacted]年6月11日	20[redacted]年9月3日	Vitamin D and analogues
INFLUENZA VACCINE	20[redacted]年10月25日	20[redacted]年10月25日	Influenza vaccines

ATORVASTATIN	20[redacted]年 10 月 26 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
VERAPAMIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 22 日	20[redacted]年 2 月 15 日	Phenylalkylamine derivatives
OSELTAMIVIR	20[redacted]年 2 月 10 日	20[redacted]年 2 月 15 日	Neuraminidase inhibitors
PARACETAMOL	20[redacted]年 2 月 10 日	20[redacted]年 2 月 15 日	Anilides
ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT	20[redacted]年 2 月 24 日	20[redacted]年 2 月 24 日	Other cardiac preparations
DIAZEPAM	20[redacted]年 2 月 24 日	20[redacted]年 2 月 24 日	Benzodiazepine derivatives
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年 2 月 24 日	20[redacted]年 2 月 24 日	Heparin group
ISOPRENALINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 2 月 24 日	20[redacted]年 2 月 24 日	Non-selective beta-adrenoreceptor agonists
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 2 月 24 日	20[redacted]年 2 月 24 日	Amides
PENTAZOCINE LACTATE	20[redacted]年 2 月 24 日	20[redacted]年 2 月 24 日	Benzomorphan derivatives
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 2 月 24 日	20[redacted]年 2 月 25 日	Electrolyte solutions
PARACETAMOL	20[redacted]年 2 月 24 日	20[redacted]年 3 月 8 日	Anilides
CARVEDILOL	20[redacted]年 2 月 24 日	継続	Alpha and beta blocking agents
KETOPROFEN	20[redacted]年 2 月 25 日	20[redacted]年 3 月 8 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
MOSAPRIDE CITRATE	20[redacted]年 6 月 26 日	20[redacted]年 6 月 26 日	Propulsives
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted]年 6 月 26 日	20[redacted]年 6 月 26 日	Contact laxatives
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 6 月 26 日	20[redacted]年 7 月 26 日	Osmotically acting laxatives

経過・処置：

20[redacted]年 11 月 11 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 3 月 21 日	治験薬の中断日（投与 497 日目）。
20[redacted]年 10 月 25 日	治験薬の再開日（投与 715 日目）。
20[redacted]年 9 月 26 日	治験薬の最終投与日（投与 1051 日目、総投与日数：834 日間）。

結腸癌

発現日： 20[redacted]年 3 月 21 日（投与 497 日目）
消失日： 20[redacted]年 5 月 25 日（投与 562 日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted]年 3 月 21 日、排便時に出血があった。緊急来院し、入院した。20[redacted]年 4 月 24 日、手術のため再入院。20[redacted]年 5 月 25 日、退院。

診断検査：	20[redacted] 年 3 月 29 日、結腸内視鏡検査を行った。生検にて、盲腸癌と診断された。CT スキャンの結果、転移は認められなかった。
処置：	腫瘍摘出を実施予定で、化学療法又は放射線療法は予定せず。20[redacted] 年 4 月 26 日、腫瘍摘出を行った。
その他の所見：	大きさから判断すると、癌は無作為化前から存在していたと考えられる。したがって、治験薬との因果関係はない。被験者に癌の既往歴なし。
非心臓性胸痛	
発現日：	20[redacted] 年 3 月 24 日（投与 500 日目）
消失日：	20[redacted] 年 3 月 26 日（投与 502 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 3 月 24 日、他の重篤な有害事象のために入院中、胸痛が認められた。20[redacted] 年 3 月 26 日、冠動脈造影（CAG）にて、顕著な狭窄は認められなかった。20[redacted] 年 3 月 24 日以降、胸痛は認められなかった。
診断検査：	CAG にて顕著な狭窄が認められなかったため、本事象は狭心症ではなく胸痛と診断された。
処置：	
その他の所見：	治験薬が中断されていたこと及び治験薬の特性から判断すると、本事象が治験薬により引き起こされたと考える合理的な可能性はない。
イレウス	
発現日：	20[redacted] 年 5 月 9 日（投与 546 日目）
消失日：	20[redacted] 年 5 月 25 日（投与 562 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 5 月 9 日、他の重篤な有害事象（出血性盲腸癌の悪化）のために入院中、腹痛が認められた。20[redacted] 年 5 月 13 日、X 線検査にて、イレウスの改善傾向が認められた。
診断検査：	20[redacted] 年 5 月 9 日、CT スキャンにて、イレウスと診断された。
処置：	20[redacted] 年 5 月 9 日、絶食及び補水を伴う保存的治療開始。20[redacted] 年 5 月 14 日、飲水再開。20[redacted] 年 5 月 15 日、摂食再開。
その他の所見：	イレウスの原因は、他の重篤な有害事象として報告されている盲腸癌である。
上室性頻脈（2 事象目）	
発現日：	20[redacted] 年 9 月 1 日（投与 661 日目）
消失日：	20[redacted] 年 3 月 5 日（投与 846 日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	20[redacted] 年 9 月、動悸。20[redacted] 年 11 月、携帯式心電計にて発作性上室性頻拍（PSVT）が認められた。20[redacted] 年 2 月 8 日、インフルエンザ感染。PSVT が頻繁に認められた。20[redacted] 年 2 月 21 日、アブレーションのため入院した。
診断検査：	20[redacted] 年 11 月、携帯式心電計にて PSVT が認められた。
処置：	20[redacted] 年 2 月 24 日、アブレーション治療。Vasolan（verapamil）の頓用。
その他の所見：	悪化要因としてインフルエンザ感染が疑われる。本事象は、類似薬で認められる事象である。PSVT の既往歴なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject21*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**大腸腺腫、処置による出血（1 事象目）、菌血症、処置による出血（2 事象目）、敗血症性ショック**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　大腸腺腫：回復 処置による出血（1 事象目）：回復 菌血症：回復 処置による出血（2 事象目）：回復 敗血症性ショック：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、早期の冠動脈性心疾患の家族歴			
現病歴：　加齢黄斑変性、白内障、脂質異常症、開放隅角緑内障			
その他の有害事象：　眼瞼炎、血便排泄、湿疹、出血性貧血、霰粒腫、視神経乳頭出血、網膜出血			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 28 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 7 月 23 日	20[redacted] 年 10 月 4 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 10 月 26 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 14 日	Other systemic hemostatics
KALLIDINOGENASE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 14 日	Enzymes
TAFLUPROST	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 14 日	Prostaglandin analogues
DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 22 日	Carbonic anhydrase inhibitors
PIRENOXINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 22 日	Other ophthalmologicals
CANDESARTAN CILEXETIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
EZETIMIBE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other lipid modifying agents
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
DICHLORALPHENAZONE +ISOMETHEPTENE +PARACETAMOL	20[redacted] 年 5 月 9 日	継続	Anilides
BIMATOPROST	20[redacted] 年 5 月 14 日	継続	Prostaglandin analogues
TIMOLOL MALEATE	20[redacted] 年 6 月 28 日	20[redacted] 年 1 月 22 日	Beta blocking agents
METHYLPREDNISOLONE +NEOMYCIN	20[redacted]年 11 月 27 日	20[redacted] 年 2 月 19 日	Corticosteroids, weak, comb with antibiotics

＊新薬承認情報提供時に置換えた

DORZOLAMIDE +TIMOLOL	20[redacted]年 1 月 22 日	20[redacted]年 8 月 12 日	Beta blocking agents
BRIMONIDINE TARTRATE	20[redacted]年 1 月 22 日	継続	Sympathomimetics in glaucoma therapy
GLUCAGON	20[redacted]年 5 月 16 日	20[redacted]年 5 月 16 日	Glycogenolytic hormones
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 5 月 16 日	20[redacted]年 5 月 16 日	Osmotically acting laxatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 5 月 16 日	20[redacted]年 5 月 16 日	Amides
MAGNESIUM CITRATE	20[redacted]年 5 月 16 日	20[redacted]年 5 月 16 日	Osmotically acting laxatives
MAGNESIUM CITRATE	20[redacted]年 5 月 31 日	20[redacted]年 7 月 3 日	Osmotically acting laxatives
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 5 月 31 日	20[redacted]年 10 月 9 日	Osmotically acting laxatives
GLUCAGON	20[redacted]年 5 月 31 日	20[redacted]年 10 月 10 日	Glycogenolytic hormones
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 5 月 31 日	20[redacted]年 10 月 10 日	Amides
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年 6 月 29 日	20[redacted]年 7 月 23 日	Heparin group
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted]年 7 月 3 日	20[redacted]年 10 月 8 日	Contact laxatives
CEFMETAZOLE SODIUM	20[redacted]年 7 月 4 日	20[redacted]年 7 月 4 日	Second-generation cephalosporins
HYALURONATE SODIUM	20[redacted]年 7 月 4 日	20[redacted]年 7 月 4 日	Other cicatrizants
PENTAZOCINE	20[redacted]年 7 月 4 日	20[redacted]年 7 月 4 日	Benzomorphan derivatives
POTASSIUM CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 7 月 4 日	20[redacted]年 7 月 14 日	Solutions affecting the electrolyte balance
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 7 月 4 日	20[redacted]年 7 月 16 日	Solutions affecting the electrolyte balance
EPINEPHRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 7 月 4 日	20[redacted]年 10 月 9 日	Local hemostatics
SIMETICONE	20[redacted]年 7 月 4 日	20[redacted]年 10 月 9 日	Antacids with antiflatulents
CYANOCOBALAMIN +PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted]年 7 月 6 日	20[redacted]年 7 月 22 日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
AZULENE	20[redacted]年 7 月 14 日	20[redacted]年 7 月 27 日	Other antiinflam/antirheumatic agents, non-steroids
CEFMETAZOLE SODIUM	20[redacted]年 7 月 15 日	20[redacted]年 7 月 19 日	Second-generation cephalosporins
GLYCINE MAX SEED OIL	20[redacted]年 7 月 18 日	20[redacted]年 7 月 19 日	Solutions for parenteral nutrition

SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted]年7月18日	20[redacted]年7月22日	Iron, parenteral preparations
CEFDINIR	20[redacted]年7月20日	20[redacted]年7月29日	Third-generation cephalosporins
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年8月27日	20[redacted]年8月31日	Fluoroquinolones
OFLOXACIN	20[redacted]年8月27日	20[redacted]年8月31日	Fluoroquinolones
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年10月4日	20[redacted]年10月17日	Heparin group
SENNOSIDE A+B	20[redacted]年10月8日	20[redacted]年10月8日	Contact laxatives
FRUCTOSE +GLYCEROL	20[redacted]年10月9日	20[redacted]年10月9日	Solutions producing osmotic diuresis
CYANOCOBALAMIN +PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted]年10月11日	20[redacted]年10月25日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
CEFOPERAZONE +SULBACTAM	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月15日	Combinations of antibacterials
MEROPENEM	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月17日	Carbapenems
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	20[redacted]年10月17日	20[redacted]年10月19日	Immunoglobulins, normal human
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年10月17日	20[redacted]年10月24日	Fluoroquinolones
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年10月24日	20[redacted]年10月30日	Fluoroquinolones
BRINZOLAMIDE +TIMOLOL	20[redacted]年8月12日	継続	Other antiglaucoma preparations

経過・処置：

20[redacted]年3月8日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年6月28日	治験薬の中断日（投与478日目）。
20[redacted]年7月23日	治験薬の再開日（投与503日目）。
20[redacted]年10月4日	治験薬の最終投与日（投与576日目、総投与日数：552日間）。

大腸腺腫

発現日：　20[redacted]年5月16日（投与435日目）
消失日：　20[redacted]年10月30日（投与602日目）
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　大腸腺腫認められず。血便が認められた（AE ID 2）。詳細に検査するため、大腸内視鏡検査を実施し、大腸腺腫が認められた。20[redacted]年10月4日、入院。
診断検査：　大腸内視鏡検査にてポリープが認められた。CEA 3.6 ng/mL、CA19-9 20.0 U/mL。
処置：　内視鏡的粘膜下層剥離術、内視鏡的粘膜切除術。
その他の所見：　無茎性鋸歯状ポリープ（腺腫）。残っている腺腫の治療要。

処置による出血（1事象目）

発現日：　20[redacted]年7月6日（投与486日目）
消失日：　20[redacted]年7月27日（投与507日目）
治験薬との因果関係：　関連性あり
経過：　血便。内視鏡的粘膜下層剥離術実施。20[redacted]年7月4日、ヘパリン及び食事を再開した。血便が認められた。

診断検査：	臨床検査：Hb 14.8 g/dL、Ht 43.1%（20[redacted]年 7 月 7 日）、Hb 16.2 g/dL、Ht 0.49v/v（20[redacted]年 3 月 8 日）。
処置：	クリッピング（止血）のための大腸検査。他の治療は行わなかった。
その他の所見：	治験薬は中断されていたため、因果関係はないと判断された。しかし、同様の事象（AE 9）が認められた。したがって、本事象と治験薬との因果関係を否定することはできなかった。
菌血症	
発現日：	20[redacted]年 7 月 15 日（投与 495 日目）
消失日：	20[redacted]年 8 月 5 日（投与 516 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	39.3 度の発熱（20[redacted]年 7 月 15 日）。20[redacted]年 7 月 13 日は 36.6 度で、CRP 0.06。20[redacted]年 7 月 15 日、39.3 度、7 月 16 日、37.3 度、6.56、7 月 18 日、36.5 度、5.37、7 月 19 日、36.0 度、2.17、7 月 22 日、36.5 度、0.43、7 月 25 日、36.4 度、0.16。
診断検査：	血液培養（Ac.lwoffii）。被験者に全身感染症の既往歴なし。
処置：	Cefmetazon（cefmetazole sodium）（20[redacted]年 7 月 15 日～19 日）、Cefzon（cefdinir）（20[redacted]年 7 月 20 日）。
その他の所見：	感染の原因として、内視鏡的粘膜下層剥離術後の潰瘍が疑われる。本事象により、入院期間が延長となった。
処置による出血（2 事象目）	
発現日：	20[redacted]年 10 月 10 日（投与 582 日目、投与終了 6 日目）
消失日：	20[redacted]年 10 月 30 日（投与 602 日目、投与終了 26 日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	20[redacted]年 10 月 9 日、有害事象（AE ID 3）のため内視鏡的粘膜切除。20[redacted]年 10 月 10 日、ヘパリン再開。出血が認められた。
診断検査：	20[redacted]年 3 月 8 日、Hb 16.2 g/dL、Ht 0.49v/v、20[redacted]年 10 月 11 日、Hb 14.3 g/dL、Ht 41.6%。
処置：	クリッピング（止血）のための大腸検査。
その他の所見：	一般的に、内視鏡的粘膜切除術で出血する可能性は非常に低い。しかし、本事象は出血部位が多く認められている。したがって、本事象は、ヘパリン及び治験薬により引き起こされた可能性がある。
敗血症性ショック	
発現日：	20[redacted]年 10 月 15 日（投与 587 日目、投与終了 11 日目）
消失日：	20[redacted]年 10 月 30 日（投与 602 日目、投与終了 26 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	発熱。20[redacted]年 10 月 15 日、38.8 度、77/51 mmHg。91/57 mmHg に回復。20[redacted]年 10 月 4 日、治療（AE ID 3）のため入院。
診断検査：	血液培養（Ac.baum/haem）。発熱の原因は、X 線検査及び CT で判明しなかった。
処置：	Sulperazon（sulbactam sodium）（20[redacted]年 10 月 15 日）、Meropen（meropenem）（20[redacted]年 10 月 15～17 日）、Cravit（levofloxacin）（20[redacted]年 10 月 17 日～）。
その他の所見：	20[redacted]年 10 月 15 日、意識レベル低下。被験者には菌血症（AE ID 6）の既往あり。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject22*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**顔面損傷（1 事象目）、うっ血性心不全**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**末梢動脈血栓症**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　顔面損傷（1 事象目）：回復 うっ血性心不全：未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、2 度目の心筋梗塞（1 年以上前）、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、早期の冠動脈性心疾患の家族歴、激しい運動時の狭心症、悪性腫瘍、尿管結石			
現病歴：　不安障害、白内障、便秘、糖尿病性ニューロパチー、脂質異常症、慢性腎不全			
その他の有害事象：　顔面損傷（2 事象目）			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ETIZOLAM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 1 月 10 日	Benzodiazepine derivatives
MECOBALAMIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 1 月 10 日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 10 月 1 日	H2-receptor antagonists
LOSARTAN POTASSIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 10 月 2 日	Angiotensin II antagonists, plain
COLESTILAN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 12 月 3 日	Other lipid modifying agents
EPALRESTAT	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 6 月 1 日	Aldose reductase inhibitors
MAGNESIUM OXIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 6 月 1 日	Osmotically acting laxatives
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
ETIZOLAM	20[redacted]年 2 月 7 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Benzodiazepine derivatives
BETAMETHASONE+ GENTAMICIN	20[redacted]年 2 月 10 日	20[redacted]年 2 月 10 日	Corticosteroids, potent, comb with antibiotics
SARPOGRELATE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 3 月 30 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ETHYL ICOSAPENTATE	20[redacted]年 4 月 9 日	20[redacted]年 7 月 12 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年 10 月 2 日	20[redacted]年 5 月 1 日	Proton pump inhibitors
ETIZOLAM	20[redacted]年 10 月 2 日	20[redacted]年 6 月 1 日	Benzodiazepine derivatives
SARPOGRELATE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 10 月 2 日	20[redacted]年 6 月 1 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
LOSARTAN POTASSIUM	20[redacted]年 10 月 3 日	20[redacted]年 6 月 1 日	Angiotensin II antagonists, plain
FUROSEMIDE	20[redacted]年 6 月 1 日	20[redacted]年 6 月 1 日	Sulfonamides, plain
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年 6 月 1 日	20[redacted]年 6 月 1 日	Heparin group

＊新薬承認情報提供時に置換えた

CARPERITIDE	20[redacted]年 6 月 1 日	20[redacted]年 6 月 3 日	Other cardiac stimulants
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年 6 月 2 日	20[redacted]年 6 月 2 日	Organic nitrates
FUROSEMIDE	20[redacted]年 6 月 2 日	20[redacted]年 7 月 8 日	Sulfonamides, plain
FUROSEMIDE	20[redacted]年 7 月 9 日	20[redacted]年 8 月 8 日	Sulfonamides, plain

経過・処置：

20[redacted]年 11 月 16 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 3 月 29 日	治験薬の最終投与日（投与 135 日目、総投与日数：135 日間）。

顔面損傷（1 事象目）

発現日： 20[redacted]年 2 月 10 日（投与 87 日目）
消失日： 20[redacted]年 2 月 10 日（投与 87 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年 2 月 10 日、右鼻腔を笹で突き、鼻出血が認められた。被験者は、出血を止めることができなかったため、近隣の診療所を訪れた。
診断検査： 検査。出血の原因は外傷であった。しかし、出血が止まらなかったのは、チカグレロル及び Bayaspirin（aspirin）が原因の可能性がある。
処置： 20[redacted]年 2 月 10 日、傷口を圧迫して止血する治療を行った。予後観察のために他院に入院した。20[redacted]年 2 月 11 日、出血が認められなかったため退院した。
その他の所見： 被験者は、入院時、治験薬を持参せず、20[redacted]年 2 月 10 日の夜及び 11 日の朝と夜（計 3 回）、治験薬を服用しなかった。

うっ血性心不全

発現日： 20[redacted]年 5 月 28 日（投与 560 日目、投与終了 425 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 労作時呼吸困難。
診断検査： 胸部 X 線、心エコー検査にて左室駆出分画（LVEF）32%、うっ血。
処置： 利尿薬、血管拡張薬、O_2。
その他の所見： 叙述への記載。うっ血性心不全（CHF）の根本原因及び増悪因子：陳旧性心筋梗塞。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject23*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**腸閉塞（1 事象目）**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、早期の冠動脈性心疾患の家族歴、うっ血性心不全、十二指腸潰瘍			
現病歴：　眼精疲労、慢性心不全、湿疹、C 型肝炎、低カリウム血症、僧帽弁閉鎖不全症、光線過敏性反応、睡眠時無呼吸症候群、白癬感染			
その他の有害事象：　内出血発生の増加傾向、高尿酸血症、慢性心不全、挫傷、腸閉塞（2 事象目）、鼻咽頭炎、便秘、排尿困難、不眠症			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 28 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 7 月 1 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 25 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
BUTENAFINE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 30 日	Other antifungals for topical use
ASPARTATE POTASSIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 28 日	Amino acids, incl. combinations with polypeptides
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 6 月 28 日	HMG CoA reductase inhibitors
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 28 日	Alpha and beta blocking agents
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 28 日	H2-receptor antagonists
FUROSEMIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 28 日	Sulfonamides, plain
AMINOCAPROIC ACID	試験開始 1 カ月超前から	継続	Amino acids
BENZALKONIUM CL+ HEXACHLOROPHENE +LIDOCAINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Anesthetics for topical use
CHLORPHENAMINE MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Substituted alkylamines
CHONDROITIN SULFATE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other therapeutic products

DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other plain vitamin preparations
GLYCYRRHIZINATE POTASSIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Expectorants
NEOSTIGMINE METILSULFATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Parasympathomimetics
TAURINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Various alimentary tract and metabolism products
ALLOPURINOL	20[redacted] 年 9 月 14 日	20[redacted] 年 6 月 28 日	Preparations inhibiting uric acid production
BENFOTIAMINE	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Vitamin B1, plain
CAFFEINE	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Xanthine derivatives
CLEMASTINE FUMARATE	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Aminoalkyl ethers
DIHYDROCODEINE PHOSPHATE	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Opium alkaloids and derivatives
LYSOZYME HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Other antivirals
METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Alpha- and beta-adrenoreceptor agonists
NOSCAPINE	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Opium alkaloids and derivatives
PARACETAMOL	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Anilides
SULFOGAIACOL	20[redacted] 年 10 月 11 日	継続	Expectorants
ENALAPRIL MALEATE	20[redacted] 年 10 月 16 日	20[redacted] 年 11 月 9 日	ACE inhibitors, plain
ENALAPRIL MALEATE	20[redacted] 年 11 月 10 日	20[redacted] 年 6 月 28 日	ACE inhibitors, plain
FLURBIPROFEN	20[redacted] 年 11 月 20 日	20[redacted] 年 11 月 22 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
ALLOPURINOL	20[redacted] 年 6 月 30 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Preparations inhibiting uric acid production
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 6 月 30 日	20[redacted] 年 9 月 19 日	H2-receptor antagonists
CARVEDILOL	20[redacted] 年 6 月 30 日	継続	Alpha and beta blocking agents
ASPARTATE POTASSIUM	20[redacted] 年 7 月 1 日	継続	Amino acids, incl. combinations with polypeptides
ATORVASTATIN	20[redacted]年 7 月 1 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors

ENALAPRIL MALEATE	20[redacted]年 7 月 1 日	継続	ACE inhibitors, plain
FUROSEMIDE	20[redacted]年 7 月 1 日	継続	Sulfonamides, plain
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年 7 月 10 日	20[redacted]年 7 月 10 日	Osmotically acting laxatives
PANTETHINE	20[redacted]年 7 月 10 日	20[redacted]年 7 月 10 日	Other plain vitamin preparations
ALLOPURINOL	20[redacted]年 10 月 12 日	継続	Preparations inhibiting uric acid production
OTHER COLD PREPARATIONS	20[redacted]年 11 月 23 日	20[redacted]年 11 月 23 日	OTHER COLD PREPARATIONS
SILODOSIN	20[redacted]年 11 月 30 日	20[redacted]年 8 月 21 日	Alpha-adrenoreceptor antagonists
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年 11 月 30 日	継続	Osmotically acting laxatives
BROTIZOLAM	20[redacted]年 5 月 9 日	20[redacted]年 5 月 19 日	Benzodiazepine derivatives
FAMOTIDINE	20[redacted]年 9 月 20 日	継続	H2-receptor antagonists

経過・処置：

20[redacted]年 6 月 26 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 6 月 28 日	治験薬の中断日（投与 368 日目）。
20[redacted]年 6 月 30 日	治験薬の再開日（投与 370 日目）。
20[redacted]年 9 月 22 日	治験薬の最終投与日（投与 819 日目、総投与日数：818 日間）。

腸閉塞（1 事象目）

発現日： 20[redacted]年 6 月 28 日（投与 368 日目）
消失日： 20[redacted]年 6 月 30 日（投与 370 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年 6 月 28 日、腹痛を訴え、かかりつけの医師を受診した。腸閉塞のため入院し、点滴治療を受けた。
診断検査： 腹部 X 線：腸閉塞。造影検査の結果は入手できず。
処置： 点滴治療。
その他の所見： 治験薬と本事象との因果関係は特定できない。原因について結論を出すことは不可能である。因果関係はないと思われるが、可能性を否定することはできない。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject24*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**歯周炎、狭心症**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　歯周炎：回復 狭心症：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　大動脈瘤、便秘、高尿酸血症			
その他の有害事象：　ヘルペス眼感染、ざ瘡、脊椎痛、咳嗽			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 1 月 11 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
RABEPRAZOLE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 7 日	Proton pump inhibitors
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
LOSARTAN POTASSIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
PIRENOXINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other ophthalmologicals
ALLOPURINOL	20[redacted]年 3 月 8 日	継続	Preparations inhibiting uric acid production
DOXYCYCLINE	20[redacted]年 11 月 16 日	20[redacted]年 11 月 19 日	Tetracyclines
GEFARNATE	20[redacted]年 11 月 16 日	20[redacted]年 11 月 19 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 16 日	20[redacted]年 11 月 19 日	Nucleoside/nucleotide excl reverse trans inhibitor
VIDARABINE	20[redacted]年 11 月 16 日	20[redacted]年 11 月 19 日	Antivirals
GENTAMICIN SULFATE	20[redacted]年 2 月 4 日	20[redacted]年 2 月 7 日	Other antibiotics for topical use
ZINC OXIDE	20[redacted]年 2 月 4 日	20[redacted]年 2 月 7 日	Zinc products
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted]年 5 月 8 日	継続	Proton pump inhibitors
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 5 月 15 日	20[redacted]年 5 月 15 日	Amides
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 5 月 15 日	20[redacted]年 5 月 18 日	Third-generation cephalosporins
POVIDONE-IODINE	20[redacted]年 5 月 15 日	20[redacted]年 5 月 22 日	Antiseptics

＊新薬承認情報提供時に置換えた

DEXTROMETHORPHAN	20[redacted]年 10 月 10 日	20[redacted]年 10 月 11 日	Opium alkaloids and derivatives
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted]年 7 月 23 日	継続	Contact laxatives
CLOPIDOGREL SULFATE	20[redacted]年 8 月 14 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted]年 9 月 12 日	20[redacted]年 9 月 12 日	First-generation cephalosporins
CONTRAST MEDIA	20[redacted]年 9 月 12 日	20[redacted]年 9 月 12 日	CONTRAST MEDIA
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年 9 月 12 日	20[redacted]年 9 月 12 日	Heparin group
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 9 月 12 日	20[redacted]年 9 月 12 日	Piperazine derivatives
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年 9 月 12 日	20[redacted]年 9 月 12 日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 9 月 12 日	20[redacted]年 9 月 12 日	Amides

経過・処置：

20[redacted]年 1 月 11 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 8 月 13 日	治験薬の最終投与日（投与 946 日目、総投与日数：946 日間）。

歯周炎

発現日：　20[redacted]年 5 月 7 日（投与 483 日目）
消失日：　20[redacted]年 6 月 7 日（投与 514 日目）
治験薬との因果関係：　関連性あり
経過：　20[redacted]年 5 月 7 日、歯がぐらついていた。歯科医師に C3 の慢性根尖性歯周炎と診断された。20[redacted]年 5 月 15 日、該当する歯の抜歯を実施した。
診断検査：　歯科医師による診断：C3 の慢性根尖性歯周炎。
処置：　抜歯。
その他の所見：　本事象の原因は不明である。したがって、本事象が治験薬により引き起こされた可能性を否定できない。

狭心症

発現日：　20[redacted]年 7 月 18 日（投与 920 日目）
消失日：　20[redacted]年 9 月 13 日（投与 977 日目、投与終了 31 日目）
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　20[redacted]年 7 月 18 日、心筋シンチグラフィで異常所見。20[redacted]年 9 月 11 日、狭心症のため入院。20[redacted]年 9 月 12 日、冠動脈造影（CAG）、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）。20[redacted]年 9 月 13 日、退院。
診断検査：　CAG#1 50,#2 25,#3 50,#9 90 PCI#9。CK-MB のみ。データなし。負荷心電図検査：異常なし。
処置：　PCI。
その他の所見：

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject25*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**虚血性大腸炎、洞不全症候群**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　虚血性大腸炎：回復 洞不全症候群：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　胆石症、慢性 C 型肝炎、便秘、緑内障、脂肪肝、高脂血症、高尿酸血症、不眠症、慢性腎不全			
その他の有害事象：　注射部位感染、高血圧			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 12 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 2 月 17 日	20[redacted]年 10 月 9 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 1 月 25 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMLODIPINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 12 日	Dihydropyridine derivatives
URSODEOXYCHOLIC ACID	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 12 日	Bile acid preparations
ALLOPURINOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 13 日	Preparations inhibiting uric acid production
AMINOACETIC ACID+CYSTEINE +GLYCYRRHIZIC ACID	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 3 日	Liver therapy
ALPRAZOLAM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 4 日	Benzodiazepine derivatives
SENNOSIDE A+B	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 4 日	Contact laxatives
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 5 日	Alpha and beta blocking agents
LATANOPROST	試験開始 1 カ月超前から	継続	Prostaglandin analogues
VALSARTAN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
PRAVASTATIN SODIUM	20[redacted]年 1 月 23 日	20[redacted]年 2 月 13 日	HMG CoA reductase inhibitors
IOHEXOL	20[redacted]年 2 月 10 日	20[redacted]年 2 月 10 日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
BARIUM SULFATE	20[redacted]年 2 月 13 日	20[redacted]年 2 月 13 日	Barium sulfate containing X-ray contrast media
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 2 月 13 日	20[redacted]年 2 月 13 日	Solutions affecting the electrolyte balance

＊新薬承認情報提供時に置換えた

DIAZEPAM	20[redacted]年2月13日	20[redacted]年2月13日	Benzodiazepine derivatives
GLUCAGON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月13日	20[redacted]年2月13日	Glycogenolytic hormones
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月13日	20[redacted]年2月13日	Amides
PRONASE	20[redacted]年2月13日	20[redacted]年2月13日	Enzymes
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年2月13日	20[redacted]年2月13日	Antacids with sodium bicarbonate
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年2月13日	20[redacted]年2月13日	Electrolyte solutions
URSODEOXYCHOLIC ACID	20[redacted]年2月13日	20[redacted]年4月1日	Bile acid preparations
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted]年2月14日	20[redacted]年2月14日	Contact laxatives
CARBOHYDRATES +K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted]年2月14日	20[redacted]年2月15日	Solutions for parenteral nutrition
AMLODIPINE BESILATE	20[redacted]年2月14日	20[redacted]年4月1日	Dihydropyridine derivatives
ATORVASTATIN	20[redacted]年2月14日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
BARIUM SULFATE	20[redacted]年2月15日	20[redacted]年2月15日	Barium sulfate containing X-ray contrast media
GLUCAGON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月15日	20[redacted]年2月15日	Glycogenolytic hormones
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年2月15日	20[redacted]年2月15日	Osmotically acting laxatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月15日	20[redacted]年2月15日	Amides
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月16日	20[redacted]年2月18日	Third-generation cephalosporins
ALLOPURINOL	20[redacted]年2月17日	20[redacted]年4月1日	Preparations inhibiting uric acid production
LISINOPRIL	20[redacted]年4月2日	20[redacted]年4月16日	ACE inhibitors, plain
ALLOPURINOL	20[redacted]年4月2日	20[redacted]年10月9日	Preparations inhibiting uric acid production
AMLODIPINE	20[redacted]年4月2日	20[redacted]年2月5日	Dihydropyridine derivatives
URSODEOXYCHOLIC ACID	20[redacted]年4月2日	20[redacted]年2月5日	Bile acid preparations
SPIRONOLACTONE	20[redacted]年4月17日	20[redacted]年9月9日	Aldosterone antagonists
PIRENOXINE	20[redacted]年6月1日	継続	Other ophthalmologicals
FERROUS SULFATE	20[redacted]年10月11日	20[redacted]年11月11日	Iron bivalent, oral preparations

DIPYRIDAMOLE	20[redacted] 年 12 月 13 日	20[redacted] 年 1 月 10 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
FERROUS CITRATE	20[redacted] 年 12 月 13 日	20[redacted] 年 1 月 10 日	Iron bivalent, oral preparations
TEPRENONE	20[redacted] 年 12 月 13 日	20[redacted] 年 1 月 10 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
CILNIDIPINE	20[redacted] 年 2 月 6 日	継続	Dihydropyridine derivatives
FEBUXOSTAT	20[redacted] 年 2 月 6 日	継続	Preparations inhibiting uric acid production
LANSOPRAZOLE	20[redacted] 年 2 月 6 日	継続	Proton pump inhibitors
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted] 年 2 月 6 日	継続	Contact laxatives
TELMISARTAN	20[redacted] 年 2 月 6 日	継続	Angiotensin II antagonists, plain
MECOBALAMIN	20[redacted] 年 2 月 10 日	20[redacted]年 2 月 10 日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)

経過・処置：

20[redacted] 年 1 月 25 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 2 月 12 日	治験薬の最終投与日（投与 19 日目、総投与日数：19 日間）。

虚血性大腸炎

発現日： 20[redacted] 年 2 月 10 日（投与 17 日目）
消失日： 20[redacted] 年 2 月 17 日（投与 24 日目、投与終了 5 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 消化管出血を伴う虚血性大腸炎。20[redacted] 年 2 月 10 日、血便、20[redacted]年 2 月 11 日、黒色便 2 回、20[redacted]年 2 月 12 日、黒色便。
診断検査： 20[redacted] 年 2 月 13 日、胃内視鏡：出血なし、CT：下行結腸に虚血性大腸炎の疑い。20[redacted] 年 2 月 15 日、結腸内視鏡検査：下行結腸に虚血性大腸炎。
処置： 20[redacted] 年 2 月 13～15 日、絶食及び持続点滴（Lactec Injection［lactated Ringer's solution］、OTSUKA NORMAL SALINE、SOLDEM 3A）。
その他の所見： 虚血性大腸炎が原因の消化管出血は治験薬及び Bayaspirin（aspirin）と関連するため、因果関係は否定できない。

洞不全症候群

発現日： 20[redacted] 年 2 月 5 日（投与 743 日目、投与終了 724 日目）
消失日： 20[redacted] 年 3 月 12 日（投与 778 日目、投与終了 759 日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： めまい。20[redacted] 年 2 月 11 日、回復。
診断検査： 心電図。心拍数 31 bpm。
処置： 経口薬の調整。
その他の所見： 被験者に初めて徐脈が認められた。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject26*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**外傷性血腫、橈骨骨折、小腸出血、胆嚢癌、間質性肺疾患、精巣上体炎、胆管炎、うっ血性心不全（1 事象目）、胃腸管腺腫、うっ血性心不全（2 事象目）、結腸腺癌**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**胆嚢癌**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　外傷性血腫：回復 橈骨骨折：回復 小腸出血：回復 胆嚢癌：未回復 間質性肺疾患：回復 精巣上体炎：回復 胆管炎：回復 うっ血性心不全（1 事象目）：回復 胃腸管腺腫：回復 うっ血性心不全（2 事象目）：回復 結腸腺癌：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　8[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、無症候性狭心症、悪性腫瘍、肺の悪性新生物			
現病歴：　関節痛、糞塊、高脂血症、高尿酸血症、不眠症、静脈瘤			
その他の有害事象：　転倒、湿疹、外陰部腟カンジダ症、口腔咽頭不快感、内出血発生の増加傾向、高カリウム血症、肺炎、下痢			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 5 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 10 月 12 日	20[redacted] 年 9 月 18 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 9 月 20 日	20[redacted] 年 10 月 27 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 11 月 4 日	20[redacted]年 7 月 21 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 11 月 9 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 11 月 14 日	20[redacted] 年 8 月 1 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 8 月 9 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ALACEPRIL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 13 日	ACE inhibitors, plain
ALLOPURINOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 13 日	Preparations inhibiting uric acid production
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 10 月 13 日	H2-receptor antagonists

＊新薬承認情報提供時に置換えた

DIAZEPAM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 21 日	Benzodiazepine derivatives
LOXOPROFEN SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 12 月 15 日	Propionic acid derivatives
MAGNESIUM OXIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 7 月 9 日	Osmotically acting laxatives
AZELNIDIPINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 19 日	Dihydropyridine derivatives
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 19 日	HMG CoA reductase inhibitors
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 20 日	Alpha and beta blocking agents
GLYCERYL TRINITRATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Organic nitrates
KETOPROFEN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Propionic acid derivatives
SITAGLIPTIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
REBAMIPIDE	20[redacted]年 10 月 3 日	20[redacted] 年 12 月 15 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 10 月 4 日	20[redacted] 年 1 月 10 日	Propionic acid derivatives
HEPARIN SODIUM	20[redacted] 年 10 月 6 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Heparin group
NEOMYCIN SULFATE	20[redacted] 年 10 月 6 日	20[redacted] 年 10 月 17 日	Other aminoglycosides
BISACODYL	20[redacted] 年 10 月 10 日	20[redacted] 年 10 月 10 日	Enemas
DICLOFENAC SODIUM	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Acetic acid derivatives and related substances
DOPAMINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Adrenergic and dopaminergic agents
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Organic nitrates
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Adrenergic and dopaminergic agents
PROPOFOL	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Other general anesthetics
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted]年 10 月 11 日	Opioid anesthetics
ROCURONIUM BROMIDE	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Other quaternary ammonium compounds
SEVOFLURANE	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 11 日	Halogenated hydrocarbons
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 12 日	First-generation cephalosporins
FENTANYL	20[redacted] 年 10 月 11 日	20[redacted] 年 10 月 12 日	Phenylpiperidine derivatives
HEPARIN CALCIUM	20[redacted] 年 10 月 12 日	20[redacted] 年 10 月 14 日	Heparins or heparinoids for topical use
ALACEPRIL	20[redacted] 年 10 月 14 日	20[redacted]年 9 月 20 日	ACE inhibitors, plain
ALLOPURINOL	20[redacted] 年 10 月 14 日	20[redacted] 年 9 月 20 日	Preparations inhibiting uric acid production
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 10 月 14 日	20[redacted] 年 9 月 20 日	H2-receptor antagonists

FLURBIPROFEN	20[redacted]年10月19日	20[redacted]年10月23日	Propionic acid derivatives
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted]年11月14日	20[redacted]年11月14日	Influenza vaccines
BETAMETHASONE +GENTAMICIN	20[redacted]年11月18日	20[redacted]年11月21日	Corticosteroids, potent, comb with antibiotics
HEPARINOID	20[redacted]年11月18日	20[redacted]年11月21日	Heparin group
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年12月16日	20[redacted]年6月3日	Propionic acid derivatives
REBAMIPIDE	20[redacted]年12月16日	20[redacted]年6月3日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
KETOCONAZOLE	20[redacted]年1月23日	20[redacted]年2月6日	Imidazole derivatives
DICLOFENAC	20[redacted]年2月20日	20[redacted]年2月20日	Acetic acid derivatives and related substances
LIDOCAINE	20[redacted]年2月20日	20[redacted]年2月20日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月20日	20[redacted]年2月20日	Amides
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	20[redacted]年2月20日	20[redacted]年2月20日	Glucocorticoids
DIAZEPAM	20[redacted]年2月20日	20[redacted]年10月2日	Benzodiazepine derivatives
DOMIPHEN BROMIDE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年4月1日	Antiinfective/antiseptics for local oral treatment
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年7月9日	継続	Propionic acid derivatives
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年7月10日	継続	Osmotically acting laxatives
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年9月18日	20[redacted]年9月18日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLYCEROL	20[redacted]年9月18日	20[redacted]年9月18日	Enemas
DIAZEPAM	20[redacted]年9月18日	20[redacted]年9月19日	Benzodiazepine derivatives
SIMETICONE	20[redacted]年9月18日	20[redacted]年9月19日	Antacids with antiflatulents
BLOOD, WHOLE	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月19日	Other blood products
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月19日	Other systemic hemostatics
GLUCOSE	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月19日	Solutions for parenteral nutrition
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月19日	Solutions affecting the electrolyte balance
INSULIN HUMAN	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月19日	Insulins and analogues for injection, fast-acting
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月19日	Amides

K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月20日	Solutions affecting the electrolyte balance
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月20日	Phenylpiperidine derivatives
OMEPRAZOLE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年10月16日	Proton pump inhibitors
REBAMIPIDE	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年10月16日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
ALACEPRIL	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年12月3日	ACE inhibitors, plain
ALLOPURINOL	20[redacted]年9月21日	20[redacted]年12月3日	Preparations inhibiting uric acid production
FERROUS CITRATE	20[redacted]年9月24日	20[redacted]年10月2日	Iron bivalent, oral preparations
SIMETICONE	20[redacted]年9月26日	20[redacted]年9月28日	Antacids with antiflatulents
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年9月27日	20[redacted]年9月27日	Fluoroquinolones
SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted]年9月27日	20[redacted]年9月27日	Iron, parenteral preparations
CEFOPERAZONE +SULBACTAM	20[redacted]年9月27日	20[redacted]年10月1日	Combinations of antibacterials
DEXPANTHENOL	20[redacted]年9月27日	20[redacted]年10月1日	Other plain vitamin preparations
PENTAZOCINE	20[redacted]年9月27日	20[redacted]年10月2日	Benzomorphan derivatives
ALOSENN	20[redacted]年9月27日	20[redacted]年10月3日	Contact laxatives
NAFAMOSTAT MESILATE	20[redacted]年9月28日	20[redacted]年9月28日	Proteinase inhibitors
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月28日	20[redacted]年9月28日	Phenylpiperidine derivatives
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月28日	20[redacted]年10月2日	Diphenylmethane derivatives
ULINASTATIN	20[redacted]年9月28日	20[redacted]年10月4日	Various alimentary tract and metabolism products
PROCATEROL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月28日	20[redacted]年10月6日	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
NAFAMOSTAT MESILATE	20[redacted]年9月30日	20[redacted]年10月2日	Proteinase inhibitors
ALBUMIN HUMAN	20[redacted]年10月1日	20[redacted]年10月3日	Blood substitutes and plasma protein fractions
CILASTATIN +IMIPENEM	20[redacted]年10月1日	20[redacted]年10月15日	Carbapenems
POTASSIUM CANRENOATE	20[redacted]年10月2日	20[redacted]年10月5日	Aldosterone antagonists
FUROSEMIDE	20[redacted]年10月2日	20[redacted]年10月9日	Sulfonamides, plain
ETIZOLAM	20[redacted]年10月3日	20[redacted]年11月14日	Benzodiazepine derivatives
STREPTOCOCCUS FAECALIS	20[redacted]年10月4日	20[redacted]年10月6日	Enzyme preparations

CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	20[redacted]年10月9日	20[redacted]年10月14日	Drugs for treat of hyperkalemia/ hyperphosphatemia
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20[redacted]年10月17日	20[redacted]年11月14日	Proton pump inhibitors
HERBAL NOS	20[redacted]年11月15日	20[redacted]年12月3日	Other therapeutic products
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年11月15日	20[redacted]年11月10日	Proton pump inhibitors
URSODEOXYCHOLIC ACID	20[redacted]年11月15日	継続	Bile acid preparations
ALLOPURINOL	20[redacted]年12月4日	20[redacted]年5月22日	Preparations inhibiting uric acid production
ALACEPRIL	20[redacted]年12月4日	20[redacted]年9月19日	ACE inhibitors, plain
DIAZEPAM	20[redacted]年12月4日	20[redacted]年7月31日	Benzodiazepine derivatives
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年1月29日	20[redacted]年4月9日	Pyrimidine analogues
SENNOSIDE A+B	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月31日	Contact laxatives
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted]年4月1日	20[redacted]年5月22日	Contact laxatives
INSULIN	20[redacted]年4月30日	20[redacted]年5月14日	Insulins and analogues for injection, fast-acting
PREDNISOLONE	20[redacted]年4月30日	20[redacted]年6月27日	Glucocorticoids
METFORMIN HYDROCHLORIDE	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年5月31日	Biguanides
ALLOPURINOL	20[redacted]年5月23日	継続	Preparations inhibiting uric acid production
SENNOSIDE A+B	20[redacted]年5月23日	継続	Contact laxatives
AMOXICILLIN +CLAVULANIC ACID	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月25日	Combs of penicillins incl beta-lactamase inhibitor
ETODOLAC	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月25日	Acetic acid derivatives and related substances
SITAFLOXACIN	20[redacted]年6月25日	20[redacted]年7月5日	Fluoroquinolones
UFENAMATE	20[redacted]年6月25日	20[redacted]年7月25日	Fenamates
AMOXICILLIN +CLAVULANIC ACID	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月12日	Combs of penicillins incl beta-lactamase inhibitor
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年9月10日	20[redacted]年9月14日	Fluoroquinolones
CILNIDIPINE	20[redacted]年9月20日	継続	Dihydropyridine derivatives
CARPERITIDE	20[redacted]年10月12日	20[redacted]年10月12日	Other cardiac stimulants
FUROSEMIDE	20[redacted]年10月12日	20[redacted]年10月12日	Sulfonamides, plain
FUROSEMIDE	20[redacted]年10月13日	20[redacted]年10月31日	Sulfonamides, plain
BISOPROLOL FUMARATE	20[redacted]年6月21日	20[redacted]年6月23日	Beta blocking agents, selective
AZOSEMIDE	20[redacted]年6月21日	継続	Sulfonamides, plain
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年8月1日	20[redacted]年8月12日	Heparin group

経過・処置：

20[redacted] 年 8 月 22 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 10 月 5 日	治験薬の中断日（投与 45 日目）。
20[redacted] 年 12 月 19 日	治験薬の再開日（投与 120 日目）。
20[redacted] 年 9 月 18 日	治験薬の最終投与日（投与 394 日目、総投与日数：320 日間）。

外傷性血腫

発現日： 20[redacted] 年 10 月 3 日（投与 43 日目）
消失日： 20[redacted] 年 12 月 19 日（投与 120 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 10 月 3 日、戸外での転倒による下腿浮腫、手の甲、左下腿、左肘の内出血及び／又は圧痛が認められた。
診断検査： 20[redacted] 年 10 月 5 日、CT にて、皮下水疱を伴う握り拳大の左下腿の血腫拡大と診断された。入院時、Hg 11.3 g/dL、ヘマトクリット（HCT）33.9%。
処置： 20[redacted] 年 10 月 5 日、床上安静。同日夜、治験薬及び Bayaspirin（aspirin）中止。20[redacted]年 10 月 19 日、血腫除去（20 mL）。
その他の所見： 血腫は予想以上に広範囲かつ強固であった。したがって、治験薬及び Bayaspirin（aspirin）により引き起こされ悪化した合理的な可能性がある。

橈骨骨折

発現日： 20[redacted] 年 10 月 3 日（投与 43 日目）
消失日： 20[redacted] 年 11 月 21 日（投与 92 日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 10 月 3 日、戸外での転倒による下腿浮腫、手の甲、左下腿、左肘の内出血及び／又は圧痛が認められた。
診断検査： X 線にて本事象が診断された。
処置： 骨折による疼痛のためのロキソプロフェン及びレバミピド、左橈骨骨折部の骨接合術。
その他の所見： 人との軽い接触により転倒したことを考慮すると、骨折は偶発的な事象であり、治験薬との因果関係は否定できる。

小腸出血

発現日： 20[redacted] 年 9 月 16 日（投与 392 日目）
消失日： 20[redacted] 年 9 月 24 日（投与 400 日目、投与終了 6 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 9 月 16 日、血便。
診断検査： 結腸内視鏡検査（20[redacted] 年 9 月 18 日）及び胃内視鏡（20[redacted]年 9 月 19 日）により、小腸出血と診断された。
処置： 20[redacted] 年 9 月 18 日、補液及び Adona（carbazochrome sodium sulfonate）。
その他の所見： 本事象は、治験薬及び Bayaspirin（aspirin）により引き起こされ悪化した合理的な可能性がある。

胆嚢癌

発現日： 20[redacted] 年 9 月 27 日（投与 403 日目、投与終了 9 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし

経過：	20[redacted] 年 9 月 27 日、胆嚢炎が認められた。イミペネム／シラスタチン（IPM/CS）治療により改善した。無結石胆嚢炎のため胆汁の細胞診を実施。胆嚢癌と診断された。
診断検査：	胆汁の細胞診の結果はクラス V であり、胆嚢癌と診断された。20[redacted] 年 10 月 26 日、入院、20[redacted] 年 10 月 31 日、手術、20[redacted] 年 11 月 15 日、退院した。
処置：	胆嚢炎は胆嚢癌により引き起こされた症状と考えられるため、胆嚢癌の発現日は 20[redacted] 年 9 月 27 日とした。
その他の所見：	20[redacted] 年 3 月 4 日の CT にて、癌の再発、転移は認められなかった。
間質性肺疾患	
発現日：	20[redacted] 年 4 月 30 日（投与 618 日目、投与終了 224 日目）
消失日：	20[redacted] 年 7 月 3 日（投与 682 日目、投与終了 288 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 4 月 30 日、胆嚢癌手術のフォローアップ CT 検査実施。その際に酸素飽和度低下が認められた。
診断検査：	CT 検査にて、間質性肺炎と診断された。
処置：	ステロイド投与及び酸素補給を実施した。
その他の所見：	20[redacted] 年 5 月 14 日、退院。被験者は外来でフォローアップ治療を受けた。20[redacted]年 1 月 29 日～4 月 9 日、Gemzar（gemcitabine hydrochloride）投与。
精巣上体炎	
発現日：	20[redacted] 年 6 月 18 日（投与 667 日目、投与終了 273 日目）
消失日：	20[redacted] 年 8 月 6 日（投与 716 日目、投与終了 322 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 6 月 18 日から、抗生物質による左精巣上体炎の治療を行った。20[redacted]年 7 月 8 日、皮下膿瘍及び睾丸癒着が認められた。
診断検査：	20[redacted] 年 6 月、左陰嚢腫脹を主訴として病院で診察を受け、左精巣上体炎と診断された。
処置：	左精巣摘出の必要ありと判断された。20[redacted] 年 7 月 29 日、左精巣摘出術実施。
その他の所見：	20[redacted] 年 8 月 1 日、退院。
胆管炎	
発現日：	20[redacted] 年 9 月 3 日（投与 744 日目、投与終了 350 日目）
消失日：	20[redacted] 年 9 月 14 日（投与 755 日目、投与終了 361 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 9 月 3 日、被験者は約 38 度の熱があることに気づいた。20[redacted] 年 9 月 5 日、入院。
診断検査：	胆管炎と診断された。
処置：	抗生物質投与。
その他の所見：	20[redacted] 年 9 月 10 日、退院。
うっ血性心不全（1 事象目）	
発現日：	20[redacted] 年 10 月 11 日（投与 782 日目、投与終了 388 日目）
消失日：	20[redacted] 年 10 月 31 日（投与 802 日目、投与終了 408 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 10 月 11 日に胸痛が認められ、病院で診察を受けた。軽度の浮腫の徴候があった。浮腫は顔面及び下肢に認められた。
診断検査：	心電図（ECG）及び冠動脈造影（CAG）にて明らかな異常は認められなかった。CT にて、少量の右胸水が認められた。被験者の状態は、軽度の心不全と診断された。

処置：	軽度の心不全での入院、フロセミド及びカルペリチド投与。
その他の所見：	20[redacted] 年 10 月 12 日、退院。本事象は、陳旧性心筋梗塞（OMI）及び生活様式が原因と考えられる。
胃腸管腺腫	
発現日：	20[redacted]年 9 月 20 日（投与 396 日目、投与終了 2 日目）
消失日：	20[redacted] 年 12 月 12 日（投与 844 日目、投与終了 450 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 9 月 20 日、小腸出血（AE No.7）の検査のため、結腸内視鏡検査実施。結腸内視鏡検査にて、結腸に 2 個のポリープが認められた。
診断検査：	20[redacted] 年 9 月 20 日、結腸内視鏡検査にて、結腸ポリープと診断された。20[redacted]年 10 月 31 日、被験者はポリープ切除を希望した。臨床検査結果なし。
処置：	ポリープに対して内視鏡的粘膜切除術（EMR）を実施した。本事象に対する薬剤治療は行わなかった。
その他の所見：	ポリープの細胞診にて、管状腺腫が認められた。治験責任医師が胆嚢癌により投与中止と判断する前に、別の有害事象により、治験薬は一時的に中断されていた。
うっ血性心不全（2 事象目）	
発現日：	20[redacted] 年 6 月 19 日（投与 1033 日目、投与終了 639 日目）
消失日：	20[redacted] 年 7 月 14 日（投与 1058 日目、投与終了 664 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 6 月 15 日以降、動悸が認められた。労作時呼吸困難あり。心エコーで右室収縮期圧（RVSP）68.5 mmHg であった。肺高血圧症が疑われた。
診断検査：	右心カテーテル検査、下肢静脈超音波検査、肺血流シンチグラフィにて、左心室不全を伴う肺高血圧症が認められた。
処置：	利尿薬投与及び酸素吸入実施。
その他の所見：	時間的関係から、治験薬がこれらの臨床的徴候の原因とは考えられない。本事象は、OMI 及び生活様式が原因と考えられる。
結腸腺癌	
発現日：	20[redacted] 年 6 月 26 日（投与 1040 日目、投与終了 646 日目）
消失日：	20[redacted] 年 8 月 14 日（投与 1089 日目、投与終了 695 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	被験者には、すでに AE No. 15（胃腸管腺腫）が認められていた。20[redacted] 年 6 月 26 日、結腸内視鏡検査にて、S 状結腸に直径 15 mm のポリープが認められた。20[redacted] 年 8 月 1 日、入院。20[redacted] 年 8 月 12 日、腹部症状及び出血は認められなかった。
診断検査：	組織検査の結果、S 状結腸の腺癌が認められた。癌転移は認められなかった。
処置：	20[redacted] 年 8 月 1～12 日、ヘパリン代替療法、20[redacted] 年 8 月 6 日、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）、20[redacted] 年 8 月 9 日、流動食にて食事を再開した。
その他の所見：	治験薬は 20[redacted] 年 9 月 18 日に中止している。したがって、治験薬との因果関係は否定できる。結腸ポリープは AE No. 15（胃腸管腺腫）として報告されていた。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject27*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**食道潰瘍出血、狭心症**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　食道潰瘍出血：回復 狭心症：回復	
性　別：　女	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、激しい運動時の狭心症			
現病歴：　貧血、背部痛、手根管症候群、白内障、アレルギー性結膜炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、変形性関節症、骨粗鬆症、アレルギー性鼻炎、白癬感染			
その他の有害事象：　皮膚乾燥、浮動性めまい、胃食道逆流性疾患、鼻咽頭炎、喘息、筋痙縮			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 7 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 3 月 10 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
NATEGLINIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 5 日	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 12 月 21 日	H2-receptor antagonists
NIFEDIPINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 23 日	Dihydropyridine derivatives
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 10 月 22 日	HMG CoA reductase inhibitors
BEPOTASTINE BESILATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 2 月 28 日	Other antihistamines for systemic use
ALENDRONIC ACID	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 26 日	Bisphosphonates
FERROUS CITRATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 7 月 29 日	Iron bivalent, oral preparations
CROMOGLICATE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other antiallergics
HERBAL NOS	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other therapeutic products
KETOPROFEN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
LULICONAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Imidazole and triazole derivatives
MECOBALAMIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
MIGLITOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha glucosidase inhibitors
NETICONAZOLE HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Imidazole derivatives
OLMESARTAN MEDOXOMIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain

＊新薬承認情報提供時に置換えた

REBAMIPIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
REBAMIPIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
VITAMINS NOS	試験開始 1 カ月超前から	継続	Combinations of vitamins
TERBINAFINE	20[redacted] 年 2 月 14 日	20[redacted] 年 5 月 13 日	Antifungals for systemic use
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 8 日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLUCAGON HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted]年 3 月 8 日	Glycogenolytic hormones
PENTAZOCINE	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 8 日	Benzomorphan derivatives
THROMBIN	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 8 日	Local hemostatics
AMINO ACIDS+ ELECTROLYTES+ GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted]年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 9 日	Solutions affecting the electrolyte balance
DIAZEPAM	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 9 日	Benzodiazepine derivatives
INSULIN HUMAN	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 9 日	Insulins and analogues for injection, fast-acting
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 9 日	Anesthetics for topical use
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 9 日	Amides
GLUCOSE INJECTION	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Solutions for parenteral nutrition
OMEPRAZOLE	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Proton pump inhibitors
SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted]年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Iron, parenteral preparations
SODIUM CHLORIDE	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Electrolyte solutions
SODIUM ALGINATE	20[redacted] 年 3 月 8 日	20[redacted] 年 3 月 13 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 3 月 9 日	20[redacted] 年 3 月 9 日	Solutions affecting the electrolyte balance
HEPARIN SODIUM	20[redacted] 年 3 月 11 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Heparin group
MECOBALAMIN	20[redacted] 年 3 月 13 日	20[redacted]年 3 月 21 日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted] 年 3 月 13 日	20[redacted] 年 3 月 21 日	Proton pump inhibitors

CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Solutions affecting the electrolyte balance
DIAZEPAM	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Benzodiazepine derivatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Anesthetics for topical use
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Amides
PRONASE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Enzymes
SIMETICONE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Antacids with antiflatulents
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年3月19日	20[redacted]年3月19日	Antacids with sodium bicarbonate
DIFLUCORTOLONE VALERATE	20[redacted]年4月24日	20[redacted]年5月16日	Corticosteroids, potent (group III)
HEPARINOID	20[redacted]年4月24日	20[redacted]年5月16日	Heparins or heparinoids for topical use
REPAGLINIDE	20[redacted]年9月5日	継続	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted]年12月13日	20[redacted]年12月21日	Proton pump inhibitors
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20[redacted]年12月22日	20[redacted]年12月21日	Proton pump inhibitors
NIFEDIPINE	20[redacted]年4月24日	継続	Dihydropyridine derivatives
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年9月12日	20[redacted]年9月12日	Organic nitrates
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年9月12日	20[redacted]年9月12日	Heparin group
IOPAMIDOL	20[redacted]年9月12日	20[redacted]年9月12日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
LIDOCAINE	20[redacted]年9月12日	20[redacted]年9月12日	Amides
THALLOUS CHLORIDE (201 TL)	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月19日	Other cardiovascular system diagnostic radiopharms
CLOPIDOGREL SULFATE	20[redacted]年10月16日	20[redacted]年10月22日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年10月17日	20[redacted]年10月17日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年10月17日	20[redacted]年10月17日	Organic nitrates
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年10月17日	20[redacted]年10月17日	Heparin group
IOPAMIDOL	20[redacted]年10月17日	20[redacted]年10月17日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
LIDOCAINE	20[redacted]年10月17日	20[redacted]年10月17日	Amides

ATORVASTATIN	20[redacted]年 10 月 23 日	20[redacted] 年 2 月 12 日	HMG CoA reductase inhibitors
PNEUMOCOCCAL VACCINE	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 2 日	Pneumococcal vaccines
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 12 月 22 日	20[redacted] 年 2 月 1 日	H2-receptor antagonists
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted] 年 1 月 11 日	20[redacted] 年 1 月 11 日	Influenza vaccines
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 2 月 2 日	継続	H2-receptor antagonists
ATORVASTATIN	20[redacted] 年 2 月 13 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 3 月 2 日	継続	Mucolytics
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted] 年 3 月 12 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted] 年 3 月 12 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Organic nitrates
HEPARIN SODIUM	20[redacted] 年 3 月 12 日	20[redacted]年 3 月 12 日	Heparin group
IOPAMIDOL	20[redacted] 年 3 月 12 日	20[redacted]年 3 月 12 日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
LIDOCAINE	20[redacted] 年 3 月 12 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Amides
BAZEDOXIFENE	20[redacted] 年 4 月 27 日	継続	Selective estrogen receptor modulators
CARBOCISTEINE	20[redacted] 年 4 月 27 日	継続	Mucolytics
EPALRESTAT	20[redacted] 年 6 月 4 日	20[redacted] 年 6 月 30 日	Aldose reductase inhibitors
FERRIC SODIUM CITRATE	20[redacted] 年 7 月 30 日	20[redacted] 年 9 月 23 日	Iron trivalent, oral preparations
FERRIC SODIUM CITRATE	20[redacted]年 9 月 24 日	継続	Iron trivalent, oral preparations

経過・処置：

20[redacted] 年 11 月 21 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 3 月 7 日	治験薬の中断日（投与 108 日目）。
20[redacted] 年 3 月 26 日	治験薬の再開日（投与 127 日目）。
20[redacted] 年 10 月 16 日	治験薬の中断日（投与 696 日目）。
20[redacted] 年 10 月 23 日	治験薬の再開日（投与 703 日目）。
20[redacted]年 10 月 21 日	治験薬の最終投与日（投与 1066 日目、総投与日数：1042 日間）。

食道潰瘍出血

発現日： 20[redacted] 年 3 月 8 日（投与 109 日目）
消失日： 20[redacted] 年 12 月 13 日（投与 389 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり

経過：	20[redacted] 年 3 月 8 日、起床時、気分が悪かった。黒色嘔吐及び意識消失が認められたため、被験者は救急車を呼んだ。意識消失は自然に回復した。タール便が認められた。
診断検査：	頭部 CT 検査にて、重要な所見は認められなかった。内視鏡検査にて、露出血管、食道裂傷が認められ、クリップでの止血が行われた。
処置：	内視鏡的止血、静注用オメプラゾール 20 mg［Sandoz］、Alloid G（sodium alginate）、レバミピド。病院到着時に貧血あり。胃内視鏡検査（GF）が行われた。露出血管が認められた。
その他の所見：	食道裂傷。クリップでの止血が行われた。頭部 CT 検査にて、重要な所見は認められなかった。薬物治療及び精査目的で入院した。
狭心症	
発現日：	20[redacted] 年 9 月 20 日（投与 670 日目）
消失日：	20[redacted] 年 3 月 13 日（投与 844 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 8 月 16 日、被験者は、このところ胸痛を感じていたため、循環器内科を受診した。検査の結果、問題なし。20[redacted] 年 8 月 20 日、循環器内科を受診した。
診断検査：	20[redacted] 年 8 月 16 日、心エコー：左心室壁運動、中央～心尖部。前壁中隔運動低下。他の部位は正常範囲であった。ECG：重要な変動なし。採血：異常なし。
処置：	20[redacted] 年 10 月 17 日、後下行枝（#4PD）75%に対し経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行し、#4PD が 25%となった。
その他の所見：	

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject28*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：皮膚型リンパ腫			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種（民族）**：　アジア人（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、2 度目の心筋梗塞（1 年以上前）、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　背部痛、丹毒、脂肪肝、高脂血症、四肢痛、腎嚢胞、腎機能障害			
その他の有害事象：　結膜炎、眼乾燥、硝子体浮遊物、湿疹×4 事象、眼脂、外傷性血腫、爪囲炎、鼻出血、糖尿病、鼻咽頭炎、腎機能障害			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
PREDNISOLONE VALEROACETATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 30 日	Corticosteroids, weak (group I)
SALICYLIC ACID	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 30 日	Salicylic acid preparations

＊新薬承認情報提供時に置換えた

MOMETASONE FUROATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 27 日	Corticosteroids, potent (group III)
ATORVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 26 日	HMG CoA reductase inhibitors
GLIMEPIRIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 15 日	Sulfonamides, urea derivatives
ACARBOSE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha glucosidase inhibitors
AMLODIPINE BESILATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dihydropyridine derivatives
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
SITAGLIPTIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
TELMISARTAN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
FAMOTIDINE	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted] 年 6 月 6 日	H2-receptor antagonists
PHENYLEPHRINE +TROPICAMIDE	20[redacted] 年 6 月 28 日	20[redacted] 年 6 月 28 日	Sympathomimetics excl. antiglaucoma preparations
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 6 月 28 日	20[redacted]年 7 月 5 日	Other antihistamines for systemic use
GATIFLOXACIN	20[redacted] 年 6 月 28 日	20[redacted] 年 8 月 31 日	Fluoroquinolones
HYALURONATE SODIUM	20[redacted] 年 6 月 28 日	20[redacted] 年 8 月 31 日	Other cicatrizants
DIFLUPREDNATE	20[redacted] 年 6 月 28 日	20[redacted] 年 9 月 30 日	Corticosteroids, potent (group III)
BETAMETHASONE +GENTAMICIN	20[redacted] 年 6 月 28 日	20[redacted] 年 12 月 27 日	Corticosteroids, potent, comb with antibiotics
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	20[redacted] 年 6 月 28 日	継続	Corticosteroids, potent (group III)
PREDNISOLONE VALEROACETATE	20[redacted]年 7 月 5 日	20[redacted]年 10 月 3 日	Corticosteroids, weak (group I)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 7 月 6 日	20[redacted] 年 12 月 18 日	Other antihistamines for systemic use
CEFDINIR	20[redacted] 年 10 月 4 日	20[redacted]年 10 月 11 日	Third-generation cephalosporins
HYDROCORTISONE BUTYRATE	20[redacted] 年 10 月 4 日	20[redacted]年 10 月 31 日	Corticosteroids, moderately potent (group II)
CEFDINIR	20[redacted] 年 11 月 1 日	20[redacted] 年 11 月 15 日	Third-generation cephalosporins
GATIFLOXACIN	20[redacted] 年 11 月 8 日	20[redacted] 年 12 月 31 日	Fluoroquinolones

HYALURONATE SODIUM	20[redacted]年 11 月 8 日	20[redacted]年 12 月 31 日	Viscoelastic substances
CEFACLOR	20[redacted]年 11 月 30 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Second-generation cephalosporins
GENTAMICIN SULFATE	20[redacted]年 11 月 30 日	20[redacted]年 12 月 27 日	Other antibiotics for topical use
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	20[redacted]年 12 月 19 日	20[redacted]年 12 月 19 日	Biguanides and amidines
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 19 日	20[redacted]年 12 月 19 日	Anesthetics for topical use
PARACETAMOL	20[redacted]年 12 月 19 日	20[redacted]年 12 月 19 日	Anilides
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 19 日	20[redacted]年 12 月 22 日	Third-generation cephalosporins
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 19 日	20[redacted]年 12 月 26 日	Other antihistamines for systemic use
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 27 日	20[redacted]年 1 月 20 日	Other antihistamines for systemic use
DIFLUCORTOLONE VALERATE	20[redacted]年 12 月 27 日	20[redacted]年 1 月 31 日	Corticosteroids, potent (group III)
GATIFLOXACIN	20[redacted]年 2 月 4 日	継続	Fluoroquinolones
HYALURONATE SODIUM	20[redacted]年 2 月 4 日	継続	Viscoelastic substances
CLOBETASOL PROPIONATE	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted]年 4 月 11 日	Corticosteroids, very potent (group IV)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted]年 10 月 17 日	Other antihistamines for systemic use
DIFLUCORTOLONE VALERATE	20[redacted]年 2 月 14 日	継続	Corticosteroids, potent (group III)
PREDNISOLONE	20[redacted]年 2 月 14 日	継続	Glucocorticoids
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 3 月 7 日	20[redacted]年 3 月 12 日	Third-generation cephalosporins
TACROLIMUS	20[redacted]年 3 月 7 日	20[redacted]年 5 月 23 日	Agents for dermatitis, excluding corticosteroids
EPINASTINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 3 月 7 日	継続	Other antihistamines for systemic use
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 5 月 15 日	20[redacted]年 5 月 15 日	Anesthetics for topical use
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 5 月 15 日	20[redacted]年 5 月 18 日	Third-generation cephalosporins
WHITE SOFT PARAFFIN	20[redacted]年 5 月 21 日	20[redacted]年 6 月 6 日	Soft paraffin and fat products
CLOBETASOL PROPIONATE	20[redacted]年 5 月 23 日	20[redacted]年 6 月 6 日	Corticosteroids, very potent (group IV)

ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20[redacted] 年 6 月 7 日	継続	Proton pump inhibitors
ETHANOL	20[redacted] 年 6 月 27 日	20[redacted]年 6 月 27 日	Other antiseptics and disinfectants
POVIDONE-IODINE	20[redacted] 年 6 月 27 日	20[redacted] 年 6 月 27 日	Iodine products
PROCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 6 月 27 日	20[redacted] 年 6 月 27 日	Esters of aminobenzoic acid
ETRETINATE	20[redacted]年 6 月 27 日	継続	Retinoids for treatment of psoriasis
DIFLUPREDNATE	20[redacted] 年 9 月 26 日	継続	Corticosteroids, potent (group III)
ROSUVASTATIN CALCIUM	20[redacted] 年 9 月 26 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 29 日	20[redacted] 年 11 月 3 日	Third-generation cephalosporins
GLICLAZIDE	20[redacted] 年 5 月 15 日	継続	Sulfonamides, urea derivatives

経過・処置：

20[redacted] 年 3 月 8 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 3 月 7 日	治験薬の最終投与日（投与 365 日目、総投与日数：365 日間）。

皮膚型リンパ腫

発現日： 20[redacted] 年 6 月 20 日（投与 470 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 被験者は治験参加前に顔面に湿疹があった。しかし、治療を継続し、改善はみられなかった。したがって、皮膚生検を実施した。
診断検査： 病理検査の結果が明白でなかったため、追加の検査として、サザンブロット法を実施した。その結果、皮膚リンパ腫が認められた。
処置： 20[redacted]年 6 月 27 日から Tigason（etretinate）の服用を開始した。
その他の所見： 治験開始時、被験者に癌はなかった。治験薬を 1 年間服用後、癌が認められた。したがって、治験薬が本事象の原因であることを否定する根拠はない。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject29*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**鉄欠乏性貧血（1 事象目）**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　女	**年　齢**：　7[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、65 歳以上			
既往歴：　なし			
現病歴：　なし			
その他の有害事象：　便秘、歯肉膿瘍、歯周炎、蜂巣炎、胃腸出血、鉄欠乏性貧血（2 事象目）			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 2 月 4 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 3 月 8 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 2 月 4 日	H2-receptor antagonists
DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Benzothiazepine derivatives
FERROUS CITRATE	20[redacted] 年 2 月 4 日	20[redacted] 年 3 月 5 日	Iron bivalent, oral preparations
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20[redacted] 年 2 月 4 日	継続	Proton pump inhibitors
ACTIT	20[redacted] 年 2 月 8 日	20[redacted] 年 2 月 8 日	Solutions affecting the electrolyte balance
FURSULTIAMINE+ RIBOFLAVIN	20[redacted] 年 2 月 8 日	20[redacted]年 2 月 8 日	Combinations of vitamins
GLUCOSE INJECTION	20[redacted]年 2 月 8 日	20[redacted] 年 2 月 8 日	Solutions for parenteral nutrition
SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted] 年 2 月 8 日	20[redacted] 年 2 月 8 日	Iron, parenteral preparations
PLANTAGO OVATA+ SENNOSIDE A+B	20[redacted] 年 5 月 6 日	継続	Contact laxatives
HEPARIN	20[redacted] 年 9 月 10 日	20[redacted] 年 9 月 10 日	Heparin group
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted] 年 9 月 10 日	20[redacted]年 9 月 10 日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 9 月 10 日	20[redacted] 年 9 月 10 日	Amides
PIPERACILLIN SODIUM	20[redacted] 年 9 月 10 日	20[redacted] 年 9 月 10 日	Penicillins with extended spectrum
GENTAMICIN SULFATE	20[redacted] 年 9 月 11 日	20[redacted] 年 9 月 11 日	Other antibiotics for topical use
LEVOGLUTAMIDE+ SODIUM GUALENATE	20[redacted] 年 11 月 5 日	20[redacted] 年 11 月 5 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD

＊新薬承認情報提供時に置換えた

CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 11 月 5 日	20[redacted] 年 11 月 12 日	Third-generation cephalosporins
AZITHROMYCIN	20[redacted] 年 3 月 17 日	20[redacted] 年 3 月 19 日	Macrolides
CEFTRIAXONE SODIUM	20[redacted] 年 3 月 17 日	20[redacted] 年 3 月 24 日	Third-generation cephalosporins
AZITHROMYCIN	20[redacted] 年 3 月 24 日	20[redacted] 年 3 月 26 日	Macrolides
AZITHROMYCIN	20[redacted] 年 3 月 31 日	20[redacted] 年 4 月 2 日	Macrolides

経過・処置：

20[redacted] 年 1 月 23 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 1 月 29 日	治験薬の最終投与日（投与 7 日目、総投与日数：7 日間）。

鉄欠乏性貧血（1 事象目）

発現日： 20[redacted] 年 1 月 29 日（投与 7 日目）
消失日： 20[redacted] 年 3 月 6 日（投与 43 日目、投与終了 36 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 2 月 4 日、息切れ、頭痛、薬剤変更：GasterD Tablets（famotidine）から Nexium Capsules（esomeprazole magnesium）、薬剤追加：Ferromia（ferrous citrate）。20[redacted] 年 2 月 8 日、全身倦怠感。点滴により症状は改善した。
診断検査： 20[redacted] 年 2 月 4 日、問診、採血：Hb 6.8、20[redacted] 年 2 月 8 日、Hb 7.2、20[redacted] 年 2 月 13 日、問診、採血：Hb 7.9、20[redacted] 年 3 月 6 日、Hb 11.0。
処置： 静注用 Actit、Alinamin-F（fursultiamine hydrochloride）、Fesin（saccharated iron oxide）、Otsuka glucose（glucose）。
その他の所見： 20[redacted] 年 3 月 6 日、問診にて健康状態の回復が確認された。血液検査の結果：Hb 11.0。これらの結果より、被験者は回復したと判断された。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject30*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：出血性腸憩室、大腸ポリープ

投与中止に至った有害事象（基本語）：なし

死　因：　該当せず		**転　帰**：　出血性腸憩室：回復 大腸ポリープ：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid

アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患

既往歴：　治療を要する高血圧

現病歴：　不眠症

その他の有害事象：　鼻咽頭炎、顔面骨骨折、失神

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 3 月 9 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 3 月 19 日	20[redacted] 年 6 月 4 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin

＊新薬承認情報提供時に置換えた

アスピリン	20[redacted]年6月10日	20[redacted]年7月10日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年7月19日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始1カ月超前から	20[redacted]年1月16日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
IRBESARTAN	試験開始1カ月超前から	20[redacted]年9月9日	Angiotensin II antagonists, plain
BROTIZOLAM	試験開始1カ月超前から	20[redacted]年5月1日	Benzodiazepine derivatives
AMLODIPINE	試験開始1カ月超前から	20[redacted]年6月14日	Dihydropyridine derivatives
HYDROCHLOROTHIAZIDE	試験開始1カ月超前から	継続	Thiazides, plain
LANSOPRAZOLE	試験開始1カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
NATEGLINIDE	試験開始1カ月超前から	継続	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins
PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	試験開始1カ月超前から	継続	Thiazolidinediones
HERBAL COUGH AND COLD PREPARATION NOS	20[redacted]年5月25日	20[redacted]年5月30日	Expectorants
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年5月30日	20[redacted]年6月3日	Mucolytics
CEFPODOXIME PROXETIL	20[redacted]年5月30日	20[redacted]年6月3日	Third-generation cephalosporins
DEXTROMETHORPHAN	20[redacted]年5月30日	20[redacted]年6月3日	Opium alkaloids and derivatives
PRANLUKAST	20[redacted]年5月30日	20[redacted]年6月3日	Leukotriene receptor antagonists
STREPTOCOCCUS FAECALIS	20[redacted]年5月30日	20[redacted]年6月3日	Enzyme preparations
HYDROCHLOROTHIAZIDE +LOSARTAN	20[redacted]年9月10日	継続	Angiotensin II antagonists and diuretics
INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT	20[redacted]年11月5日	20[redacted]年11月5日	Influenza vaccines
OMEPRAZOLE	20[redacted]年6月5日	20[redacted]年6月5日	Proton pump inhibitors
FERRIC SODIUM CITRATE	20[redacted]年6月7日	20[redacted]年6月14日	Iron trivalent, oral preparations
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年7月18日	Other systemic hemostatics

経過・処置：	
20[redacted]年1月16日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年3月9日	治験薬の中断日（投与419日目）。
20[redacted]年3月14日	治験薬の再開日（投与424日目）。
20[redacted]年6月4日	治験薬の中断日（投与506日目）。
20[redacted]年8月28日	治験薬の再開日（投与591日目）。
20[redacted]年9月22日	治験薬の最終投与日（投与981日目、総投与日数：893日間）。
出血性腸憩室	
発現日：	20[redacted]年6月4日（投与506日目）
消失日：	20[redacted]年6月10日（投与512日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	20[redacted]年6月4日、血便が認められ、同日から20[redacted]年6月10日まで入院した。
診断検査：	CTにて、結腸憩室が認められ、出血性腸憩室と診断された。大腸内視鏡検査及び胃内視鏡検査で異常は認められず、黒い赤色便の付着のみが認められた。Hbは10.4 g/dLであった。
処置：	20[redacted]年6月5～6日、絶食。貧血予防目的でのFerotym（ferric sodium citrate）の経口投与。
その他の所見：	Bayaspirin（aspirin）及び治験薬は20[redacted]年6月5日から中断された。Bayaspirin（aspirin）のみ、20[redacted]年6月10日に再開された。治験責任医師は、いずれの薬剤も出血に影響を及ぼした可能性があると判断した。
大腸ポリープ	
発現日：	20[redacted]年6月6日（投与508日目）
消失日：	20[redacted]年7月18日（投与550日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	AE Event ID 2（出血性腸憩室）が認められたことより、20[redacted]年7月17日、大腸内視鏡検査を実施した。S状結腸に結腸ポリープが認められた。ポリープ切除後、出血は認められなかった。被験者は、同日から20[redacted]年7月18日まで入院した。
診断検査：	生検の結果、ポリープは良性であった。
処置：	結腸ポリープ切除術。
その他の所見：	

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1日2回投与
投与1日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算、投与終了1日目は治験薬の最終投与日翌日を1日目として起算

被験者番号：subject31*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：出血性腸憩室（1 事象目）、出血性腸憩室（2 事象目）、大腸ポリープ、結腸癌			
投与中止に至った有害事象（基本語）：出血性腸憩室（1 事象目）			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　出血性腸憩室（1 事象目）：回復 出血性腸憩室（2 事象目）：回復 大腸ポリープ：回復 結腸癌：未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　なし			
その他の有害事象：　背部痛			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 16 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 5 月 24 日	20[redacted] 年 8 月 1 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 8 月 13 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
FUROSEMIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Sulfonamides, plain
MIGLITOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha glucosidase inhibitors
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
RABEPRAZOLE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
VALSARTAN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 5 月 2 日	継続	Propionic acid derivatives
REBAMIPIDE	20[redacted] 年 5 月 2 日	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
TIZANIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 5 月 2 日	継続	Other centrally acting agents
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 5 月 17 日	20[redacted] 年 5 月 20 日	H2-receptor antagonists
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted] 年 5 月 17 日	20[redacted] 年 5 月 21 日	Other systemic hemostatics
EUFUSOL	20[redacted] 年 5 月 17 日	20[redacted] 年 5 月 21 日	Electrolyte solutions

＊新薬承認情報提供時に置換えた

GLUCOSE+POTASSIUM +NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 5 月 17 日	20[redacted]年 5 月 21 日	Solutions affecting the electrolyte balance
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年 5 月 17 日	20[redacted]年 5 月 21 日	Amino acids
ETHYL ICOSAPENTATE	20[redacted]年 12 月 26 日	20[redacted]年 8 月 1 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted]年 4 月 29 日	20[redacted]年 4 月 29 日	Contact laxatives
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 4 月 30 日	20[redacted]年 4 月 30 日	Osmotically acting laxatives
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 6 月 19 日	20[redacted]年 6 月 21 日	Other systemic hemostatics
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted]年 8 月 7 日	20[redacted]年 8 月 7 日	Contact laxatives
ETHYL ICOSAPENTATE	20[redacted]年 8 月 13 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin

経過・処置：

20[redacted]年 10 月 4 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 5 月 17 日	治験薬の最終投与日（投与 226 日目、総投与日数：226 日間）。

出血性腸憩室（1 事象目）

発現日： 20[redacted]年 5 月 17 日（投与 226 日目）
消失日： 20[redacted]年 5 月 27 日（投与 236 日目、投与終了 10 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 被験者は出血、血便があった。20[redacted]年 5 月 17 日 14:00、病院にて治療。CT、血液検査、X 線検査、止血剤点滴を実施。被験者は食事をしていなかった。20[redacted]年 5 月 20 日、大腸内視鏡検査実施。出血は止まった。
診断検査： CT、大腸内視鏡検査。20[redacted]年 5 月 17 日 20:15、Hb 11.0 g/dL (14-17)、Ht 33.3% (40-48)。20[redacted]年 5 月 27 日、Hb 10.3 g/dL (14-17)、Ht 31.9% (40-48)。
処置： 絶食。止血剤点滴。薬剤治療中止。大腸内視鏡検査。Veen F 500 mL、Solita-T3 500 mL、Gaster （famotidine）2 mL、Veen F 500 mL、Adona（carbazochrome sodium sulfonate）50 mg、Transamin（tranexamic acid）10% 10 mL
その他の所見： 治験薬及び Bayaspirin（aspirin）の抗血小板作用が本出血の原因である。20[redacted]年 5 月 21 日、すべての薬物治療を中止。20[redacted]年 5 月 20 日から食事開始。アスピリンを、20[redacted]年 5 月 17～23 日まで中止、24 日に再開した。

出血性腸憩室（2 事象目）

発現日： 20[redacted]年 4 月 27 日（投与 571 日目、投与終了 345 日目）
消失日： 20[redacted]年 5 月 2 日（投与 576 日目、投与終了 350 日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted]年 4 月 27 日、出血が認められた。20[redacted]年 4 月 28 日、大腸内視鏡検査のため入院した。
診断検査： 大腸内視鏡検査（20[redacted]年 4 月 30 日）：活動性出血は認められず、関連する所見もなかった。その他の検査は実施しなかった。
処置： なし。観察のみ。本事象は、Bayaspirin（aspirin）及び Epadel（ethyl icosapentate）の有効性によるものと考えられる。

その他の所見：	被験者は他院に入院となったため、詳細は不明。アスピリン及び Epadel（ethyl icosapentate）の副作用である。
大腸ポリープ	
発現日：	20[redacted] 年 4 月 30 日（投与 574 日目、投与終了 348 日目）
消失日：	20[redacted] 年 6 月 19 日（投与 624 日目、投与終了 398 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	症状が認められないまま時間が経過。20[redacted] 年 4 月 30 日、腸からの出血の原因調査のため、大腸内視鏡検査を実施した。その結果、大腸ポリープが認められた。
診断検査：	大腸内視鏡検査（20[redacted] 年 4 月 30 日）：大腸ポリープが認められた。詳細は不明。
処置：	20[redacted] 年 6 月 19 日、内視鏡的ポリペクトミー。
その他の所見：	大腸ポリープの既往歴なし。さらなる情報は入手できず。
結腸癌	
発現日：	20[redacted] 年 8 月 1 日（投与 667 日目、投与終了 441 日目）
消失日：	
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 8 月 1 日、結腸の出血があり、入院。20[redacted] 年 8 月 6 日、腹腔鏡下手術にて結腸癌切除。20[redacted] 年 8 月 17 日、退院。
診断検査：	20[redacted] 年 8 月 1 日、大腸内視鏡検査。詳細不明。ヘモグロビン値不明。
処置：	20[redacted]年 8 月 8 日、腹腔鏡下手術にて結腸癌切除。
その他の所見：	癌の既往や、その他の可能性のある要因なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject32*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：出血性胃腸管血管異形成			
投与中止に至った有害事象（基本語）：出血性胃腸管血管異形成			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　出血性胃腸管血管異形成：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧			
現病歴：　高脂血症			
その他の有害事象：　なし			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CANDESARTAN CILEXETIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents

＊新薬承認情報提供時に置換えた

INSULIN ASPART	試験開始 1 カ月超前から	継続	Insulins/analogues for inj, int/long-act+fast-actin
INSULIN DETEMIR	試験開始 1 カ月超前から	継続	Insulins and analogues for injection, long-acting
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
NIFEDIPINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Dihydropyridine derivatives
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
FERROUS CITRATE	20[redacted]年 2 月 8 日	20[redacted] 年 2 月 27 日	Iron bivalent, oral preparations
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted] 年 2 月 8 日	20[redacted] 年 2 月 27 日	Osmotically acting laxatives
SENNA ALEXANDRINA LEAF	20[redacted]年 2 月 10 日	20[redacted]年 2 月 11 日	Contact laxatives

経過・処置：

20[redacted] 年 1 月 10 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 2 月 7 日	治験薬の最終投与日（投与 29 日目、総投与日数：29 日間）。

出血性胃腸管血管異形成

発現日：	20[redacted] 年 1 月 28 日（投与 19 日目）
消失日：	20[redacted]年 2 月 28 日（投与 50 日目、投与終了 21 日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	20[redacted]年 2 月 7 日の治験薬投与終了 1 カ月後、検査のために来院。血液検査でヘモグロビン（Hb）の減少が認められた。上部消化管内視鏡検査にて、出血が認められ、入院となった。
診断検査：	上部消化管内視鏡検査：血管形成異常。ベースライン：Hb 13.2、Ht 39.5。本事象発現時：Hb 8.1、Ht 24.6。
処置：	アルゴンプラズマ凝固法（APC）にて止血するのは困難であるため、クリッピングによる止血が行われた。貧血治療として、輸血 4 単位。
その他の所見：	本出血は、治験薬投与終了後に生じた事象である。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject33*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**貧血**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、イレウス			
現病歴：　リウマチ性障害、季節性アレルギー			
その他の有害事象：	回転性めまい、頭痛、鼻出血×2 事象、腹部不快感、呼吸困難、便秘、鼻咽頭炎、十二指腸炎、胃炎、湿疹、内出血発生の増加傾向		

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 24 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 5 月 22 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 12 月 13 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
BETAMETHASONE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Glucocorticoids
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Substituted alkylamines
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	継続	H2-receptor antagonists
FOLIC ACID	試験開始 1 カ月超前から	継続	Folic acid and derivatives
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
METHOTREXATE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Folic acid analogues
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年 5 月 30 日	継続	Osmotically acting laxatives
PL GRAN.	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Anilides
LIDOCAINE	20[redacted]年 4 月 24 日	20[redacted]年 4 月 24 日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 4 月 24 日	20[redacted]年 4 月 24 日	Amides
PRONASE	20[redacted]年 4 月 24 日	20[redacted]年 4 月 24 日	Enzymes
SIMETICONE	20[redacted]年 4 月 24 日	20[redacted]年 4 月 24 日	Antacids with antiflatulents
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年 4 月 24 日	20[redacted]年 4 月 24 日	Antacids with sodium bicarbonate
MOSAPRIDE CITRATE	20[redacted]年 4 月 30 日	20[redacted]年 5 月 1 日	Propulsives

＊新薬承認情報提供時に置換えた

K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted]年 5 月 1 日	Osmotically acting laxatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted] 年 5 月 1 日	Amides
SENNOSIDE A+B	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted] 年 5 月 1 日	Contact laxatives
SIMETICONE	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted]年 5 月 1 日	Antacids with antiflatulents
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 5 月 8 日	20[redacted] 年 6 月 18 日	Antihistamines for topical use

経過・処置：

20[redacted] 年 12 月 14 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 4 月 24 日	治験薬の最終投与日（投与 497 日目、総投与日数：497 日間）。

貧血

発現日： 20[redacted] 年 4 月 24 日（投与 497 日目）
消失日： 20[redacted] 年 5 月 22 日（投与 525 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 4 月 24 日、貧血。Hb 7.6。慢性胃炎、十二指腸炎。20[redacted] 年 5 月 22 日、Hb 12.1。被験者は、不快感を感じており、当院に来院した。
診断検査： 臨床検査値（20[redacted]年 4 月 24 日、Hb 7.6）、心エコー、内視鏡検査、及び CT にて問題なし。シンチグラフィによると、出血は認められなかった。
処置： 薬剤中止。輸血。薬剤中止後、症状は改善した。既往歴に貧血はなかった。
その他の所見： 20[redacted] 年 3 月 27 日、Hb 13.3。突然貧血が認められた（Hb は 13.3 から 7.6 に低下）。さらに、貧血状態になる理由は認められなかった。出血はなかった（シンチグラフィ、内視鏡検査）。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject34*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**気管支出血、狭心症、冠動脈疾患**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**気管支出血**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　気管支出血：回復 狭心症：回復 冠動脈疾患：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　5[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、2 度目の心筋梗塞（1 年以上前）、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、無症候性狭心症、胃潰瘍			
現病歴：　過剰運動性腎			
その他の有害事象：　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 11 月 27 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 1 月 5 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
OMEPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 11 月 28 日	Proton pump inhibitors
IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
ACTIT	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 11 月 28 日	Solutions affecting the electrolyte balance
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 12 月 2 日	Other systemic hemostatics
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 12 月 2 日	Amino acids
MEROPENEM	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Carbapenems
SALBUTAMOL SULFATE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 11 月 29 日	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
CARBOHYDRATES+K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 12 月 5 日	Solutions for parenteral nutrition
CYANOCOBALAMIN +PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 12 月 5 日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 5 日	Other systemic hemostatics

＊新薬承認情報提供時に置換えた

TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年12月3日	20[redacted]年12月5日	Amino acids
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年12月6日	20[redacted]年12月8日	Other systemic hemostatics
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年12月6日	20[redacted]年12月8日	Amino acids
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20[redacted]年11月28日	継続	Proton pump inhibitors
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年11月20日	20[redacted]年11月20日	Amides
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年11月22日	20[redacted]年11月22日	Organic nitrates
IOPAMIDOL	20[redacted]年11月22日	20[redacted]年11月22日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
LANDIOLOL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年11月22日	20[redacted]年11月22日	Beta blocking agents, selective
CLOPIDOGREL SULFATE	20[redacted]年11月23日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
BROTIZOLAM	20[redacted]年11月26日	20[redacted]年11月30日	Benzodiazepine derivatives
ACTIT	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Solutions affecting the electrolyte balance
ATROPINE SULFATE	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Anticholinergics
EUFUSOL	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Electrolyte solutions
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Heparin group
IOPAMIDOL	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Amides
NICORANDIL	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Other vasodilators used in cardiac diseases
NITROPRUSSIDE SODIUM	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年11月27日	Nitroferricyanide derivatives
ETHYL ICOSAPENTATE	20[redacted]年11月28日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年8月6日	20[redacted]年8月6日	Heparin group
IOPAMIDOL	20[redacted]年8月6日	20[redacted]年8月6日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年8月6日	20[redacted]年8月6日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月6日	20[redacted]年8月6日	Amides
NICORANDIL	20[redacted]年8月6日	20[redacted]年8月6日	Other vasodilators used in cardiac diseases

GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 8 月 6 日	20[redacted]年 8 月 7 日	Oral rehydration salt formulations

経過・処置：

20[redacted] 年 9 月 7 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 11 月 27 日	治験薬の最終投与日（投与 82 日目、総投与日数：82 日間）。

気管支出血

発現日： 20[redacted] 年 11 月 28 日（投与 83 日目、投与終了 1 日目）
消失日： 20[redacted] 年 12 月 12 日（投与 97 日目、投与終了 15 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 11 月 28 日、咳嗽の後、喀血した。予約なしに来院し、観察のため入院した。
診断検査： 胸部 CT スキャンにて、肺出血が疑われた。喉頭鏡検査にて異常所見なし。気管支鏡検査にて右肺上葉及び右肺中葉（B6）からの出血が認められた。20[redacted] 年 12 月 8 日、気管支鏡検査にて出血が認められた。
処置： 止血薬。本事象は、アスピリンに対する治験薬の付加的作用により誘発された。
その他の所見： 20[redacted] 年 11 月 28 日、CRP:0.13 mg/dL、WBC:18600/μL、Hb:14.2 g/dL、20[redacted]年 12 月 5 日、CRP:0.35 mg/dL、WBC:10400/μL、Hb:11.0 g/dL、20[redacted] 年 1 月 4 日、CRP:データなし、WBC:9400/μL、Hb:14.1 g/dL。1 日約 10 本の 30 年間の喫煙歴あり。

狭心症

発現日： 20[redacted] 年 11 月 20 日（投与 806 日目、投与終了 724 日目）
消失日： 20[redacted] 年 11 月 30 日（投与 816 日目、投与終了 734 日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 症状が認められないまま時間が経過した。20[redacted] 年 11 月 20 日、再検査のため心カテーテルを施行した。狭心症の悪化が認められた。軽度の労作による胸痛が認められた。
診断検査： 冠動脈造影（CAG）（20[redacted] 年 11 月 20 日）: #6 75%+90% #7 90%+100%　左前下行枝（LAD）グレード 3、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）（20[redacted] 年 11 月 27 日）: #6 陰性リモデリング+50%プラーク#7 0%
処置： 20[redacted] 年 11 月 27 日、経皮経管冠動脈形成術。
その他の所見： 20[redacted]年 11 月 27 日以降、治験薬の投与が中止されている。本事象と治験薬との因果関係は関連性なし。20[redacted] 年 11 月 30 日退院。

冠動脈疾患

発現日： 20[redacted] 年 7 月 16 日（投与 1044 日目、投与終了 962 日目）
消失日： 20[redacted] 年 8 月 9 日（投与 1068 日目、投与終了 986 日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 11 月 27 日、PCI 施行。症状が認められないまま時間が経過した。20[redacted] 年 7 月 16 日、再検査のため心カテーテルを施行した。
診断検査： CAG（20[redacted] 年 7 月 16 日）: #4 後下行枝（PD）-75% LAD #7 25%ステント内再狭窄（ISR）(-)+100% LAD#9 90%、心電図（ECG）（20[redacted] 年 7 月 15 日）:上室性期外収縮（問題なし）、血液検査結果（20[redacted] 年 8 月 7 日）:CK-MB 14.1 IU/L
処置： 以前のステント留置部位より遠位の LAD 病変（#9）進行に対する冠動脈インターベンションのため入院した。病変へのエベロリムス溶出ステント留置を施行した。

その他の所見：	20[redacted] 年 11 月 27 日以降、治験薬の投与が中止されている。本事象と治験薬との因果関係は関連性なし。健康成人で発現する程度の事象であり、上室期外収縮（SVPC）は有害事象ではない。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject35*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：便潜血陽性、狭心症			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　便潜血陽性：回復 狭心症：未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、痛風			
現病歴：　糖尿病性腎症、脂質異常症、耳不快感、不眠症、椎間板突出			
その他の有害事象：　鼻出血×3 事象、鼻咽頭炎×6 事象、擦過傷×2 事象、挫傷×5 事象、外傷性血腫、マイコバクテリア感染、尿中血陽性			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 27 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
NATEGLINIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 30 日	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins
RABEPRAZOLE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 30 日	Proton pump inhibitors
TRIAZOLAM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 1 月 29 日	Benzodiazepine derivatives
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
MITIGLINIDE	20[redacted] 年 9 月 30 日	20[redacted] 年 10 月 17 日	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins
LANSOPRAZOLE	20[redacted] 年 10 月 1 日	20[redacted] 年 10 月 17 日	Proton pump inhibitors
ITAVASTATIN CALCIUM	20[redacted] 年 10 月 1 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
ACARBOSE	20[redacted] 年 10 月 17 日	20[redacted] 年 11 月 14 日	Alpha glucosidase inhibitors
LANSOPRAZOLE	20[redacted] 年 10 月 18 日	継続	Proton pump inhibitors
CAFFEINE	20[redacted] 年 11 月 17 日	20[redacted] 年 11 月 18 日	Xanthine derivatives
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 11 月 17 日	20[redacted] 年 11 月 18 日	Third-generation cephalosporins
LOXOPROFEN	20[redacted] 年 11 月 17 日	20[redacted] 年 11 月 18 日	Propionic acid derivatives
PARACETAMOL	20[redacted] 年 11 月 17 日	20[redacted] 年 11 月 18 日	Anilides

PROMETHAZINE	20[redacted]年11月17日	20[redacted]年11月18日	Phenothiazine derivatives
SALICYLAMIDE	20[redacted]年11月17日	20[redacted]年11月18日	Salicylic acid and derivatives
ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT	20[redacted]年11月28日	継続	Other cardiac preparations
ETHYL LOFLAZEPATE	20[redacted]年11月28日	継続	Benzodiazepine derivatives
HERBAL NOS	20[redacted]年11月28日	継続	Other therapeutic products
IBUDILAST	20[redacted]年11月28日	継続	Leukotriene receptor antagonists
FLUNITRAZEPAM	20[redacted]年12月27日	20[redacted]年1月29日	Benzodiazepine derivatives
HERBAL NOS	20[redacted]年12月27日	20[redacted]年1月29日	Other therapeutic products
RAMELTEON	20[redacted]年1月30日	20[redacted]年8月5日	Melatonin receptor agonists
LOXOPROFEN	20[redacted]年6月4日	20[redacted]年6月18日	Propionic acid derivatives
REBAMIPIDE	20[redacted]年6月4日	20[redacted]年6月18日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
KETOPROFEN	20[redacted]年6月4日	20[redacted]年6月25日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年7月1日	20[redacted]年7月7日	Propionic acid derivatives
REBAMIPIDE	20[redacted]年7月1日	20[redacted]年7月7日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
BROTIZOLAM	20[redacted]年8月6日	継続	Benzodiazepine derivatives
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月15日	Heparin group
LIDOCAINE	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月15日	Anesthetics for topical use
NAPHAZOLINE NITRATE	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月15日	Sympathomimetics, plain
PRONASE	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月15日	Enzymes
SIMETICONE	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月15日	Antacids with antiflatulents
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月15日	Antacids with sodium bicarbonate
CARBOHYDRATES+K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月16日	Solutions for parenteral nutrition
MAGNESIUM CITRATE	20[redacted]年10月15日	20[redacted]年10月16日	Osmotically acting laxatives
GLUCAGON	20[redacted]年10月16日	20[redacted]年10月16日	Glycogenolytic hormones
NALOXONE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年10月16日	20[redacted]年10月16日	Antidotes
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年10月16日	20[redacted]年10月16日	Phenylpiperidine derivatives
IOPAMIDOL	20[redacted]年2月7日	20[redacted]年2月7日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Mucolytics
CAFFEINE	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Xanthine derivatives

CARBINOXAMINE MALEATE	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Aminoalkyl ethers
DIHYDROCODEINE PHOSPHATE	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Opium alkaloids and derivatives
LYSOZYME HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Other antivirals
METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Alpha- and beta-adrenoreceptor agonists
NOSCAPINE	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Opium alkaloids and derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Anilides
RIBOFLAVIN	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Other plain vitamin preparations
SULBUTIAMINE	20[redacted]年4月7日	20[redacted]年4月13日	Vitamin B1, plain
B SUBTILIS+LACTOB ACIDOPHILUS+STREPT FAECALIS	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月16日	Antidiarrheal microorganisms
CAFFEINE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月16日	Xanthine derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月16日	Anilides
PROMETHAZINE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月16日	Phenothiazine derivatives
SALICYLAMIDE	20[redacted]年4月15日	20[redacted]年4月16日	Salicylic acid and derivatives
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年5月1日	20[redacted]年5月21日	Propionic acid derivatives
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年5月13日	20[redacted]年5月15日	Electrolyte solutions
CLOPIDOGREL SULFATE	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年5月14日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
DIAZEPAM	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年5月14日	Benzodiazepine derivatives
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年5月14日	Heparin group
IOHEXOL	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年5月14日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年5月14日	Organic nitrates
LIDOCAINE	20[redacted]年5月14日	20[redacted]年5月14日	Amides
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年6月17日	20[redacted]年6月19日	Electrolyte solutions
DIAZEPAM	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月18日	Benzodiazepine derivatives
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月18日	Heparin group
IOHEXOL	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月18日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月18日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月18日	Amides

MORPHINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月18日	Natural opium alkaloids
CLOPIDOGREL SULFATE	20[redacted]年6月18日	20[redacted]年6月23日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CAFFEINE	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月21日	Xanthine derivatives
DEXTROMETHORPHAN	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月21日	Opium alkaloids and derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月21日	Anilides
PROMETHAZINE	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月21日	Phenothiazine derivatives
SALICYLAMIDE	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月21日	Salicylic acid and derivatives
CAFFEINE	20[redacted]年1月10日	20[redacted]年1月15日	Xanthine derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年1月10日	20[redacted]年1月15日	Anilides
PROMETHAZINE	20[redacted]年1月10日	20[redacted]年1月15日	Phenothiazine derivatives
SALICYLAMIDE	20[redacted]年1月10日	20[redacted]年1月15日	Salicylic acid and derivatives
CAFFEINE	20[redacted]年3月3日	20[redacted]年3月14日	Xanthine derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年3月3日	20[redacted]年3月14日	Anilides
PROMETHAZINE	20[redacted]年3月3日	20[redacted]年3月14日	Phenothiazine derivatives
SALICYLAMIDE	20[redacted]年3月3日	20[redacted]年3月14日	Salicylic acid and derivatives
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年3月10日	20[redacted]年3月11日	Electrolyte solutions
DIAZEPAM	20[redacted]年3月11日	20[redacted]年3月11日	Benzodiazepine derivatives
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年3月11日	20[redacted]年3月11日	Heparin group
IOHEXOL	20[redacted]年3月11日	20[redacted]年3月11日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年3月11日	20[redacted]年3月11日	Organic nitrates
LIDOCAINE	20[redacted]年3月11日	20[redacted]年3月11日	Amides

経過・処置：

20[redacted]年9月30日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年5月13日	治験薬の中断日（投与592日目）。
20[redacted]年5月15日	治験薬の再開日（投与594日目）。
20[redacted]年6月17日	治験薬の中断日（投与627日目）。
20[redacted]年6月24日	治験薬の再開日（投与999日目）。
20[redacted]年9月17日	治験薬の最終投与日（投与1084日目、総投与日数：712日間）。

便潜血陽性

発現日： 20[redacted]年9月19日（投与356日目）
消失日： 20[redacted]年1月18日（投与477日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年9月19日及び24日、便潜血陽性。20[redacted]年1月18日、便潜血陰性。
診断検査： 20[redacted]年10月15日、上部消化管内視鏡検査にて異常は認められなかった。20[redacted]年10月16日、下部消化管内視鏡検査にて、直腸ポリープ及び痔核が認められた。
処置： なし

その他の所見：	本事象と治験薬との因果関係は関連性ありと判断された。本事象は、直腸ポリープ及び痔核により引き起こされた可能性がある。
狭心症	
発現日：	20[redacted] 年 12 月 20 日（投与 448 日目）
消失日：	
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 12 月 20 日、胸部不快感があった。
診断検査：	冠動脈 CT: #7 90%。冠動脈造影（CAG）を勧めたが患者は拒否した。症状が持続したため入院した。CAG にて、#7 の 75-90%狭窄が認められた。血流予備量比（FFR）は 0.68 であった。
処置：	待機的経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が別の日に予定され、20[redacted] 年 5 月 15 日に退院した。
その他の所見：	20[redacted] 年 6 月 17 日に入院し、20[redacted] 年 6 月 18 日に PCI を施行した。20[redacted] 年 6 月 20 日に退院した。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject36*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：出血性腸閉塞×3 事象、イレウス			
投与中止に至った有害事象（基本語）：出血性腸閉塞（3 事象目）			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　出血性腸閉塞（1 事象目）：回復 出血性腸閉塞（2 事象目）：回復 イレウス：回復 出血性腸閉塞（3 事象目）：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　5[redacted] 歳	**人　種（民族）**：　アジア人（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、無症候性狭心症、痛風、喘息、脂肪肝、鼡径ヘルニア			
現病歴：　良性前立腺肥大症、白内障、糖尿病網膜症、痔核、季節性アレルギー、日光皮膚炎			
その他の有害事象：　腹痛×6 事象、接触性皮膚炎、鉄欠乏、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、足部白癬、鼻出血×5 事象、高血圧、鼻咽頭炎、挫傷、鉄欠乏性貧血、変形性脊椎症、血便排泄、感覚鈍麻			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 26 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 2 月 2 日	20[redacted] 年 8 月 19 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 9 月 3 日	20[redacted] 年 9 月 12 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 9 月 15 日	20[redacted] 年 10 月 7 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin

アスピリン	20[redacted] 年 10 月 19 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 12 月 16 日	Benzothiazepine derivatives
BETAMETHASONE +GENTAMICIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 11 日	Corticosteroids, potent, comb with antibiotics
VOGLIBOSE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 26 日	Alpha glucosidase inhibitors
BROMFENAC SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 2 月 29 日	Antiinflammatory agents, non-steroids
LEVOFLOXACIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 2 月 29 日	Fluoroquinolones
BUDESONIDE +FORMOTEROL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 8 月 19 日	Adrenergics in combination excl. anticholinergics
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 8 月 19 日	Other vasodilators used in cardiac diseases
OLMESARTAN MEDOXOMIL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 8 月 19 日	Angiotensin II antagonists, plain
NIFEDIPINE	20[redacted] 年 12 月 16 日	20[redacted] 年 8 月 19 日	Dihydropyridine derivatives
LANSOPRAZOLE	20[redacted] 年 1 月 25 日	20[redacted] 年 1 月 26 日	Proton pump inhibitors
FERROUS CITRATE	20[redacted]年 1 月 25 日	20[redacted] 年 1 月 31 日	Iron bivalent, oral preparations
AMINO ACIDS +ELECTROLYTES+ GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted] 年 1 月 26 日	20[redacted] 年 1 月 26 日	Solutions affecting the electrolyte balance
EUFUSOL	20[redacted] 年 1 月 26 日	20[redacted] 年 1 月 26 日	Electrolyte solutions
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted] 年 1 月 26 日	20[redacted]年 1 月 30 日	Other systemic hemostatics
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 1 月 26 日	20[redacted]年 1 月 30 日	H2-receptor antagonists
TRANEXAMIC ACID	20[redacted] 年 1 月 26 日	20[redacted] 年 1 月 30 日	Amino acids
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 27 日	Osmotically acting laxatives
MIDAZOLAM	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 27 日	Benzodiazepine derivatives
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 30 日	Phenylpiperidine derivatives
POTASSIUM CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 30 日	Solutions affecting the electrolyte balance
SIMETICONE	20[redacted] 年 1 月 27 日	20[redacted] 年 1 月 30 日	Antacids with antiflatulents
SENNOSIDE A+B	20[redacted] 年 1 月 29 日	20[redacted] 年 1 月 29 日	Contact laxatives

K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年1月30日	20[redacted]年1月30日	Osmotically acting laxatives
MIDAZOLAM	20[redacted]年1月30日	20[redacted]年1月30日	Benzodiazepine derivatives
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年1月31日	20[redacted]年2月4日	Proton pump inhibitors
VOGLIBOSE	20[redacted]年1月31日	20[redacted]年8月19日	Alpha glucosidase inhibitors
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	20[redacted]年4月13日	20[redacted]年6月5日	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS
DIFLUPREDNATE	20[redacted]年6月5日	20[redacted]年6月20日	Corticosteroids, potent (group III)
FERROUS CITRATE	20[redacted]年6月15日	20[redacted]年8月19日	Iron bivalent, oral preparations
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年6月15日	20[redacted]年8月19日	Proton pump inhibitors
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年8月19日	20[redacted]年8月22日	Amino acids
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年8月19日	20[redacted]年8月23日	Other systemic hemostatics
EUFUSOL	20[redacted]年8月19日	20[redacted]年8月27日	Electrolyte solutions
POTASSIUM CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年8月21日	20[redacted]年8月28日	Solutions affecting the electrolyte balance
ATROPINE SULFATE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Belladonna alkaloids, tertiary amines
CEFMETAZOLE SODIUM	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Second-generation cephalosporins
EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Adrenergic and dopaminergic agents
EPINEPHRINE +LIDOCAINE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Amides
FENTANYL	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Opioid anesthetics
GLUCOSE INJECTION	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Solutions for parenteral nutrition
LIDOCAINE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Anesthetics for topical use
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Amides
METOCLOPRAMIDE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Propulsives
NEOSTIGMINE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Anticholinesterases
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Adrenergic and dopaminergic agents
PROPOFOL	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Other general anesthetics
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Opioid anesthetics

ROCURONIUM BROMIDE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Other quaternary ammonium compounds
SEVOFLURANE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月24日	Halogenated hydrocarbons
FLURBIPROFEN AXETIL	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月25日	Propionic acid derivatives
FENTANYL	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月31日	Opioid anesthetics
ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月24日	20[redacted]年8月31日	Amides
BUDESONIDE +FORMOTEROL	20[redacted]年8月27日	20[redacted]年9月12日	Adrenergics in combination excl. anticholinergics
FERROUS CITRATE	20[redacted]年8月27日	20[redacted]年9月12日	Iron bivalent, oral preparations
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年8月27日	20[redacted]年9月12日	Proton pump inhibitors
NICORANDIL	20[redacted]年8月27日	20[redacted]年9月12日	Other vasodilators used in cardiac diseases
NIFEDIPINE	20[redacted]年8月27日	20[redacted]年9月12日	Dihydropyridine derivatives
OLMESARTAN MEDOXOMIL	20[redacted]年8月27日	20[redacted]年9月12日	Angiotensin II antagonists, plain
VOGLIBOSE	20[redacted]年9月7日	20[redacted]年9月12日	Alpha glucosidase inhibitors
EUFUSOL	20[redacted]年9月13日	20[redacted]年9月13日	Electrolyte solutions
FAMOTIDINE	20[redacted]年9月13日	20[redacted]年9月14日	H2-receptor antagonists
AMINO ACIDS +ELECTROLYTES+ GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted]年9月13日	20[redacted]年9月15日	Solutions affecting the electrolyte balance
FERROUS CITRATE	20[redacted]年9月15日	20[redacted]年10月19日	Iron bivalent, oral preparations
MOSAPRIDE CITRATE	20[redacted]年9月15日	20[redacted]年11月8日	Propulsives
NIFEDIPINE	20[redacted]年9月15日	20[redacted]年6月25日	Dihydropyridine derivatives
OLMESARTAN MEDOXOMIL	20[redacted]年9月15日	20[redacted]年10月7日	Angiotensin II antagonists, plain
HERBAL GASTROINTESTINAL PREPARATION NOS	20[redacted]年9月15日	継続	Various alimentary tract and metabolism products
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年9月15日	継続	Proton pump inhibitors
NICORANDIL	20[redacted]年9月15日	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases

POTASSIUM CHLORIDE +NA CHLORIDE +NA LACTATE	20[redacted]年9月16日	20[redacted]年9月18日	Solutions affecting the electrolyte balance
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年9月20日	継続	Osmotically acting laxatives
VOGLIBOSE	20[redacted]年9月23日	20[redacted]年10月7日	Alpha glucosidase inhibitors
BUDESONIDE +FORMOTEROL	20[redacted]年9月24日	継続	Adrenergics in combination excl. anticholinergics
ANTIBIOTICS	20[redacted]年11月3日	20[redacted]年11月12日	ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE
DIFLUPREDNATE	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年12月8日	Corticosteroids, potent (group III)
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年2月6日	Heparins or heparinoids for topical use
TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年11月27日	20[redacted]年2月9日	Other antifungals for topical use
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年1月31日	20[redacted]年2月2日	Other systemic hemostatics
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年1月31日	20[redacted]年2月2日	Amino acids
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年3月4日	20[redacted]年3月19日	Other antihistamines for systemic use
ACITAZANOLAST HYDRATE	20[redacted]年3月4日	20[redacted]年4月8日	Other antiallergics
FLUOROMETHOLONE	20[redacted]年3月4日	20[redacted]年4月8日	Corticosteroids, plain
MOMETASONE FUROATE	20[redacted]年3月4日	20[redacted]年4月8日	Corticosteroids
CARBOCISTEINE	20[redacted]年3月27日	20[redacted]年3月31日	Mucolytics
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年3月27日	20[redacted]年3月31日	Third-generation cephalosporins
PRONASE	20[redacted]年3月27日	20[redacted]年3月31日	Enzymes
NIFEDIPINE	20[redacted]年6月26日	継続	Dihydropyridine derivatives
EUFUSOL	20[redacted]年10月7日	20[redacted]年10月7日	Electrolyte solutions
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年10月7日	20[redacted]年10月17日	Other systemic hemostatics
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年10月7日	20[redacted]年10月17日	Amino acids
GLUCOSE+POTASSIUM+ NA CHLORIDE +NA LACTATE	20[redacted]年10月8日	20[redacted]年10月17日	Solutions affecting the electrolyte balance
SENNOSIDE A+B	20[redacted]年10月14日	20[redacted]年10月14日	Contact laxatives

K CL+NA BICARBONATE +NA CHLORIDE +NA SULFATE	20[redacted] 年 10 月 15 日	20[redacted] 年 10 月 15 日	Osmotically acting laxatives
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 16 日	20[redacted] 年 10 月 16 日	Phenylpiperidine derivatives
VOGLIBOSE	20[redacted] 年 10 月 18 日	継続	Alpha glucosidase inhibitors
FERROUS CITRATE	20[redacted] 年 11 月 11 日	20[redacted]年 12 月 18 日	Iron bivalent, oral preparations
OLMESARTAN MEDOXOMIL	20[redacted] 年 11 月 20 日	継続	Angiotensin II antagonists, plain

経過・処置：

20[redacted] 年 12 月 16 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 1 月 26 日	治験薬の中断日（投与 42 日目）。
20[redacted] 年 4 月 13 日	治験薬の再開日（投与 120 日目）。
20[redacted] 年 8 月 19 日	治験薬の中断日（投与 248 日目）。
20[redacted] 年 10 月 19 日	治験薬の再開日（投与 309 日目）。
20[redacted] 年 10 月 7 日	治験薬の最終投与日（投与 662 日目、総投与日数：525 日間）。

出血性腸憩室（1 事象目）

発現日： 20[redacted] 年 1 月 20 日（投与 36 日目）
消失日： 20[redacted] 年 4 月 13 日（投与 120 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 1 月 20 日からメレナが認められ、20[redacted] 年 1 月 25 日に同事象のため当院に来院した。治験薬及びアスピリンは継続された。
診断検査： 大腸内視鏡検査の結果、メレナの原因は下行結腸から S 状結腸にかけての憩室出血と考えられた。活動性の出血は認められず、出血源は特定できなかった。胃内視鏡検査で異常なし。
処置： 20[redacted] 年 1 月 26 日、治験担当医師は、前日の採血の結果を受けてアスピリン及び治験薬を中断した。医師による慢性治療の変更。20[redacted] 年 1 月 26～30 日、輸血。絶食。
その他の所見： 出血は固形便の憩室擦過により引き起こされた可能性があるが、治験薬が原因で予期しない量の出血が起こった可能性がある。

出血性腸憩室（2 事象目）

発現日： 20[redacted] 年 8 月 19 日（投与 248 日目）
消失日： 20[redacted] 年 10 月 19 日（投与 309 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年 8 月 19 日、出血性ショックのため当院を救急外来受診した。20[redacted]年 8 月 21 日及び 22 日、出血性ショックが認められた。
診断検査： 腹部造影 CT。大腸内視鏡検査にて、上行結腸からの活動性出血が確認された。病理検査で出血源は特定されなかった。出血源及び炎症部位は認められなかった。
処置： 20[redacted]年 8 月 19 日の夜からすべての経口薬を中止した。20[redacted] 年 8 月 19～26 日、輸血。絶食。20[redacted] 年 8 月 24 日、右半結腸切除。
その他の所見： 治験薬が出血を促進したと考えられる。

イレウス
発現日： 20[redacted]年 9 月 12 日（投与 272 日目）
消失日： 20[redacted]年 10 月 19 日（投与 309 日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 9 月 13 日、当院を救急外来受診した。臍付近に腹部痛が認められたが、圧痛はなかった。背部痛もなかった。蠕動音なし。
診断検査： 腹部 X 線検査にて、ニボー像（air-fluid level）が認められた。
処置： 20[redacted]年 9 月 13～14 日、すべての経口薬を中止、絶食、経鼻胃管挿入を行った。
その他の所見： 本事象は 20[redacted]年 8 月 24 日に実施した右半結腸切除の合併症である。

出血性腸憩室（3 事象目）
発現日： 20[redacted]年 10 月 7 日（投与 662 日目）
消失日： 20[redacted]年 12 月 11 日（投与 727 日目、投与終了 65 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年 10 月 7 日、メレナのため当院を救急外来受診した。
診断検査： 腹部造影 CT にて、結腸内腔の血腫が認められた。大腸内視鏡検査にて憩室出血は認められなかった。
処置： 20[redacted] 年 10 月 7～16 日、昼食時絶食。20[redacted] 年 10 月 11 日、輸血。内視鏡的止血。出血源が憩室と考えられたため、クリップにて憩室を閉鎖した。
その他の所見： 治験薬及び Bayaspirin（aspirin）が出血を促進したと考えられる。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject37*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：メレナ、出血性貧血			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因： 該当せず		**転　帰**： メレナ：回復 出血性貧血：回復	
性　別： 男	**年　齢**： 6[redacted] 歳	**人　種**： アジア人 **（民族）** （日本人）	**投与群**： チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子： 心筋梗塞、2 度目の心筋梗塞（1 年以上前）、多枝冠動脈疾患			
既往歴： 治療を要する高コレステロール血症、皮膚の新生物			
現病歴： 肝硬変、脂肪肝、正常眼圧緑内障、腎嚢胞、側弯症			
その他の有害事象： 鼻咽頭炎、肥厚性鼻炎、静脈出血			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 24 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 6 月 30 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 9 月 28 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents

ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
CHLORPHENAMINE MALEATE	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 6 日	Substituted alkylamines
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 6 日	Opium alkaloids and derivatives
GLYCYRRHIZA GLABRA EXTRACT	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 6 日	Expectorants
HESPERIDIN	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 6 日	Other capillary stabilizing agents
METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 6 日	Alpha- and beta-adrenoreceptor agonists
ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 6 日	Other therapeutic products
CAFFEINE	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 14 日	Xanthine derivatives
PARACETAMOL	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 11 月 14 日	Anilides
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 11 月 2 日	20[redacted] 年 12 月 14 日	Propionic acid derivatives
POVIDONE-IODINE	20[redacted] 年 11 月 7 日	20[redacted] 年 11 月 14 日	Antiseptics
PROMETHAZINE	20[redacted] 年 11 月 7 日	20[redacted] 年 11 月 14 日	Phenothiazine derivatives
SALICYLAMIDE	20[redacted] 年 11 月 7 日	20[redacted] 年 11 月 14 日	Salicylic acid and derivatives
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted] 年 6 月 24 日	20[redacted] 年 6 月 24 日	Osmotically acting laxatives
MAGNESIUM CITRATE	20[redacted] 年 6 月 24 日	20[redacted] 年 6 月 24 日	Osmotically acting laxatives
OMEPRAZOLE	20[redacted] 年 6 月 24 日	20[redacted] 年 6 月 24 日	Proton pump inhibitors
SIMETICONE	20[redacted] 年 6 月 24 日	20[redacted] 年 6 月 24 日	Antacids with antiflatulents
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted] 年 6 月 24 日	20[redacted] 年 6 月 24 日	Contact laxatives
CYANOCOBALAMIN +PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted] 年 6 月 24 日	20[redacted] 年 6 月 26 日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
FERROUS CITRATE	20[redacted] 年 6 月 26 日	20[redacted] 年 8 月 13 日	Iron bivalent, oral preparations
KETOPROFEN	20[redacted] 年 6 月 11 日	継続	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
PRANLUKAST	20[redacted] 年 9 月 11 日	継続	Leukotriene receptor antagonists

経過・処置：

20[redacted] 年 9 月 28 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 6 月 24 日	治験薬の最終投与日（投与 636 日目、総投与日数：636 日間）。

メレナ

発現日： 20[redacted] 年 6 月 21 日（投与 633 日目）
消失日： 20[redacted] 年 7 月 30 日（投与 672 日目、投与終了 36 日目）

治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	メレナ。
診断検査：	上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査：不定。生検は実施せず。
処置：	未治療。
その他の所見：	抗血小板薬服用中のため、出血原因は特定できず。
出血性貧血	
発現日：	20[redacted]年 6 月 24 日（投与 636 日目）
消失日：	20[redacted]年 9 月 11 日（投与 715 日目、投与終了 79 日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	もうろう状態。その他の症状なし。約 11 週間、出血性貧血が認められた。貧血の原因はメレナである。
診断検査：	臨床検査：Hb 9.2 g/dL、Ht 26.9%（20[redacted]年 6 月 24 日）、Hb 15.8 g/dL、Ht 46.6%（20[redacted]年 5 月 23 日）、Hb 14.9 g/dL、Ht 45.3%（20[redacted]年 9 月 11 日）。
処置：	Ferromia（sodium ferrous citrate）。その他の処置は実施せず。
その他の所見：	貧血の原因は出血である。被験者に貧血の既往なし。本事象は、被験者が SAE #2 のために入院している間に明らかとなった。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject38*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：虚血性大腸炎、出血性腸憩室			
投与中止に至った有害事象（基本語）：出血性腸憩室			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　虚血性大腸炎：回復 出血性腸憩室：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、尿路結石、十二指腸潰瘍、緊張性膀胱			
現病歴：　良性前立腺肥大症、難聴、高脂血症			
その他の有害事象：　大腸ポリープ、腸憩室、眼瞼出血、挫傷、心房細動、白内障、高尿酸血症			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 21 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 9 月 26 日	20[redacted]年 8 月 2 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 8 月 7 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMLODIPINE +TELMISARTAN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 8 月 2 日	Angiotensin II antagonists and Ca channel blockers
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 8 月 2 日	Alpha and beta blocking agents
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 8 月 2 日	H2-receptor antagonists

＊新薬承認情報提供時に置換えた

PRAVASTATIN SODIUM	20[redacted]年 2 月 22 日	20[redacted]年 8 月 2 日	HMG CoA reductase inhibitors
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 9 月 21 日	20[redacted]年 9 月 25 日	Other systemic hemostatics
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年 9 月 21 日	20[redacted]年 9 月 25 日	Amino acids
CARBOHYDRATES+ K CHLORIDE+ NACL+NA LACTATE	20[redacted]年 9 月 21 日	20[redacted]年 9 月 26 日	Solutions for parenteral nutrition
FLOMOXEF SODIUM	20[redacted]年 9 月 21 日	20[redacted]年 9 月 26 日	Third-generation cephalosporins
AMINO ACIDS+ ELECTROLYTES +GLUCOSE +THIAMINE	20[redacted]年 9 月 22 日	20[redacted]年 9 月 26 日	Solutions affecting the electrolyte balance
ENTERONON R	20[redacted]年 9 月 26 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Antidiarrheal microorganisms
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted]年 11 月 12 日	20[redacted]年 11 月 12 日	Contact laxatives
GLUCAGON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 13 日	20[redacted]年 11 月 13 日	Glycogenolytic hormones
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 11 月 13 日	20[redacted]年 11 月 13 日	Osmotically acting laxatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 13 日	20[redacted]年 11 月 13 日	Amides
PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 7 月 24 日	20[redacted]年 8 月 2 日	Antiarrhythmics, class Ic
ALLOPURINOL	20[redacted]年 11 月 15 日	20[redacted]年 8 月 2 日	Preparations inhibiting uric acid production
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 11 月 28 日	Contact laxatives
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 11 月 28 日	Contact laxatives
GLUCAGON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 11 月 29 日	Glycogenolytic hormones
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 11 月 29 日	Osmotically acting laxatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 11 月 29 日	Anesthetics for topical use
SIMETICONE	20[redacted]年 11 月 29 日	20[redacted]年 11 月 29 日	Antacids with antiflatulents

SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年8月3日	20[redacted]年8月3日	Electrolyte solutions
FLOMOXEF SODIUM	20[redacted]年8月3日	20[redacted]年8月5日	Third-generation cephalosporins
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年8月3日	20[redacted]年8月8日	Other systemic hemostatics
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年8月3日	20[redacted]年8月8日	Amino acids
GLUCAGON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月4日	20[redacted]年8月4日	Glycogenolytic hormones
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年8月4日	20[redacted]年8月4日	Osmotically acting laxatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月4日	20[redacted]年8月4日	Amides
SIMETICONE	20[redacted]年8月4日	20[redacted]年8月4日	Antacids with antiflatulents
CYANOCOBALAMIN+PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted]年8月4日	20[redacted]年8月7日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
PHYSIO 35	20[redacted]年8月4日	20[redacted]年8月7日	Solutions for parenteral nutrition
GLUCOSE INJECTION	20[redacted]年8月6日	20[redacted]年8月8日	Solutions for parenteral nutrition
SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted]年8月6日	20[redacted]年8月8日	Iron, parenteral preparations
ALLOPURINOL	20[redacted]年8月7日	20[redacted]年9月1日	Preparations inhibiting uric acid production
CARVEDILOL	20[redacted]年8月7日	継続	Alpha and beta blocking agents
FAMOTIDINE	20[redacted]年8月7日	継続	H2-receptor antagonists
PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月7日	継続	Antiarrhythmics, class Ic
AMLODIPINE+ TELMISARTAN	20[redacted]年8月13日	継続	Angiotensin II antagonists and Ca channel blockers
PRAVASTATIN SODIUM	20[redacted]年8月13日	継続	HMG CoA reductase inhibitors

経過・処置：

20[redacted]年11月2日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年9月21日	治験薬の中断日（投与325日目）。
20[redacted]年9月26日	治験薬の再開日（投与330日目）。
20[redacted]年8月2日	治験薬の最終投与日（投与1005日目、総投与日数：1001日間）。

虚血性大腸炎

発現日：　20[redacted]年9月20日（投与324日目）

消失日：	20[redacted] 年 11 月 13 日（投与 378 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 9 月 20 日の夜、被験者は下腹部痛を訴えた。20[redacted] 年 9 月 21 日、0:30 から 1 時間毎に血性下痢が認められた。同日 21:30、当院に緊急来院した。
診断検査：	被験者は直ちに入院した。20[redacted] 年 9 月 25 日、大腸内視鏡検査実施。医師は、最終的に、被験者の疾患は虚血性大腸炎と判断した。
処置：	医師は、静脈内輸液、止血薬、抗菌薬を投与した。
その他の所見：	
出血性腸憩室	
発現日：	20[redacted] 年 8 月 2 日（投与 1005 日目）
消失日：	20[redacted] 年 8 月 27 日（投与 1030 日目、投与終了 25 日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	20[redacted] 年 8 月 2 日の 12:00 に血便が認められたため（7 又は 8 回の血便）、20[redacted] 年 8 月 3 日、8:49 に医師の診察を受けた。腹痛はなかった。
診断検査：	被験者は直ちに入院した。20[redacted] 年 8 月 4 日、大腸内視鏡検査及び腹部 CT にて、大腸憩室の出血が認められた。
処置：	医師は、静脈内輸液、止血薬、抗菌薬、造血剤を投与した。
その他の所見：	チカグレロル及びアスピリンの薬理作用より、これらが本事象を引き起こした可能性がある。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject39*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：リウマチ性多発筋痛、出血性腸憩室			
投与中止に至った有害事象（基本語）：出血性腸憩室			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　リウマチ性多発筋痛：未回復 出血性腸憩室：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　8[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、うっ血性心不全、甲状腺新生物			
現病歴：　背部痛、甲状腺機能低下症、不眠症、脂肪腫、末梢性ニューロパチー、上肢腫瘤			
その他の有害事象：　筋肉痛、鼻咽頭炎、変形性脊椎症、痔核			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 18 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
FUROSEMIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 5 月 23 日	Sulfonamides, plain
CANDESARTAN CILEXETIL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 10 日	Angiotensin II antagonists, plain
ETHYL ICOSAPENTATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 18 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 8 月 6 日	H2-receptor antagonists

＊新薬承認情報提供時に置換えた

CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
ETIZOLAM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Benzodiazepine derivatives
LEVOTHYROXINE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Thyroid hormones
MECOBALAMIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
AZOSEMIDE	20[redacted] 年 5 月 24 日	継続	Sulfonamides, plain
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 9 月 12 日	継続	Propionic acid derivatives
TEPRENONE	20[redacted] 年 9 月 12 日	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 7 月 4 日	20[redacted] 年 7 月 4 日	Amides
MECOBALAMIN	20[redacted] 年 8 月 26 日	20[redacted] 年 9 月 16 日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
REBAMIPIDE	20[redacted] 年 8 月 26 日	20[redacted] 年 9 月 16 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
FLURBIPROFEN	20[redacted] 年 9 月 18 日	20[redacted] 年 10 月 2 日	Propionic acid derivatives
PREDNISOLONE	20[redacted] 年 9 月 18 日	20[redacted] 年 10 月 2 日	Glucocorticoids
PL GRAN.	20[redacted] 年 11 月 12 日	20[redacted] 年 11 月 20 日	Anilides
INFLUENZA VACCINE	20[redacted] 年 11 月 26 日	20[redacted] 年 11 月 26 日	Influenza vaccines
PREDNISOLONE	20[redacted] 年 5 月 23 日	継続	Glucocorticoids
SULFAMETHOXAZOLE +TRIMETHOPRIM	20[redacted] 年 5 月 23 日	継続	Comb of sulfonamides/trimethoprim incl derivatives
ZOLPIDEM TARTRATE	20[redacted] 年 5 月 24 日	20[redacted] 年 8 月 10 日	Benzodiazepine related drugs
ALENDRONIC ACID	20[redacted] 年 5 月 24 日	継続	Bisphosphonates
HEPARIN	20[redacted] 年 5 月 26 日	20[redacted] 年 6 月 3 日	Heparin group
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20[redacted] 年 5 月 31 日	継続	Proton pump inhibitors
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted] 年 6 月 2 日	20[redacted] 年 6 月 2 日	Contact laxatives
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted] 年 6 月 3 日	20[redacted] 年 6 月 3 日	Osmotically acting laxatives
SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted] 年 6 月 10 日	20[redacted] 年 6 月 14 日	Iron, parenteral preparations
FERROUS CITRATE	20[redacted] 年 6 月 15 日	20[redacted]年 7 月 17 日	Iron bivalent, oral preparations
SARPOGRELATE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 6 月 18 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin

経過・処置：	
20[redacted]年4月4日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年5月25日	治験薬の中断日（投与782日目）。
20[redacted]年6月4日	治験薬の再開日（投与792日目）。
20[redacted]年6月18日	治験薬の最終投与日（投与806日目、総投与日数：797日間）。

リウマチ性多発筋痛

発現日：　20[redacted]年5月20日（投与777日目）
消失日：
治験薬との因果関係：　関連性なし
経過：　20[redacted]年6月5日、退院。20[redacted]年6月9日、再入院。関節痛及びCRP上昇が認められていたため、被験者は、20[redacted]年5月20日の検査のために他院に入院していた。
診断検査：　関節のエコー検査を実施した。被験者はリウマチ性多発筋痛と診断された。
処置：　20[redacted]年5月23日、Predonine（prednisolone）投与開始。症状の改善が認められ、20[redacted]年6月5日に退院した。
その他の所見：

出血性腸憩室

発現日：　20[redacted]年6月9日（投与797日目）
消失日：　20[redacted]年9月17日（投与897日目、投与終了91日目）
治験薬との因果関係：　関連性あり
経過：　疲労、低血圧が認められ、20[redacted]年6月9日に再入院した。入院後、貧血及びタール便が認められた。
診断検査：　貧血及び便潜血のため、20[redacted]年6月2日に消化管内視鏡検査、20[redacted]年6月3日に結腸内視鏡検査を実施した。
処置：　疲労は、補水により改善した。Blopress（candesartan cilexetil）は中止された。貧血及びタール便は、絶食及び収斂剤、鉄の投与により改善した。20[redacted]年6月17日、退院した。
その他の所見：　治験薬及び、抗血小板薬のBayaspirin（aspirin）及びEpadel（ethyl icosapentate）が原因である。20[redacted]年2月5日、ベースライン時のヘモグロビンは12.2 g/dLであった。20[redacted]年6月9日、事象発現時のヘモグロビンは9.0 g/dLであった。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1日2回投与
投与1日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算、投与終了1日目は治験薬の最終投与日翌日を1日目として起算

被験者番号：subject40*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：胃腺癌、腫瘍出血			
投与中止に至った有害事象（基本語）：胃腺癌			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　胃腺癌：未回復 腫瘍出血：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、皮膚炎			
現病歴：　高脂血症、高尿酸血症			
その他の有害事象：　歯周病、大動脈瘤、腎機能障害			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 27 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 7 月 2 日	20[redacted] 年 7 月 5 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 9 月 27 日	20[redacted] 年 11 月 6 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AZELNIDIPINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 8 月 18 日	Dihydropyridine derivatives
OLMESARTAN MEDOXOMIL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 8 月 18 日	Angiotensin II antagonists, plain
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 27 日	H2-receptor antagonists
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 27 日	HMG CoA reductase inhibitors
OLMESARTAN MEDOXOMIL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 27 日	Angiotensin II antagonists, plain
TRICHLORMETHIAZIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 27 日	Thiazides, plain
AZELNIDIPINE	20[redacted] 年 8 月 19 日	20[redacted] 年 6 月 27 日	Dihydropyridine derivatives
ALLOPURINOL	20[redacted] 年 6 月 7 日	20[redacted] 年 6 月 27 日	Preparations inhibiting uric acid production
EZETIMIBE	20[redacted] 年 11 月 29 日	20[redacted] 年 6 月 27 日	Other lipid modifying agents
GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 7 月 1 日	20[redacted] 年 7 月 1 日	Oral rehydration salt formulations
THROMBIN	20[redacted] 年 7 月 1 日	20[redacted] 年 7 月 1 日	Local hemostatics
DIAZEPAM	20[redacted] 年 7 月 1 日	20[redacted] 年 7 月 2 日	Benzodiazepine derivatives
ELECTROLYTES NOS+GLUCOSE	20[redacted] 年 7 月 1 日	20[redacted] 年 7 月 2 日	Solutions affecting the electrolyte balance
LIDOCAINE	20[redacted] 年 7 月 1 日	20[redacted] 年 7 月 2 日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 7 月 1 日	20[redacted] 年 7 月 2 日	Amides
SIMETICONE	20[redacted] 年 7 月 1 日	20[redacted] 年 7 月 2 日	Antacids with antiflatulents

＊新薬承認情報提供時に置換えた

GLUCAGON HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月2日	20[redacted]年7月2日	Glycogenolytic hormones
FAMOTIDINE	20[redacted]年7月2日	20[redacted]年7月31日	H2-receptor antagonists
TRICHLORMETHIAZIDE	20[redacted]年7月2日	20[redacted]年7月31日	Thiazides, plain
OLMESARTAN MEDOXOMIL	20[redacted]年7月2日	20[redacted]年8月8日	Angiotensin II antagonists, plain
AZELNIDIPINE	20[redacted]年7月2日	20[redacted]年9月19日	Dihydropyridine derivatives
ALLOPURINOL	20[redacted]年7月2日	継続	Preparations inhibiting uric acid production
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20[redacted]年7月2日	継続	Proton pump inhibitors
EZETIMIBE	20[redacted]年7月2日	継続	Other lipid modifying agents
ITAVASTATIN CALCIUM	20[redacted]年7月2日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
IOPAMIDOL	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年7月5日	20[redacted]年7月5日	Electrolyte solutions
BLOOD, WHOLE	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月6日	Other blood products
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月6日	Solutions affecting the electrolyte balance
DIAZEPAM	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月6日	Benzodiazepine derivatives
LIDOCAINE	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月6日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月6日	Amides
SIMETICONE	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月6日	Antacids with antiflatulents
THROMBIN	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月6日	Local hemostatics
GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月9日	Oral rehydration salt formulations
OMEPRAZOLE	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月9日	Proton pump inhibitors
PHYSIO 35	20[redacted]年7月6日	20[redacted]年7月9日	Solutions for parenteral nutrition
ELECTROLYTES NOS+GLUCOSE	20[redacted]年7月7日	20[redacted]年7月9日	Solutions affecting the electrolyte balance
GIMERACIL+OTERACIL POTASSIUM+ TEGAFUR	20[redacted]年7月26日	20[redacted]年8月9日	Pyrimidine analogues
CISPLATIN	20[redacted]年8月2日	20[redacted]年8月2日	Platinum compounds
TRICHLORMETHIAZIDE	20[redacted]年8月9日	継続	Thiazides, plain
AZELNIDIPINE	20[redacted]年9月20日	20[redacted]年9月26日	Dihydropyridine derivatives

AZELNIDIPINE	20[redacted]年 9 月 27 日	継続	Dihydropyridine derivatives
PACLITAXEL	20[redacted]年 10 月 16 日	20[redacted]年 8 月 13 日	Taxanes

経過・処置：

20[redacted]年 8 月 18 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 6 月 27 日	治験薬の中断日（投与 680 日目）。
20[redacted]年 7 月 2 日	治験薬の再開日（投与 685 日目）。
20[redacted]年 7 月 5 日	治験薬の最終投与日（投与 688 日目、総投与日数：684 日間）。

胃腺癌

発現日： 20[redacted]年 6 月 26 日（投与 679 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 心窩部痛及び悪心を主訴として来院した。上部消化管内視鏡検査にて、びまん性潰瘍及び出血が認められた。被験者によると、20[redacted]年 7 月 5 日にメレナが認められた。
診断検査： 胃体部癌が疑われた。細胞診の結果は印環細胞癌であった。20[redacted]年 7 月 4 日、胃体部癌と診断された。
処置： 化学療法及び手術の予定。20[redacted]年 7 月 25 日、化学療法を受けるため入院。20[redacted]年 8 月 13 日、同療法を中止した。
その他の所見： 造影 CT で明らかな転移巣は認められなかった。

腫瘍出血

発現日： 20[redacted]年 7 月 5 日（投与 688 日目）
消失日： 20[redacted]年 7 月 13 日（投与 696 日目、投与終了 8 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 不快感の訴え。その後、被験者はメレナ及び血圧低下に気づいた。
診断検査： 20[redacted]年 7 月 1 日、臨床検査：Hb 10.4 g/dL、20[redacted]年 7 月 6 日、臨床検査：Hb 6.6 g/dL。20[redacted]年 7 月 6 日、上部消化管内視鏡検査にて、出血が認められた。
処置： トロンビンによる治療、絶食、補水、赤血球輸血。
その他の所見： 時間的関係から、治験薬及び Bayaspirin（aspirin）が胃体部癌の出血の原因であると考えられる。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject41*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**浮動性めまい**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、無症候性狭心症、末梢動脈疾患			
現病歴：　背部痛、痔核、椎間板突出			
その他の有害事象：　発疹、転倒、悪心×2 事象、胸部不快感×2 事象、インフルエンザ、鼻出血、結膜出血、麦粒腫、季節性アレルギー、変形性関節症、血便排泄、鼻咽頭炎×2 事象、下痢、アデノイド咽頭炎、下部消化管出血×2 事象、齲歯、痒疹、胃ポリープ、大腸ポリープ、慢性閉塞性肺疾患			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMLODIPINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 28 日	Dihydropyridine derivatives
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 28 日	ACE inhibitors, plain
RABEPRAZOLE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 28 日	Proton pump inhibitors
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 17 日	HMG CoA reductase inhibitors
AMLODIPINE BESILATE	20[redacted]年 9 月 29 日	20[redacted]年 1 月 4 日	Dihydropyridine derivatives
ENALAPRIL MALEATE	20[redacted]年 9 月 29 日	20[redacted]年 1 月 4 日	ACE inhibitors, plain
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted]年 9 月 29 日	20[redacted]年 1 月 4 日	Proton pump inhibitors
CLOBETASOL PROPIONATE	20[redacted]年 10 月 25 日	20[redacted]年 10 月 27 日	Corticosteroids, very potent (group IV)
CROTAMITON	20[redacted]年 10 月 25 日	20[redacted]年 10 月 27 日	Other antipruritics
AMLODIPINE	20[redacted]年 1 月 5 日	20[redacted]年 2 月 1 日	Dihydropyridine derivatives
ENALAPRIL MALEATE	20[redacted]年 1 月 5 日	20[redacted]年 9 月 17 日	ACE inhibitors, plain
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted]年 1 月 5 日	20[redacted]年 9 月 17 日	Proton pump inhibitors
INOSINE	20[redacted]年 1 月 7 日	20[redacted]年 1 月 7 日	Other therapeutic products
BENIDIPINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 2 月 2 日	20[redacted]年 9 月 17 日	Dihydropyridine derivatives
ZANAMIVIR	20[redacted]年 2 月 3 日	20[redacted]年 2 月 6 日	Neuraminidase inhibitors
CEFDINIR	20[redacted]年 3 月 9 日	20[redacted]年 3 月 14 日	Third-generation cephalosporins
FLUOROMETHOLONE	20[redacted]年 3 月 9 日	20[redacted]年 3 月 14 日	Corticosteroids, plain

＊新薬承認情報提供時に置換えた

MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	20[redacted]年3月9日	20[redacted]年3月14日	Fluoroquinolones
OFLOXACIN	20[redacted]年3月9日	20[redacted]年3月14日	Fluoroquinolones
CROMOGLICATE SODIUM	20[redacted]年3月21日	20[redacted]年4月30日	Other antiallergics
FLUOROMETHOLONE	20[redacted]年3月21日	20[redacted]年4月30日	Corticosteroids, plain
CAFFEINE	20[redacted]年11月6日	20[redacted]年11月6日	Xanthine derivatives
PARACETAMOL	20[redacted]年11月6日	20[redacted]年11月6日	Anilides
PROMETHAZINE	20[redacted]年11月6日	20[redacted]年11月6日	Phenothiazine derivatives
SALICYLAMIDE	20[redacted]年11月6日	20[redacted]年11月6日	Salicylic acid and derivatives
DEQUALINIUM CHLORIDE	20[redacted]年5月8日	20[redacted]年5月10日	Antiseptics
CEFDITOREN PIVOXIL	20[redacted]年3月3日	20[redacted]年3月6日	Third-generation cephalosporins
CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE	20[redacted]年3月26日	20[redacted]年3月31日	Antiseptics
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	20[redacted]年6月17日	20[redacted]年7月2日	Corticosteroids, potent (group III)
CROTAMITON	20[redacted]年6月17日	20[redacted]年7月25日	Other antipruritics
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月17日	20[redacted]年8月25日	Other antihistamines for systemic use
CLOBETASOL PROPIONATE	20[redacted]年7月3日	20[redacted]年7月16日	Corticosteroids, very potent (group IV)
GLUCAGON	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年7月17日	Glycogenolytic hormones
POTASSIUM CHLORIDE	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年7月17日	Potassium
SENNOSIDE A+B	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年7月17日	Contact laxatives
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年7月17日	Antacids with sodium bicarbonate
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年7月17日	Sodium
SODIUM SULFATE	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年7月17日	Osmotically acting laxatives
BETAMETHASONE +GENTAMICIN	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年8月4日	Corticosteroids, potent, comb with antibiotics
ICHTHAMMOL +ZINC OXIDE	20[redacted]年7月17日	20[redacted]年8月4日	Zinc bandages
DIFLUPREDNATE	20[redacted]年8月5日	継続	Corticosteroids, potent (group III)
WHITE SOFT PARAFFIN	20[redacted]年8月5日	継続	Soft paraffin and fat products
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年8月14日	20[redacted]年8月14日	Amides

LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 8 月 26 日	継続	Piperazine derivatives
DOXYCYCLINE	20[redacted] 年 9 月 12 日	20[redacted] 年 9 月 30 日	Tetracyclines
NADIFLOXACIN	20[redacted] 年 9 月 12 日	20[redacted] 年 9 月 30 日	Antiinfectives for treatment of acne
CILNIDIPINE	20[redacted] 年 9 月 18 日	継続	Dihydropyridine derivatives
IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 9 月 18 日	継続	ACE inhibitors, plain
LANSOPRAZOLE	20[redacted] 年 9 月 18 日	継続	Proton pump inhibitors
ROSUVASTATIN CALCIUM	20[redacted] 年 9 月 18 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
BACITRACIN +NEOMYCIN	20[redacted] 年 10 月 7 日	継続	Other antibiotics for topical use
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	20[redacted]年 10 月 7 日	継続	Biguanides and amidines

経過・処置：

20[redacted] 年 9 月 28 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 12 月 8 日	治験薬の中断日（投与 72 日目）。
20[redacted] 年 1 月 4 日	治験薬の再開日（投与 99 日目）。
20[redacted] 年 9 月 17 日	治験薬の最終投与日（投与 1086 日目、総投与日数：1060 日間）。

浮動性めまい

発現日： 20[redacted] 年 12 月 8 日（投与 72 日目）
消失日： 20[redacted] 年 12 月 9 日（投与 73 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 薬を飲むために台所に水を飲みに行った際、瞬間的に眩暈がして転倒した。同時に冷汗及び悪心も認められた。
診断検査： 20[redacted] 年 12 月 14 日、採血の結果、特に問題は認められなかった。20[redacted] 年 12 月 21 日、心エコー検査。
処置： 20[redacted] 年 12 月 8～9 日に他院で点滴を受けたことを被験者にヒアリングして確認したが、現時点で薬剤名については不明。
その他の所見： 治験薬との因果関係を否定できる他の要因が見当たらないため、治験薬との因果関係は関連性ありと判断した。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject42*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：**出血性腸憩室、末梢動脈瘤**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　出血性腸憩室：回復 末梢動脈瘤：未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、中等度労作性狭心症、出血性腸憩室、硝子体剥離			
現病歴：　背部痛、胆石症、胃炎、末梢動脈瘤、硝子体剥離			
その他の有害事象：　耳下腺炎、発疹、皮膚炎、皮膚乳頭腫、口腔線維腫、節足動物刺傷アレルギー×2 事象、メレナ×6 事象、鼻咽頭炎×3 事象、腱鞘炎、胃腸炎、下痢			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 11 月 25 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 12 月 10 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 21 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 11 月 10 日	HMG CoA reductase inhibitors
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 8 月 17 日	Proton pump inhibitors
BISOPROLOL FUMARATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Beta blocking agents, selective
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
EZETIMIBE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other lipid modifying agents
KETOPROFEN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
GLUCAGON	20[redacted]年 11 月 25 日	20[redacted]年 11 月 25 日	Glycogenolytic hormones
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 11 月 25 日	20[redacted]年 11 月 25 日	Osmotically acting laxatives
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 11 月 25 日	20[redacted]年 11 月 25 日	Electrolyte solutions
ELECTROLYTES NOS	20[redacted]年 11 月 26 日	20[redacted]年 11 月 28 日	Electrolyte solutions
I.V. SOLUTIONS	20[redacted]年 11 月 26 日	20[redacted]年 11 月 28 日	I.V. SOLUTIONS
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年 11 月 27 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Osmotically acting laxatives
GLUCAGON	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Glycogenolytic hormones
GLYCEROL	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Enemas

＊新薬承認情報提供時に置換えた

K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Osmotically acting laxatives
ELECTROLYTES NOS	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 10 日	Electrolyte solutions
I.V. SOLUTIONS	20[redacted]年 12 月 4 日	20[redacted]年 12 月 10 日	I.V. SOLUTIONS
FUSIDIC ACID	20[redacted]年 12 月 6 日	20[redacted]年 12 月 8 日	Other antibiotics for topical use
NITROGEN, LIQUID	20[redacted]年 5 月 31 日	20[redacted]年 5 月 31 日	Other dermatologicals
CLOBETASOL PROPIONATE	20[redacted]年 5 月 31 日	20[redacted]年 6 月 3 日	Corticosteroids, very potent (group IV)
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年 5 月 31 日	20[redacted]年 6 月 3 日	Propionic acid derivatives
ROHTO	20[redacted]年 6 月 1 日	20[redacted]年 9 月 8 日	Sulfonamides
CLOBETASOL PROPIONATE	20[redacted]年 7 月 15 日	20[redacted]年 9 月 30 日	Corticosteroids, very potent (group IV)
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年 7 月 15 日	20[redacted]年 9 月 30 日	Propionic acid derivatives
HYALURONATE SODIUM	20[redacted]年 9 月 9 日	継続	Viscoelastic substances
AZULENE SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 9 月 24 日	20[redacted]年 9 月 27 日	Other antiinflam/antirheumatic agents, non-steroids
DEQUALINIUM CHLORIDE	20[redacted]年 9 月 24 日	20[redacted]年 9 月 27 日	Antiseptics
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年 9 月 24 日	20[redacted]年 9 月 27 日	Fluoroquinolones
PARACETAMOL	20[redacted]年 9 月 24 日	20[redacted]年 9 月 27 日	Anilides
HERBAL COUGH AND COLD PREPARATION NOS	20[redacted]年 9 月 28 日	20[redacted]年 10 月 2 日	OTHER COLD PREPARATIONS
PELEX	20[redacted]年 9 月 28 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Anilides
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年 11 月 1 日	継続	Propionic acid derivatives
ATORVASTATIN	20[redacted]年 11 月 11 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
CARBOCISTEINE	20[redacted]年 12 月 12 日	20[redacted]年 12 月 16 日	Mucolytics
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 12 日	20[redacted]年 12 月 16 日	Other antihistamines for systemic use
SUPLATAST TOSILATE	20[redacted]年 12 月 12 日	20[redacted]年 12 月 16 日	Other antihistamines for systemic use
THEOPHYLLINE	20[redacted]年 12 月 12 日	20[redacted]年 12 月 16 日	Xanthines
DICLOFENAC	20[redacted]年 12 月 12 日	20[redacted]年 5 月 26 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use

HERBAL COUGH AND COLD PREPARATION NOS	20[redacted]年12月16日	20[redacted]年12月20日	OTHER COLD PREPARATIONS
PELEX	20[redacted]年12月16日	20[redacted]年12月20日	Anilides
CARBOCISTEINE	20[redacted]年1月4日	20[redacted]年1月8日	Mucolytics
HERBAL COUGH AND COLD PREPARATION NOS	20[redacted]年1月4日	20[redacted]年1月8日	OTHER COLD PREPARATIONS
PELEX	20[redacted]年1月4日	20[redacted]年1月8日	Anilides
SUPLATAST TOSILATE	20[redacted]年1月4日	20[redacted]年1月8日	Other antihistamines for systemic use
THEOPHYLLINE	20[redacted]年1月4日	20[redacted]年1月8日	Xanthines
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	20[redacted]年2月24日	20[redacted]年2月28日	Various alimentary tract and metabolism products
DOMPERIDONE	20[redacted]年2月24日	20[redacted]年2月28日	Propulsives
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年4月24日	20[redacted]年5月1日	Other antihistamines for systemic use
BETAMETHASONE +NEOMYCIN	20[redacted]年4月24日	20[redacted]年7月6日	Corticosteroids, weak, comb with antibiotics
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	20[redacted]年5月6日	20[redacted]年5月6日	Various alimentary tract and metabolism products
ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT	20[redacted]年6月20日	20[redacted]年6月20日	Other cardiac preparations
HEPARIN	20[redacted]年6月20日	20[redacted]年6月20日	Heparin group
IOHEXOL	20[redacted]年6月20日	20[redacted]年6月20日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年6月20日	20[redacted]年6月20日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月20日	20[redacted]年6月20日	Amides
CLOBETASOL PROPIONATE	20[redacted]年7月7日	継続	Corticosteroids, very potent (group IV)
MAGNESIUM CITRATE	20[redacted]年7月30日	20[redacted]年7月30日	Osmotically acting laxatives
SENNOSIDE A+B	20[redacted]年7月30日	20[redacted]年7月30日	Contact laxatives
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年7月30日	20[redacted]年7月31日	Electrolyte solutions
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted]年7月31日	20[redacted]年7月31日	First-generation cephalosporins
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年7月31日	20[redacted]年7月31日	Heparin group
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月31日	20[redacted]年7月31日	Piperazine derivatives

ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 7 月 31 日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted]年 7 月 31 日	Amides
OMEPRAZOLE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 7 月 31 日	Proton pump inhibitors
PENTAZOCINE	20[redacted]年 7 月 31 日	20[redacted]年 7 月 31 日	Benzomorphan derivatives
PROTAMINE SULFATE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 7 月 31 日	Antidotes
SODIUM CHLORIDE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 7 月 31 日	Electrolyte solutions
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 7 月 31 日	20[redacted] 年 8 月 1 日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLUCOSE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 7 月 31 日	20[redacted] 年 8 月 1 日	Oral rehydration salt formulations
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 8 月 1 日	Organic nitrates
NICARDIPINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 7 月 31 日	20[redacted] 年 8 月 1 日	Dihydropyridine derivatives
LANSOPRAZOLE	20[redacted] 年 8 月 18 日	継続	Proton pump inhibitors

経過・処置：

20[redacted] 年 9 月 22 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 11 月 25 日	治験薬の中断日（投与 65 日目）。
20[redacted] 年 1 月 24 日	治験薬の再開日（投与 125 日目）。
20[redacted] 年 6 月 19 日	治験薬の最終投与日（投与 636 日目、総投与日数：577 日間）。

出血性腸憩室

発現日： 20[redacted] 年 11 月 25 日（投与 65 日目）
消失日： 20[redacted] 年 12 月 12 日（投与 82 日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 血便。
診断検査： 造影 CT にて出血性腸憩室が認められた（20[redacted] 年 11 月 25 日）。
処置： 内視鏡的止血、輸血。
その他の所見： 被験者には出血性腸憩室の既往歴があった。抗血小板薬の併用は、単独での使用に比べ、より高い効果が認められる場合がしばしばある。結腸憩室の病因は不明である。

末梢動脈瘤

発現日： 20[redacted] 年 7 月 30 日（投与 677 日目、投与終了 41 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 被験者に既知の素因はなかった。活動性の出血は認められなかった。
診断検査： 腹部超音波検査にて、直径 23 mm の左総腸骨動脈瘤及び 32 mm の内腸骨動脈瘤が認められた。

処置：	内腸骨動脈瘤のコイル塞栓術が 20[redacted] 年 7 月 31 日に予定された。本治験は 20[redacted] 年 9 月 22 日に完了した。腸骨動脈瘤と治験薬との間に因果関係はない。
その他の所見：	CT 検査にて、30 mm の左総腸骨動脈瘤並びにそれぞれ 28 mm 及び 31 mm の右及び左内腸骨動脈瘤が認められた。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject43*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）： **消化管間質性腫瘍（1 事象目）、腫瘍出血、消化管間質性腫瘍（2 事象目）**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**消化管間質性腫瘍（1 事象目）**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：消化管間質性腫瘍（1 事象目）：未回復 腫瘍出血：回復 消化管間質性腫瘍（2 事象目）：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted] 歳	**人　種（民族）**：　アジア人（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、65 歳以上			
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、狭心症（すべての労作レベル）			
現病歴：　便秘、高脂血症			
その他の有害事象：　関節痛、内出血発生の増加傾向×2 事象、腹部不快感、胃炎、痔核、大腸ポリープ、咽頭炎、不眠症、発声障害、胃手術後症候群、胸水			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	20[redacted] 年 10 月 16 日	20[redacted] 年 4 月 30 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 5 月 3 日	20[redacted] 年 6 月 2 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 6 月 21 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 4 月 30 日	Alpha and beta blocking agents
ITAVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 30 日	HMG CoA reductase inhibitors
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 4 月 30 日	Proton pump inhibitors
KETOPROFEN	20[redacted] 年 5 月 18 日	20[redacted] 年 8 月 1 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
DOMPERIDONE	20[redacted] 年 1 月 15 日	20[redacted] 年 1 月 19 日	Propulsives
ECABET MONOSODIUM	20[redacted] 年 1 月 15 日	20[redacted] 年 1 月 19 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
ALOSENN	20[redacted]年 4 月 7 日	20[redacted] 年 4 月 30 日	Contact laxatives
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 4 月 29 日	20[redacted]年 5 月 1 日	H2-receptor antagonists
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted] 年 5 月 1 日	Amides

＊新薬承認情報提供時に置換えた

PRONASE	20[redacted]年 5 月 1 日	20[redacted] 年 5 月 1 日	Enzymes
CYANOCOBALAMIN +PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted] 年 5 月 2 日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted] 年 5 月 2 日	H2-receptor antagonists
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 5 月 1 日	20[redacted] 年 5 月 8 日	Other systemic hemostatics
CARVEDILOL	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted] 年 6 月 16 日	Alpha and beta blocking agents
ITAVASTATIN CALCIUM	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted] 年 6 月 16 日	HMG CoA reductase inhibitors
LANSOPRAZOLE	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted] 年 6 月 16 日	Proton pump inhibitors
SENNA ALEXANDRINA	20[redacted] 年 5 月 1 日	20[redacted]年 6 月 16 日	Contact laxatives
SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted] 年 5 月 2 日	20[redacted] 年 5 月 8 日	Iron, parenteral preparations
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 5 月 7 日	20[redacted] 年 5 月 7 日	Amides
PRONASE	20[redacted] 年 5 月 7 日	20[redacted] 年 5 月 7 日	Enzymes
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted] 年 5 月 7 日	20[redacted] 年 5 月 7 日	Contact laxatives
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted] 年 5 月 8 日	20[redacted] 年 5 月 8 日	Osmotically acting laxatives
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted] 年 5 月 9 日	20[redacted] 年 5 月 15 日	Other systemic hemostatics
FERROUS FUMARATE	20[redacted] 年 5 月 9 日	20[redacted] 年 6 月 16 日	Iron bivalent, oral preparations
CYANOCOBALAMIN+PY RIDOXINE+THIAMINE	20[redacted] 年 6 月 2 日	20[redacted] 年 6 月 4 日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 6 月 2 日	20[redacted] 年 6 月 4 日	H2-receptor antagonists
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted] 年 6 月 2 日	20[redacted] 年 6 月 5 日	Other systemic hemostatics
SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted]年 6 月 4 日	20[redacted] 年 7 月 15 日	Iron, parenteral preparations
DEQUALINIUM CHLORIDE	20[redacted] 年 6 月 5 日	20[redacted] 年 6 月 13 日	Antiseptics
HEPARIN SODIUM	20[redacted] 年 6 月 5 日	20[redacted] 年 7 月 15 日	Heparin group
ESZOPICLONE	20[redacted] 年 6 月 15 日	20[redacted] 年 6 月 15 日	Benzodiazepine related drugs
SENNOSIDE A+B CALCIUM	20[redacted] 年 6 月 15 日	20[redacted] 年 6 月 15 日	Contact laxatives
ANTICHOLINERGIC AGENTS	20[redacted] 年 6 月 16 日	20[redacted] 年 6 月 16 日	ANTICHOLINERGIC AGENTS

DICLOFENAC SODIUM	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Acetic acid derivatives and related substances
DROPERIDOL	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Other general anesthetics
FENTANYL CITRATE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Opioid anesthetics
GABEXATE MESILATE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Proteinase inhibitors
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Belladonna alkaloids, semisynth, quatern ammon comps
MORPHINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Natural opium alkaloids
NITROPRUSSIDE SODIUM	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Nitroferricyanide derivatives
PROPOFOL	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Other general anesthetics
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Opioid anesthetics
ROCURONIUM BROMIDE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Other quaternary ammonium compounds
SEVOFLURANE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月16日	Halogenated hydrocarbons
CEFAZOLIN SODIUM	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月17日	First-generation cephalosporins
DOPAMINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月17日	Adrenergic and dopaminergic agents
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年6月16日	20[redacted]年6月23日	Proton pump inhibitors
HYDROXYZINE	20[redacted]年6月17日	20[redacted]年6月17日	Diphenylmethane derivatives
PENTAZOCINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月17日	20[redacted]年6月17日	Benzomorphan derivatives
FLURBIPROFEN AXETIL	20[redacted]年6月17日	20[redacted]年6月19日	Propionic acid derivatives
GLYCINE MAX SEED OIL	20[redacted]年6月17日	20[redacted]年6月20日	Solutions for parenteral nutrition
HYDROXYZINE	20[redacted]年6月19日	20[redacted]年6月19日	Diphenylmethane derivatives
PENTAZOCINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月19日	20[redacted]年6月19日	Benzomorphan derivatives
SENNA ALEXANDRINA	20[redacted]年6月24日	20[redacted]年7月4日	Contact laxatives
FERROUS FUMARATE	20[redacted]年6月24日	20[redacted]年7月8日	Iron bivalent, oral preparations
CARVEDILOL	20[redacted]年6月24日	継続	Alpha and beta blocking agents
ITAVASTATIN CALCIUM	20[redacted]年6月24日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年6月24日	継続	Proton pump inhibitors
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted]年7月4日	継続	Osmotically acting laxatives
IMATINIB MESILATE	20[redacted]年8月1日	継続	Protein kinase inhibitors

経過・処置：

20[redacted]年4月8日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年4月30日	治験薬の最終投与日（投与388日目、総投与日数：388日間）。

消化管間質性腫瘍（1事象目）

発現日： 20[redacted]年4月28日（投与386日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted]年4月28日、被験者は腹部不快感を訴えた。
診断検査： 20[redacted]年5月1日、CTにて、腹腔内腫瘍が疑われた。血性腹水の細胞診で、悪性と認められなかった。腫瘍は、消化管間質性腫瘍と診断された。腫瘍は、除去断片に認められた。
処置： 20[redacted]年6月16日、手術が行われた。補助化学療法実施予定。
その他の所見： 被験者に既往歴はなかった。組織病理学的観察により、本事象は、高リスク型の消化管間質性腫瘍であると判断した（p-T3NOM1G2、ステージ4）。

腫瘍出血

発現日： 20[redacted]年5月1日（投与389日目、投与終了1日目）
消失日： 20[redacted]年5月16日（投与404日目、投与終了16日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年4月28日、被験者は腹部不快感を訴えた。同日、ヘモグロビン値は11.0 g/dLであった。腹腔穿刺法による細胞診で、腫瘍は悪性ではないと判断された。
診断検査： 20[redacted]年5月1日、CTにて、腹腔内出血が疑われた。同日、ヘモグロビン値は8.9 g/dLであった。腹腔穿刺法にて血性腹水が採取された。
処置： 20[redacted]年5月1日、輸血及び止血薬投与。出血の原因は消化管間質性腫瘍であった。20[redacted]年6月16日、腫瘍を摘出する手術が行われた。
その他の所見： 治験薬は抗血小板薬であるため、出血事象は治験薬と関連がある可能性がある。被験者に腹腔内出血の既往なし。

消化管間質性腫瘍（2事象目）

発現日： 20[redacted]年6月2日（投与421日目、投与終了33日目）
消失日： 20[redacted]年6月28日（投与447日目、投与終了59日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted]年6月2日、被験者は腹部不快感を訴えた。ヘモグロビン値は11.0 g/dLであった。腹腔内出血の原因は不明であった。
診断検査： 20[redacted]年6月2日、CTにて、腹腔内腫瘍が原因の出血が疑われた。腫瘍は、消化管間質性腫瘍と診断された。
処置： 20[redacted]年6月2日、止血薬投与。20[redacted]年6月16日、手術が行われた。
その他の所見： 腹腔内出血が最初に認められた後、治験薬及び抗血小板薬は中断された。抗血小板薬は20[redacted]年5月3日から再投与された。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1日2回投与
投与1日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算、投与終了1日目は治験薬の最終投与日翌日を1日目として起算

被験者番号：subject44*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**マロリー・ワイス症候群、梗塞後狭心症、卵巣良性腫瘍**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**なし**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　マロリー・ワイス症候群：回復 梗塞後狭心症：回復 卵巣良性腫瘍：回復	
性　別：　女	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、末梢動脈疾患			
現病歴：　十二指腸炎、胃炎			
その他の有害事象：　嘔吐、咳嗽、感染性皮膚嚢腫、白癬感染			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 12 月 3 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 12 月 14 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 1 月 26 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AZELNIDIPINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 9 日	Dihydropyridine derivatives
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 9 日	Alpha and beta blocking agents
ISOSORBIDE DINITRATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 9 日	Organic nitrates
KALLIDINOGENASE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 9 日	Enzymes
OLMESARTAN MEDOXOMIL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 9 日	Angiotensin II antagonists, plain
RABEPRAZOLE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 5 月 9 日	Proton pump inhibitors
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Solutions affecting the electrolyte balance
EPINEPHRINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Local hemostatics
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Other agents for local oral treatment
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Electrolyte solutions
THROMBIN	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 3 日	Local hemostatics
LIDOCAINE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Amides

＊新薬承認情報提供時に置換えた

LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Amides
OMEPRAZOLE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 5 日	Proton pump inhibitors
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 5 日	Electrolyte solutions
AMINO ACIDS+ ELECTROLYTES+ GLUCOSE+THIAMINE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 9 日	Solutions affecting the electrolyte balance
ASCORBIC ACID	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 9 日	Ascorbic acid (vitamin C), plain
CARBOHYDRATES+K CHLORIDE+NACL+NA LACTATE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 9 日	Solutions for parenteral nutrition
CYANOCOBALAMIN +PYRIDOXINE +THIAMINE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 9 日	Vitamin B1 comb with vitamin B6 and/or vitamin B12
INPERSOL W/DEXTROSE	20[redacted]年 12 月 3 日	20[redacted]年 12 月 9 日	Solutions affecting the electrolyte balance
PRONASE	20[redacted]年 12 月 4 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Enzymes
SODIUM ALGINATE	20[redacted]年 12 月 6 日	20[redacted]年 12 月 26 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	20[redacted]年 12 月 6 日	20[redacted]年 1 月 24 日	Proton pump inhibitors
DEXTROMETHORPHAN	20[redacted]年 12 月 7 日	20[redacted]年 12 月 9 日	Opium alkaloids and derivatives
POVIDONE-IODINE	20[redacted]年 12 月 7 日	20[redacted]年 12 月 9 日	Antiseptics
FERROUS CITRATE	20[redacted]年 12 月 10 日	20[redacted]年 12 月 26 日	Iron bivalent, oral preparations
AMLODIPINE BESILATE	20[redacted]年 5 月 10 日	継続	Dihydropyridine derivatives
BIFONAZOLE	20[redacted]年 5 月 10 日	継続	Imidazole and triazole derivatives
BISOPROLOL FUMARATE	20[redacted]年 5 月 10 日	継続	Beta blocking agents, selective
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年 5 月 10 日	継続	Organic nitrates
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年 5 月 10 日	継続	Proton pump inhibitors
CLOPIDOGREL SULFATE	20[redacted]年 5 月 15 日	20[redacted]年 8 月 8 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CEFDINIR	20[redacted]年 5 月 19 日	20[redacted]年 5 月 19 日	Third-generation cephalosporins
DIAZEPAM	20[redacted]年 5 月 19 日	20[redacted]年 5 月 19 日	Benzodiazepine derivatives
GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年 5 月 19 日	20[redacted]年 5 月 19 日	Organic nitrates
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年 5 月 19 日	20[redacted]年 5 月 19 日	Heparin group
NICORANDIL	20[redacted]年 5 月 19 日	20[redacted]年 5 月 19 日	Other vasodilators used in

			cardiac diseases
POVIDONE-IODINE	20[redacted]年5月19日	20[redacted]年5月19日	Iodine products

経過・処置：

20[redacted]年1月26日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年12月2日	治験薬の最終投与日（投与312日目、総投与日数：312日間）。

マロリー・ワイス症候群

発現日： 20[redacted]年12月3日（投与313日目、投与終了1日目）
消失日： 20[redacted]年12月26日（投与336日目、投与終了24日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年12月3日、吐血のため当院に来院した。入院して、薬剤治療を開始した。症状回復後、20[redacted]年12月13日に退院した。
診断検査： 血液検査で、出血性貧血が認められた。入院日に、消化管内視鏡検査にて、食道胃接合部周辺の出血が認められた。しかし、翌日、消化管内視鏡検査で出血は認められなかった。
処置： 絶食、点滴及び自立ドレナージ。自立ドレナージとは、鼻腔チューブで胃内容物を吸引するドレナージである。
その他の所見： 被験者は、20[redacted]年1月5日からアスピリンを、また、20[redacted]年1月26日から治験薬を服用していた。いずれの薬剤も20[redacted]年12月3日以降、一時的に中断した。治験責任医師は、両薬剤とも、出血に影響を及ぼした可能性があると判断した。

梗塞後狭心症

発現日： 20[redacted]年4月24日（投与820日目、投与終了508日目）
消失日： 20[redacted]年5月19日（投与845日目、投与終了533日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted]年4月24日、被験者は胸痛を訴えた。20[redacted]年5月17～23日まで、同事象の治療のため、入院した。
診断検査： 20[redacted]年5月15日、同事象の診断の確認のため、マルチスライスCTを実施した。新たな冠動脈狭窄（左回旋枝［LCX］）が認められた。診断の結果は、梗塞後狭心症であった。
処置： 経皮的冠動脈インターベンション（薬剤溶出性ステント）及びSigmart（nicorandil）の静脈内注射。
その他の所見： 20[redacted]年5月19日、冠動脈造影検査にて、狭窄も認められた。

卵巣良性腫瘍

発現日： 20[redacted]年6月24日（投与881日目、投与終了569日目）
消失日： 20[redacted]年9月19日（投与968日目、投与終了656日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted]年6月24日～7月14日、性器出血が認められた。20[redacted]年8月26日、卵巣子宮摘出のため入院した。
診断検査： CT（20[redacted]年7月8日）、MRI（20[redacted]年7月23日）及び超音波検査（20[redacted]年7月25日）にて、卵巣腫瘤が認められた。生検の結果は良性であった。
処置： 20[redacted]年9月9日、卵巣子宮摘出実施。
その他の所見： 被験者に癌の既往歴はなかった。20[redacted]年9月19日、退院した。治験責任医師は、最初の症状として性器出血が認められたことを、被験者から聴取した。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1日2回投与
投与1日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算、投与終了1日目は治験薬の最終投与日翌日を1日目として起算

被験者番号： subject45*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：狭心症、胃腸出血			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　狭心症：回復 胃腸出血：回復	
性　別：　女	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、65 歳以上			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　尿管結石、慢性 B 型肝炎、緑内障、不眠症、第 7 脳神経麻痺			
その他の有害事象：　上気道の炎症、胃腸炎、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、腱石灰化、関節周囲炎、脂肪肝			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
AMLODIPINE BESILATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 7 日	Dihydropyridine derivatives
CANDESARTAN CILEXETIL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 7 日	Angiotensin II antagonists, plain
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 9 月 7 日	HMG CoA reductase inhibitors
LATANOPROST	試験開始 1 カ月超前から	継続	Prostaglandin analogues
ZOLPIDEM TARTRATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Benzodiazepine related drugs
PL GRAN.	20[redacted]年 1 月 20 日	20[redacted]年 1 月 21 日	Anilides
B SUBTILIS+LACTOB ACIDOPHILUS+STREPT FAECALIS	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted]年 2 月 14 日	Antidiarrheal microorganisms
CEFMETAZOLE SODIUM	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted]年 2 月 14 日	Second-generation cephalosporins
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted]年 2 月 14 日	Solutions affecting the electrolyte balance
KOLANTYL	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted]年 2 月 14 日	Antacids with antispasmodics
METOCLOPRAMIDE	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted]年 2 月 14 日	Propulsives
VITAMINS NOS	20[redacted]年 2 月 14 日	20[redacted]年 2 月 14 日	Multivitamins, plain
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年 5 月 13 日	20[redacted]年 5 月 13 日	Solutions affecting the electrolyte balance
METOPROLOL TARTRATE	20[redacted]年 5 月 13 日	20[redacted]年 5 月 13 日	Beta blocking agents, selective

＊新薬承認情報提供時に置換えた

GLYCERYL TRINITRATE	20[redacted]年 6 月 19 日	20[redacted]年 6 月 19 日	Organic nitrates
HEPARIN	20[redacted]年 6 月 19 日	20[redacted]年 6 月 19 日	Heparin group
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 6 月 19 日	20[redacted]年 6 月 19 日	Amides
NICORANDIL	20[redacted]年 6 月 19 日	20[redacted]年 6 月 19 日	Other vasodilators used in cardiac diseases
CEFALEXIN	20[redacted]年 6 月 19 日	20[redacted]年 6 月 20 日	First-generation cephalosporins
GLUCOSE+POTASSIUM+ NA CHLORIDE+ NA LACTATE	20[redacted]年 9 月 7 日	20[redacted]年 9 月 11 日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年 9 月 7 日	20[redacted]年 9 月 11 日	Solutions affecting the electrolyte balance
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年 9 月 7 日	20[redacted]年 9 月 11 日	Proton pump inhibitors
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 9 月 9 日	20[redacted]年 9 月 9 日	Amides
MIDAZOLAM	20[redacted]年 9 月 9 日	20[redacted]年 9 月 9 日	Benzodiazepine derivatives
PRONASE	20[redacted]年 9 月 9 日	20[redacted]年 9 月 9 日	Enzymes
SIMETICONE	20[redacted]年 9 月 9 日	20[redacted]年 9 月 9 日	Antacids with antiflatulents
SODIUM BICARBONATE	20[redacted]年 9 月 9 日	20[redacted]年 9 月 9 日	Antacids with sodium bicarbonate
LANSOPRAZOLE	20[redacted]年 9 月 27 日	20[redacted]年 9 月 28 日	Proton pump inhibitors
GLUCOSE+POTASSIUM+ NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted]年 9 月 27 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Solutions affecting the electrolyte balance
GLUCOSE+SODIUM CHLORIDE+SODIUM LACTATE	20[redacted]年 9 月 27 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Solutions affecting the electrolyte balance
SODIUM PICOSULFATE	20[redacted]年 9 月 29 日	20[redacted]年 9 月 29 日	Contact laxatives
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 9 月 30 日	20[redacted]年 9 月 30 日	Osmotically acting laxatives
MOSAPRIDE CITRATE	20[redacted]年 9 月 30 日	20[redacted]年 9 月 30 日	Propulsives
SIMETICONE	20[redacted]年 9 月 30 日	20[redacted]年 9 月 30 日	Antacids with antiflatulents
HEPARIN SODIUM	20[redacted]年 10 月 2 日	20[redacted]年 10 月 8 日	Heparin group
SACCHARATED IRON OXIDE	20[redacted]年 10 月 2 日	20[redacted]年 10 月 8 日	Iron, parenteral preparations
FERRIC SODIUM CITRATE	20[redacted]年 10 月 10 日	20[redacted]年 11 月 8 日	Iron trivalent, oral preparations
INFLUENZA VACCINE	20[redacted]年 11 月 8 日	20[redacted]年 11 月 8 日	Influenza vaccines

PNEUMOCOCCAL VACCINE	20[redacted]年 11 月 15 日	20[redacted]年 11 月 15 日	Pneumococcal vaccines
HEPARIN	20[redacted]年 12 月 4 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Heparin group
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted]年 12 月 4 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 12 月 4 日	20[redacted]年 12 月 4 日	Amides
CEFALEXIN	20[redacted]年 12 月 4 日	20[redacted]年 12 月 5 日	First-generation cephalosporins
AMLODIPINE BESILATE	20[redacted]年 12 月 6 日	継続	Dihydropyridine derivatives
CANDESARTAN CILEXETIL	20[redacted]年 12 月 6 日	継続	Angiotensin II antagonists, plain
ROSUVASTATIN CALCIUM	20[redacted]年 12 月 6 日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
BETAMETHASONE	20[redacted]年 7 月 11 日	20[redacted]年 7 月 11 日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 7 月 11 日	20[redacted]年 7 月 11 日	Amides
BETAMETHASONE	20[redacted]年 8 月 1 日	20[redacted]年 8 月 1 日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 8 月 1 日	20[redacted]年 8 月 1 日	Amides
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年 8 月 1 日	継続	Propionic acid derivatives
BETAMETHASONE	20[redacted]年 8 月 11 日	20[redacted]年 8 月 11 日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 8 月 11 日	20[redacted]年 8 月 11 日	Amides
BETAMETHASONE	20[redacted]年 8 月 19 日	20[redacted]年 8 月 19 日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 8 月 19 日	20[redacted]年 8 月 19 日	Amides
BETAMETHASONE	20[redacted]年 8 月 29 日	20[redacted]年 8 月 29 日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 8 月 29 日	20[redacted]年 8 月 29 日	Amides
BETAMETHASONE	20[redacted]年 9 月 5 日	20[redacted]年 9 月 5 日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 9 月 5 日	20[redacted]年 9 月 5 日	Amides
BETAMETHASONE	20[redacted]年 9 月 12 日	20[redacted]年 9 月 12 日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 9 月 12 日	20[redacted]年 9 月 12 日	Amides
BETAMETHASONE	20[redacted]年 9 月 19 日	20[redacted]年 9 月 19 日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 9 月 19 日	20[redacted]年 9 月 19 日	Amides
HYALURONATE SODIUM	20[redacted]年 9 月 26 日	20[redacted]年 9 月 26 日	Other drugs for dis of the musculo-skeletal system
HYALURONATE SODIUM	20[redacted]年 10 月 3 日	20[redacted]年 10 月 3 日	Other drugs for dis of the musculo-skeletal system

経過・処置：	
20[redacted]年 3 月 12 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 5 月 16 日	治験薬の中断日（投与 431 日目）。
20[redacted]年 5 月 17 日	治験薬の再開日（投与 432 日目）。投与量は 90 mg bid に増量。
20[redacted]年 9 月 7 日	治験薬の中断日（投与 545 日目）。
20[redacted]年 9 月 9 日	治験薬の再開日（投与 547 日目）。
20[redacted]年 9 月 27 日	治験薬の最終投与日（投与 565 日目、総投与日数：564 日間）。
狭心症	
発現日：	20[redacted]年 5 月 13 日（投与 428 日目）
消失日：	20[redacted]年 6 月 28 日（投与 474 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	症状は認められなかった。
診断検査：	20[redacted]年 5 月 13 日、心臓 CT を実施し、左前下行枝に高度な狭窄が認められた。
処置：	20[redacted]年 6 月 19 日、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）実施。左前下行枝に薬剤溶出性ステント Xience V を留置した。20[redacted]年 6 月 21 日、退院。
その他の所見：	閉塞は 90%から 0%になった。
胃腸出血	
発現日：	20[redacted]年 9 月 5 日（投与 543 日目）
消失日：	20[redacted]年 11 月 8 日（投与 607 日目、投与終了 42 日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	20[redacted]年 9 月 5～9 日、タール便が認められた。20[redacted]年 9 月 6 日、疲労及び背部痛が認められた。疲労及び背部痛は悪化し、来院した。20[redacted]年 9 月 7 日、Hb は 7.3 g/dL であった。
診断検査：	20[redacted]年 8 月 30 日、ベースライン時の Hb は 13.0 g/dL であった。20[redacted]年 9 月 7 日、Hb 7.3 g/dL。20[redacted]年 9 月 9 日、消化管内視鏡検査を実施。出血箇所は認められなかった。
処置：	入院後、20[redacted]年 9 月 7 日より、併用薬（Bayaspirin［aspirin］、チカグレロル／プラセボ、Clopidogrel［clopidogrel sulfate］／プラセボ、Blopress［candesartan cilexetil］、Crestor［rosuvastatin calcium］、Amlodin［amlodipine besilate］）を中止した。
その他の所見：	本出血事象は、治験薬及び Bayaspirin（aspirin）投与下で発現した。これらの薬剤は抗血小板薬であり、出血事象の原因である可能性がある。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject46*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**呼吸困難**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**呼吸困難**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 60 mg bid
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　関節痛、良性前立腺肥大症、頭痛、感覚鈍麻、顎痛			
その他の有害事象：　なし			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
ETHYL ICOSAPENTATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
LANSOPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA CHLORIDE+NA LACTATE	20[redacted] 年 4 月 12 日	20[redacted] 年 4 月 12 日	Solutions affecting the electrolyte balance
HEPARIN SODIUM	20[redacted] 年 4 月 12 日	20[redacted]年 4 月 12 日	Heparin group
IOHEXOL	20[redacted] 年 4 月 12 日	20[redacted] 年 4 月 12 日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
ISOSORBIDE DINITRATE	20[redacted] 年 4 月 12 日	20[redacted] 年 4 月 12 日	Organic nitrates
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 4 月 12 日	20[redacted] 年 4 月 12 日	Amides
POVIDONE-IODINE	20[redacted] 年 4 月 12 日	20[redacted]年 4 月 12 日	Iodine products
SODIUM CHLORIDE	20[redacted] 年 4 月 12 日	20[redacted] 年 4 月 12 日	Electrolyte solutions
HYALURONATE SODIUM	20[redacted] 年 4 月 24 日	継続	Other drugs for dis of the musculo-skeletal system
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 4 月 24 日	継続	Propionic acid derivatives
VILDAGLIPTIN	20[redacted]年 5 月 2 日	継続	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors

＊新薬承認情報提供時に置換えた

経過・処置：	
20[redacted] 年 1 月 10 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 4 月 12 日	治験薬の最終投与日（投与 93 日目、総投与日数：93 日間）。
呼吸困難	
発現日：	20[redacted] 年 1 月 23 日（投与 14 日目）
消失日：	20[redacted] 年 5 月 2 日（投与 113 日目、投与終了 20 日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	20[redacted] 年 1 月 23 日、呼吸困難が認められた。CT にて、肺野に異常なし。しかし、被験者は、安静兼労作時呼吸困難を感じていた。20[redacted] 年 4 月 11 日、冠血管造影検査のため、入院した。
診断検査：	被験者は呼吸困難を主張。呼吸機能検査、胸部 CT、冠動脈造影（CAG）にて問題なし。
処置：	無処置
その他の所見：	肺炎または肺疾患の既往なし。被験者は、20 年以上前に禁煙している。因果関係を否定する合理性なし。

事象名：MedDRA/J ver.17.0、bid：1 日 2 回投与
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号： subject47*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：特発性血腫			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　男	**年　齢**：　8[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、激しい運動時の狭心症			
現病歴：　慢性腎不全			
その他の有害事象：　関節痛、鼻出血、変形性関節症、貨幣状湿疹、挫傷			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 23 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted] 年 11 月 8 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
INSULIN ASPART	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 11 月 7 日	Insulins/analogues for inj, int/long-act+fast-actin
INSULIN DETEMIR	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 11 月 12 日	Insulins and analogues for injection, long-acting
FENOFIBRATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 6 月 6 日	Fibrates
CHARCOAL, ACTIVATED	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 17 日	Charcoal preparations

＊新薬承認情報提供時に置換えた

CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Alpha and beta blocking agents
OLMESARTAN MEDOXOMIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Angiotensin II antagonists, plain
RABEPRAZOLE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT	20[redacted] 年 3 月 16 日	20[redacted] 年 3 月 21 日	Other cardiac preparations
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 3 月 16 日	20[redacted] 年 3 月 21 日	Third-generation cephalosporins
MECOBALAMIN	20[redacted] 年 3 月 16 日	20[redacted] 年 3 月 21 日	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
PANCREATIN +PRONASE	20[redacted] 年 3 月 16 日	20[redacted] 年 3 月 21 日	Enzyme preparations
PARACETAMOL	20[redacted] 年 3 月 16 日	20[redacted]年 3 月 21 日	Anilides
TEPRENONE	20[redacted]年 3 月 16 日	20[redacted]年 3 月 21 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 5 月 18 日	20[redacted] 年 6 月 18 日	Propionic acid derivatives
HYALURONATE SODIUM	20[redacted] 年 10 月 2 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Other drugs for dis of the musculo-skeletal system
HYALURONATE SODIUM	20[redacted] 年 10 月 13 日	20[redacted] 年 10 月 13 日	Other drugs for dis of the musculo-skeletal system
FLURBIPROFEN	20[redacted] 年 10 月 13 日	20[redacted] 年 11 月 16 日	Propionic acid derivatives
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted] 年 10 月 13 日	20[redacted]年 11 月 16 日	Propionic acid derivatives
HEPARIN	20[redacted] 年 10 月 23 日	20[redacted] 年 10 月 23 日	Heparin group
IOHEXOL	20[redacted] 年 10 月 23 日	20[redacted] 年 10 月 23 日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
LIDOCAINE	20[redacted] 年 10 月 23 日	20[redacted] 年 10 月 23 日	Amides
ALOGLIPTIN	20[redacted] 年 10 月 24 日	20[redacted]年 12 月 6 日	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
KETOPROFEN	20[redacted]年 10 月 25 日	20[redacted] 年 10 月 30 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
DEXAMETHASONE	20[redacted] 年 10 月 26 日	20[redacted]年 10 月 26 日	Glucocorticoids
GLIMEPIRIDE	20[redacted] 年 10 月 28 日	継続	Sulfonamides, urea derivatives
PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 31 日	継続	Thiazolidinediones
DIFLUPREDNATE	20[redacted]年 3 月 22 日	継続	Corticosteroids, potent (group III)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	20[redacted] 年 3 月 22 日	継続	Corticosteroids, moderately potent (group II)

MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	20[redacted]年3月22日	継続	Heparins or heparinoids for topical use
FLUDROXYCORTIDE	20[redacted]年4月5日	20[redacted]年6月30日	Corticosteroids, potent (group III)
PARAFFIN SOFT	20[redacted]年4月5日	継続	Other emollients and protectives
DRUG USED IN DIABETES	20[redacted]年12月7日	継続	DRUGS USED IN DIABETES
ROSUVASTATIN CALCIUM	20[redacted]年6月7日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
IOMEPROL	20[redacted]年9月26日	20[redacted]年9月26日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年9月26日	20[redacted]年9月26日	Electrolyte solutions

経過・処置：

20[redacted]年10月21日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年10月19日	治験薬の中断日（投与365日目）。
20[redacted]年11月10日	治験薬の再開日（投与387日目）。
20[redacted]年9月26日	治験薬の最終投与日（投与1072日目、総投与日数：1051日間）。

特発性血腫

発現日： 20[redacted]年3月14日（投与146日目）
消失日： 20[redacted]年11月7日（投与384日目）
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted]年3月5日、右膝の疼痛及び腫脹を気にかけていた。20[redacted]年3月15日、回復。（20[redacted]年3月14、15、16日、被験者は膝関節の吸引を行った。）しかし、膝関節痛及び腫脹が20[redacted]年10月2日に再発した。
診断検査： 整形外科を受診。右膝に血腫が認められた。20[redacted]年10月9日、MRI実施。（アスピリン及び治験薬の作用機序から、）血腫はこれらの薬剤により引き起こされたことが疑われた。
処置： 20[redacted]年10月19日から、経口治験薬を一時的に中断した。また、20[redacted]年10月24日から、Bayaspirin（aspirin）を一時的に中断した。20[redacted]年10月2日及び24日に、被験者は膝関節の血腫の吸引を行った。
その他の所見： 医師は、Bayaspirin（aspirin）の中止が可能かどうか決定するため、冠動脈造影（CAG）を実施した。その結果、顕著な狭窄は認められなかった。したがって、20[redacted]年10月24日から、Bayaspirin（aspirin）を一時的に中断した。

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与1日目は治験薬の投与開始日を1日目として起算、投与終了1日目は治験薬の最終投与日翌日を1日目として起算

被験者番号：subject48*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：脳出血			
投与中止に至った有害事象（基本語）：脳出血			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、末梢動脈疾患			
現病歴：　なし			
その他の有害事象：　なし			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 3 月 6 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
NICORANDIL	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other vasodilators used in cardiac diseases
RABEPRAZOLE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Proton pump inhibitors
REBAMIPIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other drugs for peptic ulcer and GORD
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 3 月 6 日	20[redacted]年 3 月 6 日	Other systemic hemostatics
NICARDIPINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 3 月 6 日	20[redacted]年 3 月 6 日	Dihydropyridine derivatives
TRANEXAMIC ACID	20[redacted]年 3 月 6 日	20[redacted]年 3 月 6 日	Amino acids
OMEPRAZOLE	20[redacted]年 3 月 6 日	継続	Proton pump inhibitors

経過・処置：

20[redacted]年 12 月 10 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 3 月 6 日	治験薬の最終投与日（投与 452 日目、総投与日数：452 日間）。

脳出血

発現日：　20[redacted]年 3 月 6 日（投与 452 日目）
消失日：　20[redacted]年 5 月 12 日（投与 519 日目、投与終了 67 日目）
治験薬との因果関係：　関連性あり
経過：　20[redacted]年 3 月 6 日、左半身の脱力のため、救急搬送された。20[redacted]年 3 月 8 日、一般病棟に移動。20[redacted]年 3 月 24 日、退院。
診断検査：　20[redacted]年 3 月 6 日、CT 及び MRI（右視床出血）。引き金となる事象なし。
処置：　保存的治療。脳出血の既往なし。#19 のコメントの続き：アスピリンの一時中断を確認した。
その他の所見：　薬理作用の観点から、出血と治験薬との因果関係は否定できない。本事象の原因は外傷ではない。

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

＊新薬承認情報提供時に置換えた

被験者番号：subject49*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：急性膵炎			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患、慢性非末期腎機能障害			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症、うっ血性心不全			
現病歴：　関節炎、背部痛、胃食道逆流性疾患、高尿酸血症、変形性関節症、慢性腎不全			
その他の有害事象：　皮膚炎、そう痒症、カンジダ感染、慢性腎不全、高カリウム血症、便秘、腹痛、側腹部痛、非定型マイコバクテリア感染、咬傷感染			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 6 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
アスピリン	20[redacted]年 10 月 24 日	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ALLOPURINOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 6 日	Preparations inhibiting uric acid production
FUROSEMIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 10 月 6 日	Sulfonamides, plain
PRAVASTATIN SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 6 日	HMG CoA reductase inhibitors
RABEPRAZOLE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 6 日	Proton pump inhibitors
SPIRONOLACTONE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted]年 10 月 6 日	Aldosterone antagonists
TRICHLORMETHIAZIDE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 6 日	Thiazides, plain
VALSARTAN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 6 日	Angiotensin II antagonists, plain
KETOPROFEN	試験開始 1 カ月超前から	継続	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
DICLOFENAC	20[redacted] 年 8 月 10 日	20[redacted] 年 10 月 10 日	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
DIPHENHYDRAMINE +HYDROCORTISONE +NEOMYCIN	20[redacted] 年 8 月 10 日	20[redacted] 年 12 月 21 日	Corticosteroids, weak, comb with antibiotics
DIPHENHYDRAMINE +HYDROCORTISONE +NEOMYCIN	20[redacted] 年 10 月 26 日	20[redacted] 年 10 月 9 日	Corticosteroids, weak, comb with antibiotics
CETRAXATE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 7 日	20[redacted] 年 10 月 7 日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
METOCLOPRAMIDE	20[redacted] 年 10 月 7 日	20[redacted] 年 10 月 7 日	Propulsives

＊新薬承認情報提供時に置換えた

POTACOL-R	20[redacted]年 10 月 7 日	20[redacted]年 10 月 7 日	Solutions affecting the electrolyte balance
INSULIN HUMAN	20[redacted]年 10 月 7 日	20[redacted]年 10 月 8 日	Insulins and analogues for injection, fast-acting
GLUCOSE	20[redacted]年 10 月 7 日	20[redacted]年 10 月 9 日	Solutions for parenteral nutrition
ULINASTATIN	20[redacted]年 10 月 7 日	20[redacted]年 10 月 18 日	Various alimentary tract and metabolism products
OMEPRAZOLE	20[redacted]年 10 月 7 日	20[redacted]年 10 月 21 日	Proton pump inhibitors
CITICOLINE	20[redacted]年 10 月 7 日	20[redacted]年 10 月 24 日	Other psychostimulants and nootropics
GABEXATE MESILATE	20[redacted]年 10 月 7 日	20[redacted]年 10 月 25 日	Proteinase inhibitors
MEROPENEM	20[redacted]年 10 月 7 日	20[redacted]年 10 月 25 日	Carbapenems
DEXPANTHENOL	20[redacted]年 10 月 9 日	20[redacted]年 10 月 11 日	Other plain vitamin preparations
KETOCONAZOLE	20[redacted]年 10 月 10 日	継続	Imidazole and triazole derivatives
FUROSEMIDE	20[redacted]年 10 月 11 日	20[redacted]年 10 月 13 日	Sulfonamides, plain
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	20[redacted]年 10 月 11 日	継続	Various alimentary tract and metabolism products
CROTAMITON	20[redacted]年 10 月 11 日	継続	Other antipruritics
EPINASTINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 10 月 11 日	継続	Other antihistamines for systemic use
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	20[redacted]年 10 月 11 日	継続	Heparins or heparinoids for topical use
PANCRELIPASE	20[redacted]年 10 月 15 日	継続	Enzyme preparations
MINERALS NOS+VITAMINS NOS	20[redacted]年 10 月 16 日	20[redacted]年 10 月 19 日	Vitamins with minerals
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 10 月 17 日	継続	Other antihistamines for systemic Use
FUROSEMIDE	20[redacted]年 10 月 24 日	継続	Sulfonamides, plain
TRICHLORMETHIAZIDE	20[redacted]年 10 月 24 日	継続	Thiazides, plain
CAMOSTAT MESILATE	20[redacted]年 10 月 25 日	20[redacted]年 3 月 10 日	Proteinase inhibitors
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	20[redacted]年 10 月 28 日	20[redacted]年 11 月 4 日	Drugs for treat of hyperkalemia/hyperphosphatemia
BETAMETHASONE	20[redacted]年 10 月 31 日	継続	Glucocorticoids
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	20[redacted]年 10 月 31 日	継続	Corticosteroids, potent (group III)

PRAVASTATIN SODIUM	20[redacted]年 11 月 1 日	20[redacted]年 12 月 4 日	HMG CoA reductase inhibitors
ALLOPURINOL	20[redacted]年 11 月 1 日	継続	Preparations inhibiting uric acid production
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted]年 11 月 1 日	継続	Proton pump inhibitors
BISACODYL	20[redacted]年 11 月 5 日	20[redacted]年 11 月 5 日	Enemas
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	20[redacted]年 11 月 25 日	20[redacted]年 11 月 29 日	Drugs for treat of hyperkalemia/hyperphosphatemia
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	20[redacted]年 11 月 25 日	20[redacted]年 11 月 30 日	Belladonna alkaloids, semisynth, quatern ammon comps
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 12 月 7 日	Fluoroquinolones
PREDNISOLONE	20[redacted]年 11 月 28 日	20[redacted]年 4 月 9 日	Glucocorticoids
VALSARTAN	20[redacted]年 12 月 4 日	継続	Angiotensin II antagonists, plain
GLUCAGON	20[redacted]年 1 月 16 日	20[redacted]年 1 月 16 日	Glycogenolytic hormones
K CL+NA BICARBONATE+NA CHLORIDE+NA SULFATE	20[redacted]年 1 月 16 日	20[redacted]年 1 月 16 日	Osmotically acting laxatives
MIDAZOLAM	20[redacted]年 1 月 16 日	20[redacted]年 1 月 16 日	Benzodiazepine derivatives
KETOPROFEN	20[redacted]年 2 月 5 日	継続	Antiinflam preps, non-steroids for topical use
ACETIC ACID	20[redacted]年 4 月 10 日	20[redacted]年 7 月 1 日	Organic acids
BEPOTASTINE BESILATE	20[redacted]年 4 月 10 日	20[redacted]年 7 月 1 日	Other antihistamines for systemic use
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	20[redacted]年 4 月 10 日	20[redacted]年 7 月 1 日	Corticosteroids, potent (group III)
PETROLATUM	20[redacted]年 4 月 10 日	20[redacted]年 7 月 1 日	Soft paraffin and fat products
WATER FOR INJECTION	20[redacted]年 4 月 10 日	20[redacted]年 7 月 1 日	Solvents/diluting agents incl irrigating solutions
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	20[redacted]年 4 月 10 日	継続	Drugs for treat of hyperkalemia/hyperphosphatemia
LIDOCAINE	20[redacted]年 10 月 2 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Amides
IOPAMIDOL	20[redacted]年 10 月 9 日	20[redacted]年 10 月 9 日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media

経過・処置：	
20[redacted] 年 6 月 22 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 10 月 7 日	治験薬の中断日（投与 473 日目）。
20[redacted] 年 11 月 10 日	治験薬の再開日（投与 507 日目）。
20[redacted] 年 9 月 17 日	治験薬の最終投与日（投与 818 日目、総投与日数：785 日間）。
急性膵炎	
発現日：	20[redacted] 年 10 月 6 日（投与 472 日目）
消失日：	20[redacted] 年 12 月 12 日（投与 539 日目）
治験薬との因果関係：	関連性あり
経過：	20[redacted] 年 10 月 6 日、上腹部痛及び吐き気があった。20[redacted] 年 10 月 7 日、近隣の診療所を訪れ、膵腫大及びアミラーゼ（AMY）の高値を指摘され、当院を紹介された。
診断検査：	20[redacted] 年 10 月 8 日、AMY 1407 IU/L、WBC 9010/microL、CRP 9.71 mg/dL、K 5.3 mEq/L。腹部 CT。膵臓周囲の液体の増加が認められた。20[redacted] 年 10 月 9 日、AMY 423 IU/L、WBC 156/microL。
処置：	絶食、薬剤治療#19。被験者には日常的な飲酒習慣があったため、急性膵炎を引き起こす可能性はあった。しかし、被験者は、直前まで治験薬を服用していた。
その他の所見：	入院となったため、本事象を重篤な有害事象と判定した。膵炎の既往歴なし。確かではないが、治験薬との因果関係は否定できないと考えられる。

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject50*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：遠隔転移を伴う膵癌			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種（民族）**：　アジア人　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、65 歳以上、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、早期の冠動脈性心疾患の家族歴、無症候性狭心症、白内障、帯状疱疹、鼡径ヘルニア、胸膜炎、ヘルペス後神経痛			
現病歴：　関節痛、白内障			
その他の有害事象：　弾発指×3 事象、鼻咽頭炎、齲歯、精索痛、中耳炎、胆汁うっ滞性黄疸、大腸ポリープ、大腸炎、発疹			

前治療及び併用療法	**投与開始日**	**投与終了日**	**分類**
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
FAMOTIDINE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 11 月 14 日	H2-receptor antagonists
DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Benzothiazepine derivatives
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors

＊新薬承認情報提供時に置換えた

FLOMOXEF SODIUM	20[redacted]年2月23日	20[redacted]年2月23日	Third-generation cephalosporins
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月23日	20[redacted]年2月23日	Local anesthetics
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	20[redacted]年2月23日	20[redacted]年2月27日	Third-generation cephalosporins
PANCREATIN+PRONASE	20[redacted]年2月23日	20[redacted]年2月27日	Enzyme preparations
REBAMIPIDE	20[redacted]年2月23日	20[redacted]年2月27日	Other drugs for peptic ulcer and GORD
BETAMETHASONE	20[redacted]年2月23日	20[redacted]年10月30日	Corticosteroids, plain
LEVOFLOXACIN	20[redacted]年2月23日	20[redacted]年10月30日	Fluoroquinolones
DICLOFENAC SODIUM	20[redacted]年3月23日	継続	Antiinflammatory agents, non-steroids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月12日	20[redacted]年7月12日	Amides
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	20[redacted]年7月12日	20[redacted]年7月12日	Glucocorticoids
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年7月26日	20[redacted]年7月26日	Amides
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	20[redacted]年7月26日	20[redacted]年7月26日	Glucocorticoids
COUGH AND COLD PREPARATIONS	20[redacted]年11月13日	20[redacted]年11月14日	COUGH AND COLD PREPARATIONS
PL GRAN.	20[redacted]年11月15日	20[redacted]年11月17日	Anilides
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	20[redacted]年5月15日	20[redacted]年5月15日	Glucocorticoids
CEFACLOR	20[redacted]年7月22日	20[redacted]年7月26日	Second-generation cephalosporins
LOXOPROFEN SODIUM	20[redacted]年7月22日	20[redacted]年7月26日	Propionic acid derivatives
FAMOTIDINE	20[redacted]年11月15日	継続	H2-receptor antagonists
INFLUENZA VACCINE	20[redacted]年12月11日	20[redacted]年12月11日	Influenza vaccines
CEPHARANTHINE	20[redacted]年12月12日	20[redacted]年12月19日	Folic acid and derivatives
POVIDONE-IODINE	20[redacted]年5月26日	20[redacted]年5月26日	Iodine products
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	20[redacted]年5月26日	20[redacted]年5月26日	Glucocorticoids
IOPAMIDOL	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月19日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
CEFOPERAZONE +SULBACTAM	20[redacted]年9月19日	20[redacted]年9月23日	Combinations of antibacterials
MIDAZOLAM	20[redacted]年9月22日	20[redacted]年9月22日	Benzodiazepine derivatives
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年9月22日	20[redacted]年9月22日	Phenylpiperidine derivatives
NAFAMOSTAT MESILATE	20[redacted]年9月22日	20[redacted]年9月23日	Proteinase inhibitors

BARIUM SULFATE	20[redacted] 年 9 月 30 日	20[redacted] 年 9 月 30 日	Barium sulfate containing X-ray contrast media
DIAZEPAM	20[redacted] 年 9 月 30 日	20[redacted] 年 9 月 30 日	Benzodiazepine derivatives
INDIGO CARMINE	20[redacted] 年 9 月 30 日	20[redacted] 年 9 月 30 日	Tests for renal function and ureteral injuries
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 9 月 30 日	20[redacted] 年 9 月 30 日	Amides
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 9 月 30 日	20[redacted]年 9 月 30 日	Amides
PRONASE	20[redacted] 年 9 月 30 日	20[redacted] 年 9 月 30 日	Enzymes
BARIUM SULFATE	20[redacted] 年 10 月 2 日	20[redacted] 年 10 月 2 日	Barium sulfate containing X-ray contrast media
DIAZEPAM	20[redacted] 年 10 月 2 日	20[redacted]年 10 月 2 日	Benzodiazepine derivatives
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted] 年 10 月 2 日	20[redacted] 年 10 月 2 日	Amides
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	20[redacted]年 10 月 6 日	20[redacted] 年 10 月 6 日	Other systemic hemostatics
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 10 月 6 日	20[redacted]年 10 月 6 日	Amides
POVIDONE-IODINE	20[redacted] 年 10 月 6 日	20[redacted] 年 10 月 6 日	Iodine products
BETAMETHASONE VALERATE	20[redacted] 年 10 月 7 日	20[redacted] 年 10 月 9 日	Corticosteroids, potent (group III)
GIMERACIL+OTERACIL POTASSIUM+TEGAFUR	20[redacted] 年 10 月 9 日	継続	Pyrimidine analogues

経過・処置：

20[redacted] 年 11 月 24 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 9 月 19 日	治験薬の最終投与日（投与 1031 日目、総投与日数：1031 日間）。

遠隔転移を伴う膵癌

発現日： 20[redacted] 年 9 月 15 日（投与 1027 日目）

消失日：

治験薬との因果関係： 関連性あり

経過： 20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者は治験終了時検査のため来院した。被験者は、4 日間、体調が悪いと述べた。被験者は、消化器内科を受診し、膵癌であることが判明した。

診断検査： CT、内視鏡的逆行性胆管膵管造影にて、膵癌が認められた。被験者に膵癌の既往歴はなかった。

処置： 癌化学療法。治験薬とともに、可能性のある原因は、年齢及び喫煙のみである。また、本事象は治験薬投与開始後に認められた。したがって、治験薬との因果関係はあると判断された。

その他の所見： 肝臓への転移。喫煙習慣あり。飲酒習慣なし。本治験参加の少し前に CT 検査を実施した。その結果、癌が疑われる所見は認められなかった。

事象名：MedDRA/J ver.17.0

投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject51*（**試験** D5132C00001）

重篤な有害事象（基本語）：**間質性肺疾患、結核**			
投与中止に至った有害事象（基本語）：**間質性肺疾患**			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　間質性肺疾患：未回復 結核：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高コレステロール血症、無症候性狭心症			
現病歴：　高脂血症、間質性肺疾患、発疹			
その他の有害事象：　鼻出血、食欲減退、胃食道逆流性疾患、鼻咽頭炎、便秘、背部痛			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
ATORVASTATIN	試験開始 1 カ月超前から	継続	HMG CoA reductase inhibitors
ENALAPRIL MALEATE	試験開始 1 カ月超前から	継続	ACE inhibitors, plain
METFORMIN HYDROCHLORIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Biguanides
MITIGLINIDE	試験開始 1 カ月超前から	継続	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins
HEPARINOID	20[redacted]年 12 月 13 日	20[redacted]年 12 月 26 日	Heparins or heparinoids for topical use
PREDNISOLONE VALEROACETATE	20[redacted]年 12 月 13 日	20[redacted]年 12 月 26 日	Corticosteroids, weak (group I)
DIFLUCORTOLONE VALERATE	20[redacted]年 12 月 13 日	20[redacted]年 1 月 23 日	Corticosteroids, potent (group III)
TACROLIMUS	20[redacted]年 12 月 13 日	20[redacted]年 1 月 23 日	Agents for dermatitis, excluding corticosteroids
DIFLUCORTOLONE VALERATE	20[redacted]年 12 月 13 日	20[redacted]年 2 月 20 日	Corticosteroids, potent (group III)
LORATADINE	20[redacted]年 12 月 13 日	20[redacted]年 2 月 20 日	Other antihistamines for systemic use
BETAMETHASONE+GENTAMICIN	20[redacted]年 2 月 21 日	20[redacted]年 3 月 20 日	Corticosteroids, potent, comb with antibiotics
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	20[redacted]年 3 月 21 日	20[redacted]年 4 月 16 日	Corticosteroids, potent (group III)
HEPARINOID	20[redacted]年 4 月 16 日	20[redacted]年 5 月 30 日	Heparins or heparinoids for topical use
PREDNISOLONE VALEROACETATE	20[redacted]年 4 月 16 日	20[redacted]年 5 月 30 日	Corticosteroids, weak (group I)

＊新薬承認情報提供時に置換えた

DIFLUCORTOLONE VALERATE	20[redacted] 年 4 月 16 日	20[redacted] 年 7 月 16 日	Corticosteroids, potent (group III)
POVIDONE-IODINE	20[redacted] 年 5 月 30 日	20[redacted] 年 6 月 14 日	Antiseptics
ALENDRONIC ACID	20[redacted]年 6 月 3 日	継続	Bisphosphonates
FAMOTIDINE	20[redacted] 年 6 月 3 日	継続	H2-receptor antagonists
PREDNISOLONE	20[redacted] 年 6 月 3 日	継続	Glucocorticoids
SULFAMETHOXAZOLE+ TRIMETHOPRIM	20[redacted] 年 6 月 3 日	継続	Comb of sulfonamides /trimethoprim incl derivatives
CODEINE PHOSPHATE	20[redacted] 年 6 月 6 日	20[redacted] 年 8 月 6 日	Opium alkaloids and derivatives
MAGNESIUM OXIDE	20[redacted] 年 6 月 6 日	20[redacted] 年 8 月 6 日	Osmotically acting laxatives
SENNOSIDE A+B	20[redacted] 年 6 月 9 日	20[redacted]年 6 月 25 日	Contact laxatives
METHYL SALICYLATE	20[redacted] 年 6 月 14 日	20[redacted] 年 7 月 16 日	Salicylic acid preparations
SODIUM GUALENATE	20[redacted] 年 6 月 15 日	20[redacted] 年 8 月 6 日	Other antiinflam/antirheumatic agents, non-steroids
PYRAZINAMIDE	20[redacted] 年 6 月 18 日	20[redacted] 年 8 月 6 日	Other drugs for treatment of tuberculosis
ISONIAZID	20[redacted]年 6 月 18 日	20[redacted] 年 12 月 17 日	Hydrazides
PYRIDOXAL PHOSPHATE	20[redacted] 年 6 月 18 日	20[redacted] 年 12 月 17 日	Other plain vitamin preparations
RIFAMPICIN	20[redacted] 年 6 月 18 日	20[redacted]年 12 月 17 日	Antibiotics
ETHAMBUTOL	20[redacted] 年 6 月 19 日	20[redacted] 年 8 月 6 日	Other drugs for treatment of tuberculosis

経過・処置：

20[redacted] 年 10 月 9 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted] 年 5 月 30 日	治験薬の最終投与日（投与 234 日目、総投与日数：234 日間）。

間質性肺疾患

発現日： 20[redacted] 年 12 月 12 日（投与 65 日目）
消失日：
治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 12 月 12 日、息切れが認められた。20[redacted] 年 5 月 30 日、咳嗽及び息切れが悪化。治療開始後、これらの事象は徐々に回復した。したがって、被験者は 20[redacted] 年 7 月 16 日に退院した。
診断検査： 20[redacted] 年 5 月 30 日、胸部 CT にて間質性肺炎の悪化、肺機能検査にて肺活量（VC）（肺気量に占める割合）の減少が認められた。
処置： ステロイド投与。
その他の所見：

結核	
発現日：	20[redacted] 年 12 月 12 日（投与 65 日目）
消失日：	20[redacted] 年 12 月 17 日（投与 435 日目、投与終了 201 日目）
治験薬との因果関係：	関連性なし
経過：	20[redacted] 年 12 月 12 日、息切れが認められた。20[redacted] 年 5 月 30 日、咳嗽及び息切れが悪化した。
診断検査：	20[redacted] 年 5 月 30 日、喀痰培養にて、抗酸菌が認められた。20[redacted] 年 6 月 18 日、特定のための迅速検査にて、結核菌群抗原陽性であった。
処置：	イソニアジド、リファンピシン、及びピラジナミドの投与。
その他の所見：	本事象の最終診断は結核である。

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

被験者番号：subject52*（**試験 D5132C00001**）

重篤な有害事象（基本語）：胆管結石（1 事象目）、胆管結石（2 事象目）			
投与中止に至った有害事象（基本語）：なし			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　胆管結石（1 事象目）：回復 胆管結石（2 事象目）：回復	
性　別：　男	**年　齢**：　5[redacted] 歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　プラセボ
アテローム血栓症の危険因子：　ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）、2 型糖尿病、多枝冠動脈疾患			
既往歴：　治療を要する高血圧、治療を要する高コレステロール血症			
現病歴：　背部痛			
その他の有害事象：　胃腸炎×2 事象、胃炎、鼻咽頭炎			

前治療及び併用療法	投与開始日	投与終了日	分類
アスピリン	試験開始 1 カ月超前から	継続	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
CARVEDILOL	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 15 日	Alpha and beta blocking agents
CLOPIDOGREL SULFATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 15 日	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
VALSARTAN	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 10 月 29 日	Angiotensin II antagonists, plain
RABEPRAZOLE SODIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 17 日	Proton pump inhibitors
ROSUVASTATIN CALCIUM	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 17 日	HMG CoA reductase inhibitors
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	試験開始 1 カ月超前から	20[redacted] 年 1 月 17 日	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
CARVEDILOL	20[redacted] 年 1 月 16 日	20[redacted] 年 3 月 12 日	Alpha and beta blocking agents
CARVEDILOL	20[redacted] 年 3 月 13 日	継続	Alpha and beta blocking agents

＊新薬承認情報提供時に置換えた

DOMPERIDONE	20[redacted]年5月3日	20[redacted]年5月5日	Propulsives
LIDOCAINE	20[redacted]年5月8日	20[redacted]年5月8日	Amides
MENTHOL	20[redacted]年5月8日	20[redacted]年5月8日	OTHER COLD PREPARATIONS
SIMETICONE	20[redacted]年5月8日	20[redacted]年5月8日	Antacids with antiflatulents
CEFDITOREN PIVOXIL	20[redacted]年7月30日	20[redacted]年8月13日	Third-generation cephalosporins
L ACIDOPHILUS +L BIFIDUS, LYO +STREPT FAECALIS	20[redacted]年7月30日	20[redacted]年8月13日	Antidiarrheal microorganisms
PARACETAMOL	20[redacted]年7月30日	20[redacted]年8月13日	Anilides
PHENYLEPHRINE +TROPIC AMIDE	20[redacted]年10月30日	20[redacted]年10月30日	Sympathomimetics excl. antiglaucoma preparations
AZILSARTAN	20[redacted]年10月30日	20[redacted]年6月8日	Angiotensin II antagonists, plain
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA ACETATE+NA CHLORIDE	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月18日	Solutions affecting the electrolyte balance
IOPAMIDOL	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月18日	Watersol, nephrotropic, low osmol X-ray contr media
AMINOACETIC ACID+CYSTEINE+ GLYCYRRHIZIC ACID	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月20日	Liver therapy
HEPARIN	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月20日	Heparin group
INSULIN HUMAN	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月20日	Insulins and analogues for injection, fast-acting
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月20日	Electrolyte solutions
SULBACTAM SODIUM	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月20日	Beta-lactamase inhibitors
AMINO ACIDS+ ELECTROLYTES +GLUCOSE +VITAMINS NOS	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月23日	Electrolyte solutions
THIAMINE DISULFIDE	20[redacted]年1月18日	20[redacted]年1月23日	Vitamin B1, plain
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	20[redacted]年1月20日	20[redacted]年1月20日	Belladonna alkaloids, semisynth, quatern ammon comps
PARACETAMOL	20[redacted]年1月20日	20[redacted]年1月20日	Anilides
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	20[redacted]年1月20日	20[redacted]年1月20日	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
DIAZEPAM	20[redacted]年1月21日	20[redacted]年1月21日	Benzodiazepine derivatives
ELECTROLYTES NOS+GLUCOSE	20[redacted]年1月21日	20[redacted]年1月21日	Solutions affecting the electrolyte balance

PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年1月21日	20[redacted]年1月21日	Phenylpiperidine derivatives
DIAZEPAM	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月22日	Benzodiazepine derivatives
MANGANESE CHLORIDE TETRAHYDRATE	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月22日	Other magnetic resonance imaging contrast media
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年1月22日	20[redacted]年1月22日	Phenylpiperidine derivatives
ELECTROLYTES NOS+GLUCOSE	20[redacted]年1月23日	20[redacted]年1月23日	Solutions affecting the electrolyte balance
MIDAZOLAM	20[redacted]年1月23日	20[redacted]年1月23日	Benzodiazepine derivatives
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年1月23日	20[redacted]年1月23日	Phenylpiperidine derivatives
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	20[redacted]年1月24日	20[redacted]年6月5日	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
RABEPRAZOLE SODIUM	20[redacted]年1月24日	継続	Proton pump inhibitors
ROSUVASTATIN CALCIUM	20[redacted]年1月24日	継続	HMG CoA reductase inhibitors
FAMOTIDINE	20[redacted]年3月4日	20[redacted]年3月4日	H2-receptor antagonists
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年3月4日	20[redacted]年3月4日	Electrolyte solutions
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	20[redacted]年3月4日	20[redacted]年3月5日	Belladonna alkaloids, semisynth, quatern ammon comps
DICLOFENAC SODIUM	20[redacted]年5月30日	20[redacted]年6月8日	Acetic acid derivatives and related substances
MANGANESE CHLORIDE TETRAHYDRATE	20[redacted]年6月3日	20[redacted]年6月3日	Other magnetic resonance imaging contrast media
ELECTROLYTES NOS+GLUCOSE	20[redacted]年6月6日	20[redacted]年6月6日	Solutions affecting the electrolyte balance
MIDAZOLAM	20[redacted]年6月6日	20[redacted]年6月6日	Benzodiazepine derivatives
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年6月6日	20[redacted]年6月6日	Phenylpiperidine derivatives
FLURBIPROFEN AXETIL	20[redacted]年6月8日	20[redacted]年6月8日	Propionic acid derivatives
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	20[redacted]年6月8日	20[redacted]年6月8日	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
AMINO ACIDS +ELECTROLYTES +GLUCOSE +VITAMINS NOS	20[redacted]年6月8日	20[redacted]年6月13日	Electrolyte solutions
THIAMINE DISULFIDE	20[redacted]年6月8日	20[redacted]年6月13日	Vitamin B1, plain

AMINOACETIC ACID+CYSTEINE+ GLYCYRRHIZIC ACID	20[redacted]年 6 月 9 日	20[redacted]年 6 月 9 日	Mucolytics
CA CHLORIDE+K CHLORIDE+NA ACETATE+NA CHLORIDE	20[redacted]年 6 月 9 日	20[redacted]年 6 月 9 日	Solutions affecting the electrolyte balance
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	20[redacted]年 6 月 9 日	20[redacted]年 6 月 9 日	Substituted alkylamines
SULBACTAM SODIUM	20[redacted]年 6 月 9 日	20[redacted]年 6 月 9 日	Beta-lactamase inhibitors
PARACETAMOL	20[redacted]年 6 月 9 日	20[redacted]年 6 月 10 日	Anilides
DOPAMINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 6 月 9 日	20[redacted]年 6 月 12 日	Adrenergic and dopaminergic agents
SODIUM CHLORIDE	20[redacted]年 6 月 9 日	20[redacted]年 6 月 16 日	Electrolyte solutions
FLOMOXEF SODIUM	20[redacted]年 6 月 10 日	20[redacted]年 6 月 16 日	Third-generation cephalosporins
HEPARIN	20[redacted]年 6 月 14 日	20[redacted]年 6 月 14 日	Heparin group
HEPARIN	20[redacted]年 6 月 16 日	20[redacted]年 6 月 16 日	Heparin group
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	20[redacted]年 6 月 16 日	20[redacted]年 6 月 16 日	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
ELECTROLYTES NOS+GLUCOSE	20[redacted]年 6 月 17 日	20[redacted]年 6 月 17 日	Solutions affecting the electrolyte balance
MIDAZOLAM	20[redacted]年 6 月 17 日	20[redacted]年 6 月 17 日	Benzodiazepine derivatives
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	20[redacted]年 6 月 17 日	20[redacted]年 6 月 17 日	Phenylpiperidine derivatives
AMINO ACIDS+ELECTROLYTES +GLUCOSE+VITAMINS NOS	20[redacted]年 6 月 18 日	20[redacted]年 6 月 18 日	Electrolyte solutions
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	20[redacted]年 6 月 18 日	継続	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors
AZILSARTAN	20[redacted]年 6 月 25 日	継続	Angiotensin II antagonists, plain

経過・処置：

20[redacted]年 1 月 16 日	治験薬の割付け及び初回投与日。
20[redacted]年 1 月 17 日	治験薬の中断日（投与 367 日目）。
20[redacted]年 1 月 24 日	治験薬の再開日（投与 374 日目）。
20[redacted]年 9 月 17 日	治験薬の最終投与日（投与 610 日目、総投与日数：604 日間）。

胆管結石（1 事象目）

発現日： 20[redacted]年 1 月 18 日（投与 368 日目）
消失日： 20[redacted]年 1 月 25 日（投与 375 日目）

治験薬との因果関係： 関連性あり
経過： 20[redacted] 年 1 月 18 日、主訴：腹痛。症状として、軽度の黄疸、肝胆道系酵素上昇が認められた。20[redacted] 年 1 月 19 日、腹痛、黄疸は消失した。20[redacted] 年 1 月 20 日、食事再開後、上腹部痛、嘔吐が認められた。20[redacted] 年 1 月 22 日、症状は認められなかった。
診断検査： 20[redacted]年 1 月 18 日、T-Bil: 1.8 mg/dL、AST: 841 U/L、ALT: 624 U/L。急性肝炎の疑い。20[redacted] 年 1 月 18、20、21 日、CT、UT、内視鏡検査：異常なし。20[redacted] 年 1 月 21 日、T-Bil: 2.5、AST: 469、ALT: 549。20[redacted] 年 1 月 22、23 日、磁気共鳴胆管膵管造影（MRCP）、超音波内視鏡検査（EUS）、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）：総胆管結石。
処置： 20[redacted] 年 1 月 18～22 日、肝保護のため、絶食療法、点滴及び抗生物質投与実施。20[redacted] 年 1 月 23 日、内視鏡的乳頭切開術（EST）にて結石除去。
その他の所見： 当該被験者に肝臓系の既往歴や本事象に関係のある他のリスク要因なし。投与時期の観点から、本事象と治験薬との因果関係は否定できない。

胆管結石（2 事象目）
発現日： 20[redacted] 年 5 月 30 日（投与 500 日目）
消失日： 20[redacted] 年 6 月 21 日（投与 522 日目）
治験薬との因果関係： 関連性なし
経過： 20[redacted] 年 5 月 30 日、腹痛のため、緊急センターに来院した。20[redacted]年 6 月 3 日、腹痛のため、消化器内科受診。20[redacted] 年 6 月 8 日 AM、退院。20[redacted] 年 6 月 8 日 PM、腹痛、悪心が認められ、再入院した。
診断検査： 20[redacted] 年 5 月 30 日、心電図、腹部エコー：正常。ALP: 1028、CRP: 5.8。20[redacted] 年 6 月 3 日、腹部エコー、MRCP。ALP: 1384、GTP: 627。総胆管結石の疑い。20[redacted] 年 6 月 6 日、ERCP：総胆管結石。
処置： 20[redacted] 年 6 月 6 日、EST にて結石除去。20[redacted] 年 6 月 9 日、ERCP に関連する胆管炎の疑いのため、内視鏡的経鼻胆道ドレナージ（ENBD）実施。抗生物質、昇圧剤、膀胱へのカテーテル留置。
その他の所見： 20[redacted] 年 6 月 9 日、発熱、血圧低下、尿量の減少が認められた。20[redacted] 年 6 月 11 日、発熱及び腹部痛は認められず、血圧は安定していた。当該被験者は、総胆管結石（CBDS）の既往歴があった〔AE ID 4［胆管結石（1 事象目）］参照〕。

事象名：MedDRA/J ver.17.0
投与 1 日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算、投与終了 1 日目は治験薬の最終投与日翌日を 1 日目として起算

2.7.6.2.3.2.4.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

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験薬の投与中止に至った有害事象（出血を含む）を器官別大分類別に表 150に、基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）に表 151に示した。また、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（出血を除く）を器官別大分類別に表 152に、基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.05%）に表 153に示した。

最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害（チカグレロル 90 mg 群 7.4%、チカグレロル 60 mg 群 5.3%、プラセボ群 1.1%、以下同順）、胃腸障害（2.7%、2.9%、1.4%）、血液およびリンパ系障害（2.5%、1.8%、0.2%）であり、これらの事象の発現率はチカグレロル投与群においてプラセボ群に比べ高かった。

最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の基本語は呼吸困難（6.0%、4.0%、0.7%）、内出血発生の増加傾向（1.3%、0.9%、0.1%）、鼻出血（1.0%、0.7%、0.2%）であり、これらの事象の発現率はチカグレロル投与群においてプラセボ群に比べ高かった。

最も多く認められた治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の基本語は心房細動、外傷性頭蓋内出血、出血性胃潰瘍であり、これらの事象の発現率は投与群間で同程度であった。

日本人集団では、最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の基本語は心房細動及び内出血発生の増加傾向であった。

表 150　治療期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別の要約（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 器官別大分類	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発現例数[a, b]	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%)
胃腸障害	191 (2.7%)	199 (2.9%)	100 (1.4%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)
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
心臓障害	93 (1.3%)	120 (1.7%)	118 (1.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
神経系障害	81 (1.2%)	77 (1.1%)	68 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	76 (1.1%)	64 (0.9%)	34 (0.5%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
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%)
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	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）	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	1 (0.3%)
血管障害	25 (0.4%)	23 (0.3%)	18 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	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	1 (0.3%)
精神障害	20 (0.3%)	30 (0.4%)	19 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
感染症および寄生虫症	18 (0.3%)	17 (0.2%)	12 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	15 (0.2%)	13 (0.2%)	10 (0.1%)	0	0	0
眼障害	11 (0.2%)	11 (0.2%)	5 (0.1%)	0	0	0
耳および迷路障害	8 (0.1%)	10 (0.1%)	7 (0.1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (0.1%)	5 (0.1%)	7 (0.1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (0.1%)	11 (0.2%)	8 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	3 (0.0%)	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0	0	0

表 150　治療期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を含む）の器官別大分類別の要約（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 器官別大分類	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）
肝胆道系障害	1 (0.0%)	1 (0.0%)	9 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
内分泌障害	0	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.1.2 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.7.1.2 から引用
MedDRA version 17.0
患者が複数の有害事象で中止に至った場合、各器官別大分類で 1 回ずつ集計した。
a　中止に至った有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
b　処置あり（治験薬を中止）

表 151　治療期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）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）
投与中止に至った有害事象発現例数 [a, b]	1306 (18.7%)	1117 (16.1%)	596 (8.5%)	22 (7.4%)	26 (8.7%)	21 (7.1%)
呼吸困難	420 (6.0%)	281 (4.0%)	49 (0.7%)	1 (0.3%)	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
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
浮動性めまい	32 (0.5%)	29 (0.4%)	19 (0.3%)	0	0	0
下痢	24 (0.3%)	27 (0.4%)	14 (0.2%)	0	1 (0.3%)	0
悪心	23 (0.3%)	19 (0.3%)	15 (0.2%)	0	0	0
頭痛	20 (0.3%)	19 (0.3%)	12 (0.2%)	0	0	0
挫傷	19 (0.3%)	18 (0.3%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0
斑状出血	17 (0.2%)	17 (0.2%)	0	0	0	0
疲労	17 (0.2%)	20 (0.3%)	8 (0.1%)	0	0	0
血尿	16 (0.2%)	18 (0.3%)	6 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
外傷性血腫	15 (0.2%)	9 (0.1%)	0	0	0	0
上腹部痛	13 (0.2%)	24 (0.3%)	17 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
無力症	13 (0.2%)	12 (0.2%)	6 (0.1%)	0	0	0
外傷性頭蓋内出血	12 (0.2%)	13 (0.2%)	7 (0.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)
消化不良	11 (0.2%)	15 (0.2%)	7 (0.1%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	10 (0.1%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)	0	0	0
発疹	10 (0.1%)	4 (0.1%)	6 (0.1%)	0	0	0
出血性胃潰瘍	9 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0	0	0
心房粗動	8 (0.1%)	8 (0.1%)	11 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)

表 151　治療期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（出血を含む）の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.1%）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）
歯肉出血	8 (0.1%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0	0
そう痒症	8 (0.1%)	7 (0.1%)	6 (0.1%)	0	0	0
直腸出血	8 (0.1%)	8 (0.1%)	3 (0.0%)	0	0	0
回転性めまい	8 (0.1%)	8 (0.1%)	5 (0.1%)	0	0	0
労作性呼吸困難	7 (0.1%)	12 (0.2%)	2 (0.0%)	0	0	0
胃腸出血	7 (0.1%)	16 (0.2%)	6 (0.1%)	0	0	0
痔出血	7 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0	0	0
不眠症	7 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0	0	0
倦怠感	7 (0.1%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)	0	0	0
四肢痛	7 (0.1%)	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0	0	0
動悸	7 (0.1%)	9 (0.1%)	2 (0.0%)	0	1 (0.3%)	0
外傷性出血	7 (0.1%)	5 (0.1%)	1 (0.0%)	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.1.3 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.7.1.3 から引用
MedDRA version 17.0
患者が複数の有害事象で中止に至った場合、各基本語で 1 回ずつ集計した。
a　中止に至った有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
b　処置あり（治験薬を中止）

表 152　治療期間中の治験薬の投与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	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発現例数 [a, b]	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%)
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%)
心臓障害	29 (0.4%)	54 (0.8%)	42 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	25 (0.4%)	24 (0.3%)	11 (0.2%)	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	2 (0.7%)	1 (0.3%)
神経系障害	14 (0.2%)	15 (0.2%)	22 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	13 (0.2%)	9 (0.1%)	6 (0.1%)	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
血管障害	11 (0.2%)	8 (0.1%)	13 (0.2%)	0	1 (0.3%)	0
感染症および寄生虫症	10 (0.1%)	11 (0.2%)	6 (0.1%)	0	0	0
眼障害	3 (0.0%)	5 (0.1%)	1 (0.0%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.0%)	3 (0.0%)	3 (0.0%)	0	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	1 (0.0%)	0	2 (0.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.0%)	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.0%)	0	2 (0.0%)	0	0	0
精神障害	1 (0.0%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.0%)	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	6 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.0%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.0%)	0	0	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.3.2 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.7.3.2 から引用
MedDRA version 17.0
患者が複数の有害事象で中止に至った場合、各器官別大分類で 1 回ずつ集計した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　　中止に至った重篤な有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
b　　処置あり（治験薬を中止）

表 153　治療期間中の治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（出血を含む）の基本語別（全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群で発現率>0.05%）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）
投与中止に至った重篤な有害事象発現例数 [a, b]	256 (3.7%)	255 (3.7%)	211 (3.0%)	7 (2.3%)	14 (4.7%)	9 (3.0%)
心房細動	20 (0.3%)	38 (0.5%)	23 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
外傷性頭蓋内出血	12 (0.2%)	13 (0.2%)	7 (0.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)
出血性胃潰瘍	9 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.0%)	0	0	0
呼吸困難	8 (0.1%)	10 (0.1%)	2 (0.0%)	0	0	0
胃腸出血	7 (0.1%)	8 (0.1%)	5 (0.1%)	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	6 (0.1%)	4 (0.1%)	2 (0.0%)	0	0	0
鼻出血	5 (0.1%)	3 (0.0%)	1 (0.0%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	5 (0.1%)	0	1 (0.0%)	0	0	0
虚血性脳卒中	4 (0.1%)	3 (0.0%)	7 (0.1%)	0	0	0
肺の悪性新生物	4 (0.1%)	1 (0.0%)	4 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0

PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.3.3 及び日本人集団解析報告書　表 11.3.7.3.3 から引用
MedDRA version 17.0
患者が複数の有害事象で中止に至った場合、各基本語で 1 回ずつ集計した。
本表には初回投与日以降投与終了日から 7 日後までの間に発現した有害事象が含まれる。
a　　中止に至った重篤な有害事象発現例数（%）は、全安全性解析対象集団のチカグレロル 90 mg 群の発現率の高い順に示した。
b　　処置あり（治験薬を中止）

2.7.6.2.3.2.4.7 臨床検査値

2.7.6.2.3.2.4.7.1 血液学的検査

全体として、血液学的検査項目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（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.9.1、表 11.3.9.2 参照）。ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群に比べチカグレロル投与群でわずかに減少する傾向が認められた。

血液学的検査項目のベースライン時から治療期間中の最後の来院までの変化パターンに明らかな群間差はなかった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.9.3 参照）。

2.7.6.2.3.2.4.7.2 血液生化学検査

全体として、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン又は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（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.9.1、表 11.3.9.2 参照）。

血液生化学的検査項目のベースライン時から治療期間中の最後の来院までの変化パターンに明らかな群間差はなかった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.9.3 参照）。

臨床的に重要な検査値に明らかな群間差はなかった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.9.3.1 参照）。

2.7.6.2.3.2.4.7.3 尿検査

尿検査の結果に明らかな群間差はなかった（PEGASUS 試験の治験総括報告書　表 11.3.9.4.1 参照）。

2.7.6.2.3.3 結論

21162 例が無作為割付けされた本試験において、チカグレロル 90 mg 及び 60 mg はともにプラセボと比べてアテローム血栓症発生のリスクを有意に減少させ、出血のリスクはベネフィットを考慮すると許容しうるものであった。

チカグレロル 90 mg 及び 60 mg の長期投与時（投与期間最長 48 カ月）の安全性プロファイルは類似していた。ただし、出血及び呼吸困難に関連する有害事象の発現率はチカグレロル 60 mg 群で低かった。チカグレロルの安全性プロファイルは、最新の添付文書に記載された既知の安全性プロファイルと全体的に同様であった。試験全体の集団とベネフィット・リスクプロファイルが異なるサブグループは認められなかった。

チカグレロルの効果の持続性を考慮すると、アテローム血栓症発生のリスクが高い状態が続く限り、チカグレロルの投与を継続することが適切と考えられる。

2.7.6.2.4 アジア共同第Ⅱ相臨床試験（試験 D5130C00065）

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 154に示した。

表 154 試験方法の概略（試験 D5130C00065）

項目	内容
治験の標題	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
治験の目的	<u>主要目的：</u> 安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者を対象に、2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したときの血小板凝集阻害作用を検討する。 <u>副次的目的：</u> 1. 日本人患者及び日本人以外のアジア人患者を対象に、2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したときの安全性及び忍容性（特に出血）を検討する。 2. 日本人患者を対象に、2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したときの安全性及び忍容性（特に出血）を検討する。 3. 日本人患者及び日本人以外のアジア人患者を対象に、チカグレロルを投与したときの薬物動態プロファイルを比較検討する。 4. 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 血漿中濃度と血小板凝集阻害作用との関係を比較検討する。 5. 日本人患者及び日本人以外のアジア人患者を対象に、2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルとアスピリンを併用した場合の安全性及び忍容性をクロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）とアスピリンを併用した場合と比較検討する。 6. 日本人患者におけるチカグレロルの血小板凝集阻害作用を、試験 D5130C00008（DISPERSE 試験）で得た血小板凝集阻害作用と視覚的に比較検討する。 7. 日本人患者におけるチカグレロルの体内動態プロファイルを、DISPERSE 試験で得たプロファイルと比較検討する。 8. 日本人患者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX 血漿中濃度と血小板凝集阻害作用との関係を、DISPERSE 試験で得た関係と比較検討する。 9. 日本人患者を対象に、2 用量のチカグレロル（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）をアスピリンと併用した場合と、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）をアスピリンと併用した場合の薬力学的作用を比較検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、トリプルダミー、並行群間比較、多施設共同試験（投与群は図 37参照）
選択基準	1. 試験に関わる手順・検査を開始する前に文書による同意が得られている者 2. 年齢 20～80 歳の女性又は男性 3. 本試験に組み入れるため、患者は以下に合致していなければならない。

表 154　試験方法の概略（試験 D5130C00065）

項目	内容
	– 来院 2 の 3 カ月より前に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行した 又は – 来院 2 の 3 カ月より前に急性冠症候群の既往歴を有する者 4. 来院 2 の 2 週間以上前からアスピリンによる治療を 75～100 mg 1 日 1 回受けている者 5. 妊娠が可能な女性（薬剤若しくは手術によって不妊状態ではない、又は閉経前の女性）は、組入れ時の尿妊娠検査又は血液妊娠検査で陰性でなければならない。また信頼できる避妊法を 2 種類（そのうち 1 種類はバリアー法であること）使用する意思がある者
除外基準	1. 来院 2 の前 3 カ月以内に急性冠症候群、一過性脳虚血発作（TIA）又は脳卒中の既往がある者 2. 心房細動を伴う脳卒中又は TIA を併発している者 3. 来院 2 の前 14 日以内にアスピリン以外の抗血小板療法を併用している者 4. 臨床的判断により 2 剤による抗血小板療法を必要とする者 5. 来院 2 の前 2 週間以内に血栓溶解療法を実施、又は試験期間中に血栓溶解療法を予定している者 6. 薬剤溶出ステントが留置されている者 7. 試験期間中、経皮的インターベンション（冠動脈、末梢動脈又は脳血管）、頸動脈内膜アテローム切除術又は外科的手術を予定している者 8. 慢性心房細動（固定性又は発作性）、リウマチ性弁疾患、弁置換術、又は弁膜症に対する手術歴を有する者 9. アスピリン又はクロピドグレル硫酸塩の治療が禁忌である者 10. 出血のリスク増加に関連する以下の状態の者 (a) 頭蓋内出血、眼球内出血、脊髄出血、後腹膜出血又は非外傷性関節内出血の既往歴を有する者 (b) 来院 2 の前 12 カ月以内に消化管出血が認められた者 (c) 来院 2 の前 3 カ月以内に内視鏡検査又はバリウム二重造影（barium meal-double contrast technique）によって胃潰瘍又は十二指腸潰瘍が確認された者 (d) コントロール不能な高血圧：来院 1 又は来院 2 の測定時に収縮期 180 mmHg 又は拡張期 100 mmHg（降圧治療の有無は問わない）以上の者 (e) 出血性素因を有する者 (f) 非選択性非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の併用治療を必要とする者 (g) 来院 2 の前 30 日以内に大手術又は外傷歴を有する者 11. 徐脈イベントのリスクが高い者（例：ペースメーカーを装着していない洞不全症候群、第 2 度又は第 3 度 AV ブロックを有する患者、徐脈が原因と疑われる失神の既往歴を有している者） 12. 透析が必要とされる腎不全を有する者

表 154　試験方法の概略（試験 D5130C00065）

項目	内容
	13. 血小板数が $10\times10^4/\mu L$ 未満の者 14. ヘモグロビン（Hb）値が 10 g/dL 未満の者 15. 妊娠中又は授乳中の者 16. 来院 2 の前 14 日以内に抗凝固療法を受けた者 17. 治験責任医師等の判断により、患者のリスクとなる若しくは試験の結果に不適切な影響を及ぼす可能性のある状態、又は試験参加への能力に影響を及ぼす状態（心原性ショック、血行動態が非常に不安定な状態、活動性の癌、不遵守のリスク、追跡不能のリスク）にある者 18. 中等度又は重度な肝疾患を有する者 19. 試験期間中に投与を中止できない強力な CYP3A 阻害剤、治療域の狭い CYP3A 基質、強力な CYP3A 誘導剤の経口又は静脈内併用療法（下記の例参照）を受けている者 – 強力な阻害剤：ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、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、グレープフルーツジュース 1 日 1 L 以上 – 治療域の狭い CYP3A 基質：シクロスポリン、キニジン、1 日用量が 40 mg を超えるシンバスタチン、及び 1 日用量が 40 mg を超える lovastatin – 強力な誘導剤：リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール 20. 来院 2 の前 30 日以内に他の開発中医薬品又は医療機器の試験に参加した者 21. 本試験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員） 22. 過去にチカグレロルの試験に組み入れられた、又は治験薬を割り付けられた者
目標症例数	各群 45 例（少なくとも 34 例の日本人患者及び 7 例の日本人以外のアジア人患者）
症例数の設定根拠	本試験では統計学的仮説検定にもとづく症例数設定はしなかった。DISPERSE 試験の結果を参考に IPA（最終凝集率を測定）の標準偏差を 25%と仮定した場合、1 群 34 例の日本人患者があれば、IPA（最終凝集率を測定）におけるチカグレロル 90 mg 群と 45 mg 群の差の両側 95%信頼区間の幅はおよそ±12%になる。 日本人以外のアジア人患者における薬物動態及び薬力学のデータを収集し、探索的に日本人患者と日本人以外のアジア人患者を比較するために、1 群 7 例の日本人以外のアジア人患者を含めた。DISPERSE 試験の結果から、Week 4 の投与後 12 時間の IPA（最終凝集率を測定）におけるチカグレロル 90 mg 群と 45 mg 群の差を 12%以上と推測した。1 群 7 例の日本人以外のアジア人患者を含めたとして、$P(D_{NJP}>0)$（ここで D_{NJP} は日本人以外のアジア人における IPA での 90 mg 群と 45 mg 群の差）を算出すると 0.8 を超えていた。

表 154　試験方法の概略（試験 D5130C00065）

項目	内容
	以上から、日本人以外のアジア人患者が 1 群 7 例あれば、日本人患者と日本人以外のアジア人患者で IPA の点推定値において一貫した結果を得るのに十分と考えた。 したがって、およそ 10%の中止・脱落症例を考慮して 1 群あたり 45 例の患者を割り付けることとした。
使用薬剤	被験薬： チカグレロル錠 45 mg：うすい黄色、円形、フィルムコーティング （製剤番号 製剤30＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠 90 mg：市販予定製剤（うすい黄色、円形、フィルムコーティング）（製剤番号 製剤22＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠 45 mg プラセボ：45 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ（うすい黄色、円形、フィルムコーティング）（製剤番号 製剤31＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠 90 mg プラセボ：90 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ（うすい黄色、円形、フィルムコーティング）（製剤番号 製剤19＊）（ロット番号 [redacted]） 対照薬： クロピドグレル[redacted]：オレンジブラウン色の[redacted]、クロピドグレル錠 75 mg[redacted] （製剤番号 製剤10＊）（ロット番号 [redacted]） クロピドグレル[redacted]プラセボ：オレンジブラウン色の[redacted]、クロピドグレル[redacted]と外観上識別不能なプラセボ （製剤番号 製剤29＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	治験薬： チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群 チカグレロル 45 mg（錠剤）を 1 日 2 回経口投与。 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 チカグレロル 90 mg（錠剤）を 1 日 2 回経口投与。 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 クロピドグレル 75 mg（[redacted]製剤）を 1 日 1 回経口投与。 基礎療法（低用量アスピリン）： 無作為割付けの 2 週間以上前から治験薬投与期間中、割り付けられた治験薬に加えてアスピリン 75～100 mg（用量は治験担当医師の判断による一定用量）を 1 日 1 回連日併用投与。アスピリンは非盲検下にて医療機関で処方。
用量の設定根拠	被験薬： 本試験の目的は、安定期の冠動脈疾患を有する日本人患者を対象に、チカグレロル投与時の血小板凝集阻害作用、並びに血小板凝集阻害作用及び薬物動態と用量の相互関係を検討することである。また、本試験で得られた薬物動態データ及び IPA データを、海外で実施された DISPERSE 試験のものと視覚的に検討することを計画した。DISPERSE 試験では、合計 4 用量のチカグレロル（初期製剤として 50 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回及び

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 154　試験方法の概略（試験 D5130C00065）

項目	内容
	400 mg 1 日 1 回。[redacted]錠ではそれぞれ 45 mg 1 日 2 回、90 mg 1 日 2 回、180 mg 1 日 2 回、及び 360 mg 1 日 1 回に相当）を用いた。 海外で実施した試験 D5130C00002（DISPERSE2 試験）及び第Ⅲ相の試験 D5130C05262（PLATO 試験）の結果から 90 mg が臨床的に推奨される用量であることが示され、国内の第 I 相反復投与試験（試験 D5130C05267）の結果では、日本人におけるチカグレロルの曝露量は白人と比較して約 40%高いことが示されたことから、本試験で 90 mg 1 日 2 回を超える用量を検討することは不適切であると考えた。したがって、本試験では、DISPERSE 試験で使用した用量（50 mg 1 日 2 回及び 100 mg 1 日 2 回）に相当する 45 mg 1 日 2 回及び 90 mg 1 日 2 回を検討することとした。 本試験の副次的目的は、DISPERSE 試験の結果と比較することなので、DISPERSE 試験と同様の投与方法を採用することが必要であると考えられた。したがって、PLATO 試験の初回用量として投与した負荷用量を本試験では用いないこととした。 **対照薬：** 本試験の目的の 1 つが、DISPERSE 試験との血小板凝集阻害作用及び薬物動態の類似性を検討することであり、2 試験の結果を視覚的に比較することを予定しているので、DISPERSE 試験と同様にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を本試験の対照薬とした。また、対照薬として DISPERSE 試験と同様の投与方法を採用する必要があると考え、本試験においては負荷用量を用いないこととした。 **基礎療法（低用量アスピリン）：** 低用量アスピリンは血栓イベント予防のための標準療法であり、新たな療法はこの標準療法に治療薬を追加することになるため、アスピリンが禁忌でない限りはチカグレロル及びクロピドグレル硫酸塩のいずれもアスピリンの基礎療法と併用される。血栓イベントを予防する併用療法に適したアスピリンの 1 日用量範囲は 75～100 mg 1 日 1 回投与が過去の報告で推奨されており、本試験では医療環境を考慮し、75～100 mg での併用とした。
投与期間	4 週間
併用薬及び併用療法	**非経口抗凝固薬** 既承認の非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン〔UFH〕、低分子量ヘパリン〔LMWH〕、bivalirudin、フォンダパリヌクス等）の試験期間中の併用は禁止した。試験期間中に非経口抗凝固薬の投与が不可欠と判断される場合、治験薬の投与を中止した。 **経口抗凝固薬** 経口抗凝固薬の試験期間中の併用は禁止した。試験期間中に経口抗凝固薬の投与が不可欠と判断される場合、治験薬の投与を中止した。 **経口抗血小板薬及び NSAIDs** **アスピリン：**すべての患者には試験期間中に非盲検下でアスピリンを 75～100 mg 1 日 1 回投与した。鎮痛目的のアスピリンは可能な限り避け、パラセタモール（アセトアミノフェン）を投与することとした。

表 154　試験方法の概略（試験 D5130C00065）

項目	内容
	クロピドグレル硫酸塩及びチクロピジン：クロピドグレル硫酸塩投与中の患者は試験参加に不適格である。 **ジピリダモール及びシロスタゾール：**この 2 剤のうちいずれかを使用中の患者は試験への参加に適格であるものの、来院 2 の 14 日以上前に投与を中止することとし、試験期間中の併用は禁止した。 **その他の経口抗血小板薬：**抗血小板作用を有する他の薬剤（NSAIDs を含む）は、治験担当医師の判断に応じて試験前又は試験期間中に使用可とした。しかし非選択的 NSAIDs の長期連日投与（関節リウマチ患者等）によって消化管出血の可能性が高まるため、代替療法の使用又は酸分泌抑制剤の併用を推奨した。選択的シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤の投与は、注意を要するものの可とした。 **血栓溶解療法** 来院 2 の前 2 週間以内に血栓溶解療法が施行された患者、又は他の病態のため血栓溶解療法の予定のある患者は組入れ不可とした。試験期間中の併用は禁止した。試験期間中に血栓溶解療法による治療が必要な場合、治験薬の投与を中止した。 **CYP3A 阻害剤** CYP3A の強力な阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、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、1 日 1 L 以上のグレープフルーツジュース等）は試験期間中の併用を禁止した。この種の薬物療法が必要な場合、治験薬の投与を中止した。 **CYP3A 基質又は誘導剤** 治験薬と 1 日の用量が 40 mg を超えるシンバスタチン又は lovastatin（薬物動態がシンバスタチンに非常に類似する）の併用療法は試験期間中、禁止した。各国の診療実態に従い、スタチン関連ミオパチーについて患者の監視を実施することとした。 治療域が狭い CYP3A 基質（シクロスポリン、キニジン等）の試験期間中の併用は禁止した。また、強力な CYP3A 誘導剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）の試験期間中の併用も禁止した。この種の薬物療法が必要な場合、治験薬の投与を中止した。
治験スケジュール	図 37、表 155及び表 156を参照。 スクリーニング期間 2 週間、投与期間 4 週間とし、治験薬投与終了後 4 週時に追跡調査を設定した。
評価項目	主要評価項目 • 各評価時点での 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定） 副次的評価項目 • 有害事象、臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図、ホルター心電図（日本人患者のみ実施）及びバイタルサイン • Major bleeding、Minor bleeding 及び Minimal bleeding 等の出血イベント

表 154　試験方法の概略（試験 D5130C00065）

項目	内容
	（DISPERSE 試験及び PLATO 試験の基準により判定する） • チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態： 来院 2（初回投与時）及び来院 5（定常状態）における最高血漿中濃度 C_{max} 及び $C_{ss,max}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max} 及び $t_{ss,max}$、最低血漿中濃度 C_{min} 及び $C_{ss,min}$、平均血漿中濃度 C_{av} 及び $C_{ss,av}$、消失半減期 $t_{½}$、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}及び $AUC_{ss,\tau}$、累積係数 R_{ac}； 定常状態における経口クリアランス CL_{ss}/F • チカグレロル及び AR-C124910XX の平均曝露量と各評価時点での ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）との関係 探索的評価項目 • 各評価時点での ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）
解析方法	すべての薬力学、薬物動態及び安全性のデータは地域別（日本、日本以外）に投与群ごとに記述的に要約した。 投与開始後 28 日目の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は投与後 2、4、8、12、及び 24 時間の時点別に投与群（チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群、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）を含む分散分析モデルに基づき解析を実施し、各用量のチカグレロル投与群間の差及びその両側 95%信頼区間を推定した。また、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群に対する各用量のチカグレロル投与群との差及びその両側 95%信頼区間も推定した。
治験実施施設	日本及びフィリピンの 2 カ国、15 施設
治験期間	2010 年 4 月～2011 年 3 月

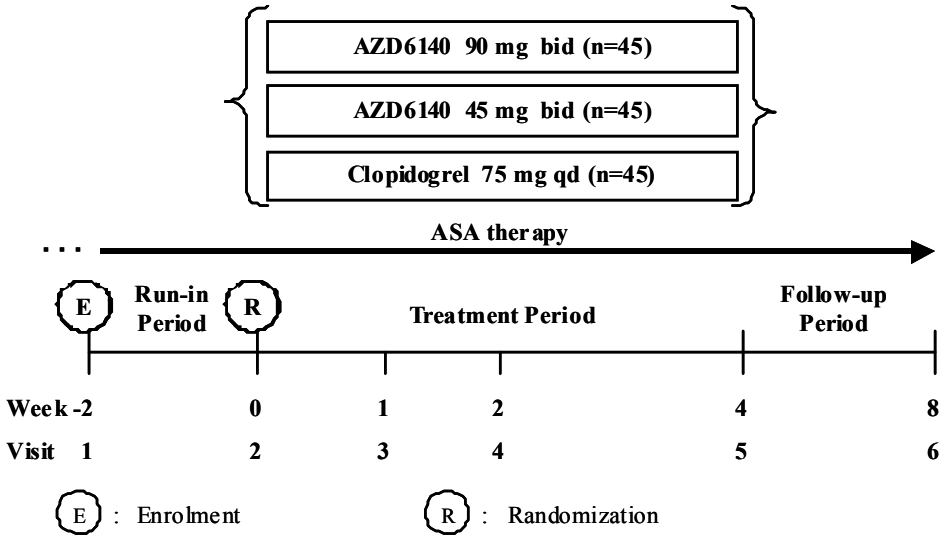


図 37　治験のフローチャート（試験 D5130C00065）

AZD6140：チカグレロル、ASA：アスピリン、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、図 1 から引用

表 155　治験スケジュール（試験 D5130C00065）

項目　来院	1	2	3	4	5	追跡調査	試験中止
Week	−2～0	0	1	2	4	8	
日	−14～−3	0	7	14	28	中止後 28 日	
同意取得、人口統計学的特性	X						
選択・除外基準	X	X					
無作為割付け		X					
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
診察	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X	X		X	X	X	X
ホルター心電図 [a]	X			X			
治験薬交付		X					
服薬状況確認／回収					X		X
有害事象、重篤な有害事象	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査（血液）	X	X		X	X		X
臨床検査（尿）		X			X		X
妊娠検査 [b]	X						
血漿中濃度		X			X		X
ADP 誘発 IPA		X			X		X

a　日本人患者のみ実施
b　妊娠可能な女性のみ実施
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 1 から引用

表 156 薬物動態・薬力学検査スケジュール（試験 D5130C00065）

評価内容	来院 2						来院 5（又は試験中止）					
	無作為割付け（投与 0 日目：投与初日）						Week 4（投与 28 日目）					
投与後時間	投与前	1	2	4	8	12	投与前	2	4	8	12	24
薬物動態評価用検体採取	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬力学評価用検体採取	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 157に示した。

全体で 146 例の患者が組み入れられ、このうち 139 例（うち日本人患者 118 例）が無作為割付けされて、治験薬を投与された（チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群 50 例、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 43 例及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 46 例）。有害事象により治験薬投与中止となった日本人患者 2 例（チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の各 1 例）を除く 137 例が試験を完了した。

表 157 患者の内訳 －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065）

内訳	例数（%）			
	チカグレロル 45 mg 1 日 2 回	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	合計
組入れ例 [a]	-	-	-	146
無作為割付け例	50 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)	139 (100.0)
無作為割付けされなかった患者	-	-	-	7
患者自身の判断	-	-	-	4
適格基準に合致せず	-	-	-	3
治験薬投与例	50 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)	139 (100.0)
試験完了例	49 (98.0)	43 (100.0)	45 (97.8)	137 (98.6)
試験中止例	1 (2.0)	0	1 (2.2)	2 (1.4)
有害事象	1 (2.0)	0	1 (2.2)	2 (1.4)

a 同意取得例
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 11.1.1.1 から引用

解析対象集団の内訳を表 158に示した。

無作為割付けされた患者 139 例全例が割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けており、安全性解析対象集団に採用された。治験薬投与期間は 14～31 日で、3 つの投与群とも平均 29 日であった。

薬物動態解析対象集団には、チカグレロルを割り付けられた患者のうち日本人患者 7 例（チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群 4 例及びチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 3 例）を除く 86 例が採用された。薬物動態解析対象集団からの除外理由は、この 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であった。

薬力学解析対象集団には、日本人以外のアジア人患者 9 例（チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群 4 例、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 3 例及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 2 例）を除く 130 例が採用された。薬力学解析対象集団からの除外理由は、技術的な問題により ADP 誘発 IPA の測定結果が得られなかったためであった。

表 158　解析対象集団の内訳 －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065）

解析対象集団	日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体の例数［日本人患者の例数］			
	チカグレロル 45 mg 1 日 2 回	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	合計
無作為割付け	50 [42]	43 [36][a]	46 [40]	139 [118][a]
安全性解析対象集団	50 [42]	43 [36]	46 [40]	139 [118]
薬物動態解析対象集団	46 [38]	40 [33]	-	86 [71]
薬力学解析対象集団	46 [42]	40 [36]	44 [40]	130 [118]

a　日本の実施医療機関で、民族的に日本人以外のアジア人患者 1 例がチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群に無作為割付けされた（表 160参照）。

試験 D5130C00065 の治験総括報告書 Errata List、表 6 及び表 7 から引用

2.7.6.2.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団のアジア人患者全体（日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体）及び日本人患者における人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 159及び表 160に示した。

139 例の内訳は、男性 124 例（89.2%）及び女性 15 例（10.8%）であり、平均年齢は 63 歳（範囲：35～80 歳）であった。男性患者の割合が予想よりも高かったが、本試験の結果には影響しないものと考えられた。

人口統計学的特性について 3 つの投与群は類似していた。

表 159　人口統計学的及び他の基準値の特性 －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

特性		チカグレロル 45 mg 1 日 2 回	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	合計
		50 例	43 例	46 例	139 例
年齢 (歳)	例数	50	43	46	139
	平均値 (標準偏差)	63 (11)	64 (9)	64 (10)	63 (10)
	中央値 (範囲)	66 (36, 79)	66 (37, 77)	67 (35, 80)	66 (35, 80)
性別	合計	50	43	46	139
例数 (%)	男性	46 (92.0)	40 (93.0)	38 (82.6)	124 (89.2)
	女性	4 (8.0)	3 (7.0)	8 (17.4)	15 (10.8)

表 159　人口統計学的及び他の基準値の特性 －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

特性		チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 50 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 43 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 46 例	合計 139 例
人種	合計	50	43	46	139
例数 (%)	アジア人	50 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)	139 (100.0)
民族	合計	50	43	46	139
例数 (%)	日本人	42 (84.0)	35 (81.4)	40 (87.0)	117 (84.2)
	アジア人（中国人及び日本人以外）	8 (16.0)	8 (18.6)	6 (13.0)	22 (15.8)
体重 (kg)	例数	50	43	46	139
	平均値 (標準偏差)	67 (9)	66 (10)	67 (11)	67 (10)
	中央値 (範囲)	66 (45, 92)	65 (44, 92)	64 (46, 105)	64 (44, 105)
BMI (kg/m^2)	例数	50	43	46	139
	平均値 (標準偏差)	24.9 (2.6)	24.8 (3.4)	25.2 (3.4)	25.0 (3.1)
	中央値 (範囲)	24.8 (16.5, 30.0)	23.8 (16.2, 34.8)	24.2 (19.7, 35.5)	24.5 (16.2, 35.5)
喫煙状況	合計	50	43	46	139
例数 (%)	非喫煙者	9 (18.0)	5 (11.6)	8 (17.4)	22 (15.8)
	元喫煙者	37 (74.0)	33 (76.7)	28 (60.9)	98 (70.5)
	常習喫煙者	4 (8.0)	5 (11.6)	10 (21.7)	19 (13.7)
飲酒状況	合計	50	43	46	139
例数 (%)	非飲酒者	13 (26.0)	12 (27.9)	14 (30.4)	39 (28.1)
	元飲酒者	12 (24.0)	6 (14.0)	4 (8.7)	22 (15.8)
	現飲酒者	25 (50.0)	25 (58.1)	28 (60.9)	78 (56.1)
心血管系及び脳血管系疾患の病歴及び手術歴	狭心症				
	なし	24 (48.0)	15 (34.9)	17 (37.0)	56 (40.3)
	既往あり	17 (34.0)	18 (41.9)	17 (37.0)	52 (37.4)
	現症あり	9 (18.0)	10 (23.3)	12 (26.1)	31 (22.3)
例数 (%)	心筋梗塞				
	なし	14 (28.0)	7 (16.3)	16 (34.8)	37 (26.6)
	既往あり	36 (72.0)	36 (83.7)	30 (65.2)	102 (73.4)
	経皮的冠動脈インターベンション（PCI）				
	なし	12 (24.0)	8 (18.6)	10 (21.7)	30 (21.6)
	既往あり	38 (76.0)	35 (81.4)	36 (78.3)	109 (78.4)
	冠動脈バイパス術（CABG）				
	なし	48 (96.0)	39 (90.7)	44 (95.7)	131 (94.2)
	既往あり	2 (4.0)	4 (9.3)	2 (4.3)	8 (5.8)

表 159 人口統計学的及び他の基準値の特性 －日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

特性		チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 50 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 43 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 46 例	合計 139 例
	心臓弁膜症				
	なし	47 (94.0)	42 (97.7)	46 (100.0)	135 (97.1)
	現症あり	3 (6.0)	1 (2.3)	0	4 (2.9)
	心房細動／心房粗動				
	なし	50 (100.0)	42 (97.7)	43 (93.5)	135 (97.1)
	既往あり	0	1 (2.3)	3 (6.5)	4 (2.9)
	脳卒中				
	なし	47 (94.0)	40 (93.0)	45 (97.8)	132 (95.0)
	既往あり	3 (6.0)	3 (7.0)	1 (2.2)	7 (5.0)
	一過性脳虚血発作				
	なし	50 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)	139 (100.0)

試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 11.1.3.1、表 11.1.4.1、表 11.1.5.1、表 11.1.6.1 及び表 11.1.8.1 から引用

表 160 人口統計学的及び他の基準値の特性 －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

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
年齢 (歳)	例数	42	36	40	118
	平均値 (標準偏差)	65 (10)	65 (8)	66 (9)	65 (9)
	中央値 (範囲)	68 (38, 79)	67 (43, 76)	67 (35, 80)	67 (35, 80)
性別	合計	42	36	40	118
例数 (%)	男性	39 (92.9)	33 (91.7)	33 (82.5)	105 (89.0)
	女性	3 (7.1)	3 (8.3)	7 (17.5)	13 (11.0)
人種	合計	42	36	40	118
例数 (%)	アジア人	42 (100.0)	36 (100.0)	40 (100.0)	118 (100.0)
民族	合計	42	36	40	118
例数 (%)	日本人	42 (100.0)	35 (97.2)	40 (100.0)	117 (99.2)
	アジア人（中国人及び日本人以外）	0	1 (2.8)	0	1 (0.8)
体重 (kg)	例数	42	36	40	118
	平均値 (標準偏差)	68 (9)	67 (11)	68 (11)	68 (10)
	中央値 (範囲)	67 (55, 92)	67 (44, 92)	65 (47, 105)	67 (44, 105)

表 160 人口統計学的及び他の基準値の特性 －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

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
BMI (kg/m^2)	例数	42	36	40	118
	平均値 (標準偏差)	25.0 (2.3)	25.1 (3.6)	25.4 (3.2)	25.2 (3.0)
	中央値 (範囲)	24.8 (20.2, 30.0)	24.4 (16.2, 34.8)	24.4 (20.6, 35.5)	24.7 (16.2, 35.5)
喫煙状況	合計	42	36	40	118
例数 (%)	非喫煙者	8 (19.0)	4 (11.1)	5 (12.5)	17 (14.4)
	元喫煙者	30 (71.4)	27 (75.0)	25 (62.5)	82 (69.5)
	常習喫煙者	4 (9.5)	5 (13.9)	10 (25.0)	19 (16.1)
飲酒状況	合計	42	36	40	118
例数 (%)	非飲酒者	11 (26.2)	10 (27.8)	11 (27.5)	32 (27.1)
	元飲酒者	7 (16.7)	2 (5.6)	2 (5.0)	11 (9.3)
	現飲酒者	24 (57.1)	24 (66.7)	27 (67.5)	75 (63.6)
心血管系及び脳血管系疾患の病歴及び手術歴 例数 (%)	狭心症				
	なし	21 (50.0)	11 (30.6)	16 (40.0)	48 (40.7)
	既往あり	16 (38.1)	16 (44.4)	14 (35.0)	46 (39.0)
	現症あり	5 (11.9)	9 (25.0)	10 (25.0)	24 (20.3)
	心筋梗塞				
	なし	13 (31.0)	7 (19.4)	16 (40.0)	36 (30.5)
	既往あり	29 (69.0)	29 (80.6)	24 (60.0)	82 (69.5)
	経皮的冠動脈インターベンション（PCI）				
	なし	4 (9.5)	1 (2.8)	4 (10.0)	9 (7.6)
	既往あり	38 (90.5)	35 (97.2)	36 (90.0)	109 (92.4)
	冠動脈バイパス術（CABG）				
	なし	40 (95.2)	32 (88.9)	38 (95.0)	110 (93.2)
	既往あり	2 (4.8)	4 (11.1)	2 (5.0)	8 (6.8)
	心臓弁膜症				
	なし	39 (92.9)	35 (97.2)	40 (100.0)	114 (96.6)
	現症あり	3 (7.1)	1 (2.8)	0	4 (3.4)
	心房細動／心房粗動				
	なし	42 (100.0)	35 (97.2)	37 (92.5)	114 (96.6)
	既往あり	0	1 (2.8)	3 (7.5)	4 (3.4)
	脳卒中				
	なし	40 (95.2)	33 (91.7)	40 (100.0)	113 (95.8)
	既往あり	2 (4.8)	3 (8.3)	0	5 (4.2)
	一過性脳虚血発作				
	なし	42 (100.0)	36 (100.0)	40 (100.0)	118 (100.0)

試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 11.1.3.2、表 11.1.4.2、表 11.1.5.2、表 11.1.6.2 及び表 11.1.8.2 から引用

2.7.6.2.4.2.3 薬物動態の結果

日本人患者及び日本人以外のアジア人患者を対象に、アスピリン併用下で 2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（C_{max}、AUC_{τ}、t_{max}、及び R_{ac}）を表 161に示した。

日本人患者でのチカグレロル及び 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。日本人以外のアジア人患者の例数が少なかったことを考慮すると、日本人患者での曝露量には日本人以外のアジア人患者での曝露量との違いはなく、患者間のばらつきを考慮すると、日本人以外のアジア人患者の血漿中濃度－時間曲線は日本人患者の血漿中濃度－時間曲線と重なるものと考えられた。日本人患者の薬物動態プロファイルには、日本人以外のアジア人患者との大きな違いはないと考えられた。

表 161 アスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したときの Week 0（投与初日）及び Week 4（投与 28 日目）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ －日本人患者・日本人以外のアジア人患者別（試験 D5130C00065：薬物動態解析対象集団）

	日本人患者				日本人以外のアジア人患者			
	Week 0 (投与初日)		Week 4 (投与 28 日目)		Week 0 (投与初日)		Week 4 (投与 28 日目)	
	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)
チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与								
チカグレロル								
C_{max} (ng/mL)	38	283 (51)	38	422 (50)[b]	8	220 (141)	8	341 (203)[b]
t_{max} (h)[a]	38	2.0 (0.9-8.0)	38	2.0 (1.9-4.0)[c]	8	4.0 (1.0-4.0)	8	4.0 (2.0-4.0)[c]
AUC_{τ} (ng·h/mL)	38	1640 (46)	38	3050 (55)[d]	8	1550 (132)	8	2930 (229)[d]
R_{ac}		NC	38	1.86 (31)		NC	8	1.89 (39)
AR-C124910XX								
C_{max} (ng/mL)	38	62.8 (48)	38	135 (40)[b]	8	45.2 (79)	8	101 (84)[b]
t_{max} (h)[a]	38	3.9 (1.9-8.1)	38	4.0 (1.9-11.9)[c]	8	4.0 (1.0-8.0)	8	4.0 (2.0-8.0)[c]
AUC_{τ} (ng·h/mL)	37	445 (39)	38	1180 (42)[d]	8	336 (69)	8	954 (91)[d]
R_{ac}		NC	37	2.68 (40)		NC	8	2.84 (59)
チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与								
チカグレロル								
C_{max} (ng/mL)	33	612 (39)	33	931 (43)[b]	7	766 (17)	7	1380 (24)[b]
t_{max} (h)[a]	33	2.0 (1.0-8.0)	33	2.0 (1.9-4.1)[c]	7	2.0 (1.0-2.0)	7	4.0 (2.0-4.1)[c]
AUC_{τ} (ng·h/mL)	31	3310 (36)	33	6080 (41)[d]	7	4710 (19)	7	10900 (27)[d]
R_{ac}		NC	31	1.83 (34)		NC	7	2.31 (16)

表 161 アスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したときの Week 0（投与初日）及び Week 4（投与 28 日目）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ －日本人患者・日本人以外のアジア人患者別（試験 D5130C00065：薬物動態解析対象集団）

	日本人患者				日本人以外のアジア人患者			
	Week 0 (投与初日)		Week 4 (投与 28 日目)		Week 0 (投与初日)		Week 4 (投与 28 日目)	
	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)
AR-C124910XX								
C_{max} (ng/mL)	33	156 (45)	33	326 (36)[b]	7	123 (37)	7	381 (51)[b]
t_{max} (h)[a]	33	3.9 (1.0-8.1)	33	2.1 (1.9-8.0)[c]	7	2.0 (2.0-4.0)	7	2.0 (2.0-4.0)[c]
AUC_{τ} (ng·h/mL)	31	1080 (30)	33	2720 (31)[d]	7	906 (27)	7	3380 (41)[d]
R_{ac}		NC	31	2.54 (29)		NC	7	3.73 (30)

CV：変動係数、NC：算出せず
a 中央値 (範囲)
b $C_{ss,max}$
c $t_{ss,max}$
d $AUC_{ss,\tau}$
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 10 及び表 11 から引用

本試験の日本人患者及び DISPERSE 試験の白人患者に、アスピリン併用下で 2 用量（本試験では 45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回、DISPERSE 試験では初期製剤の 50 mg 及び 100 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$）の比較を表 162に示した。

定常状態（投与 28 日目）では、チカグレロルの 45 mg 1 日 2 回投与時及び 90 mg 1 日 2 回投与時のいずれの用量でも、日本人患者でのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$）は DISPERSE 試験の白人患者と比較して 1.3～1.5 倍高値であった。

表 162 本試験で日本人患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したとき及び DISPERSE 試験で白人患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回投与したときの Week 4（投与 28 日目）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$）の比較（試験 D5130C00065）

	Week 4 (投与 28 日目)							
	日本人患者（本試験）チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与		白人患者（DISPERSE）チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与		日本人患者（本試験）チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与		白人患者（DISPERSE）チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与	
	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)
チカグレロル								
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	38	422 (50)	38	337 (57)	33	931 (43)	33	706 (59)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	38	3050 (55)	38	2364 (56)	33	6080 (41)	33	4861 (45)
AR-C124910XX								
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	38	135 (40)	38	101 (61)	33	326 (36)	33	223 (38)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	38	1180 (42)	38	808 (48)	33	2720 (31)	33	1777 (32)

CV：変動係数
DISPERSE 試験のチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与群は、剤型変更により、それぞれ、本試験のチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群に相当
；本試験及び DISPERSE 試験それぞれの薬物動態解析対象集団
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 12 及び表 13 から引用

2.7.6.2.4.2.4 薬力学の結果

日本人患者を対象に、アスピリン併用下で 2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したとき及びアスピリン併用下でクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与したときの Week 4 における各評価時点での 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）について、投与群間差を分散分析により解析した結果を表 163に示した。

チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、すべての評価時点でチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群と比較して高かった。チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群のいずれの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値も、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と比較して高かった。Week 0（投与初日）の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群では Week 4（投与 28 日目）の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値に近い値に達していたが、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では Week 4 の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値よりも大幅に低い値であった。

Week 4 の投与後 12 時間（投与間隔の最終時点）における ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の投与群間差（95%信頼区間）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群とチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群では 9.97%（0.49～19.45%）、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群とクロピ

ドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では 15.09%（5.81～24.37%）、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 回投与群では 25.06%（15.47～34.65%）であった。

表 163　アスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 若しくは 90 mg を 1 日 2 回又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与したときの Week 4（投与 28 日目）における各評価時点での ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）の投与群間差の分散分析 －日本人患者（試験 D5130C00065：薬力学解析対象集団）

評価時点	投与群間比較	投与群間差の点推定値	95%信頼区間	
			下限	上限
投与後 2 時間	チカグレロル 90 mg bid－チカグレロル 45 mg bid	8.53	0.90	16.16
	チカグレロル 45 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	25.57	18.09	33.04
	チカグレロル 90 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	34.10	26.38	41.82
投与後 4 時間	チカグレロル 90 mg bid－チカグレロル 45 mg bid	5.88	-1.95	13.71
	チカグレロル 45 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	23.59	15.92	31.26
	チカグレロル 90 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	29.47	21.55	37.39
投与後 8 時間	チカグレロル 90 mg bid－チカグレロル 45 mg bid	5.97	-2.23	14.16
	チカグレロル 45 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	20.13	12.10	28.16
	チカグレロル 90 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	26.10	17.80	34.39
投与後 12 時間	チカグレロル 90 mg bid－チカグレロル 45 mg bid	9.97	0.49	19.45
	チカグレロル 45 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	15.09	5.81	24.37
	チカグレロル 90 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	25.06	15.47	34.65
投与後 24 時間	チカグレロル 90 mg bid－チカグレロル 45 mg bid	12.93	3.21	22.66
	チカグレロル 45 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	8.17	-1.35	17.69
	チカグレロル 90 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	21.11	11.27	30.94

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 15 から引用

本試験と DISPERSE 試験における Week 4 各評価時点での ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値を図 38に示した。

概して、本試験の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は DISPERSE 試験と比較して低値傾向にあった。この傾向は特にチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群で顕著であったものの、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 回投与群との ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の差は、本試験と DISPERSE 試験とで同様であった。また、本試験ではチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と比較して常に高かったのに対し、DISPERSE 試験ではチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群（本試験のチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群に相当）の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群に近い値であった。

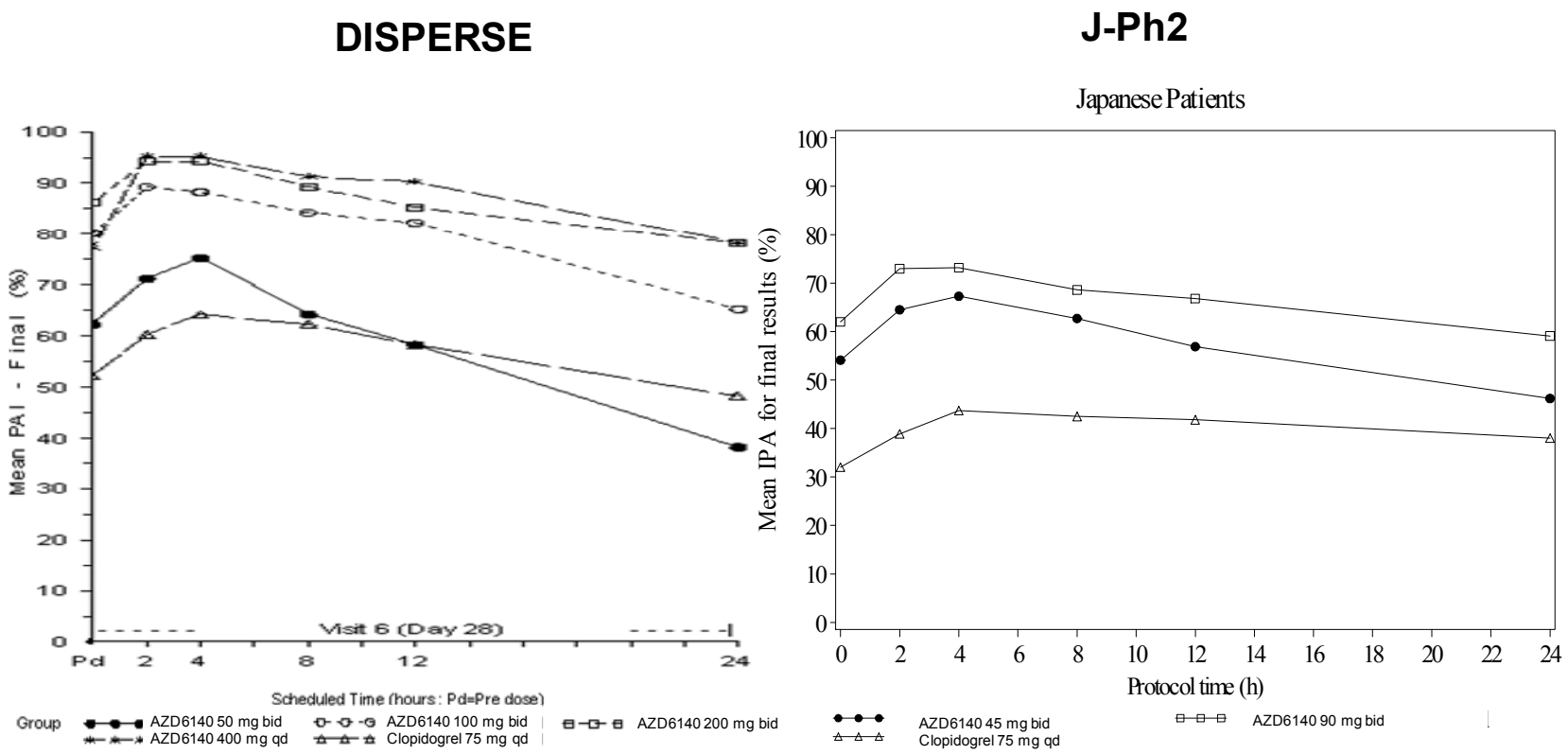


図 38　本試験で日本人患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 45 mg 又は 90 mg を 1 日 2 回投与したとき及び DISPERSE 試験で白人患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回投与したときの、Week 4 各評価時点での ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の比較（試験 D5130C00065）

縦軸：ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）
AZD6140：チカグレロル、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
DISPERSE 試験のチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与群は、剤型変更により、それぞれ、本試験のチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群に相当；薬力学解析の主たる解析対象集団の結果（DISPERSE 試験は安全性解析対象集団、本試験は薬力学的解析対象集団）
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、図 18 から引用

2.7.6.2.4.2.5　　薬物動態／薬力学的作用の関係

日本人患者を対象に、アスピリン併用下で 2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したときのチカグレロルの血漿中濃度に対する ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド E_{max} モデルに基づき推定される曝露量－作用曲線を図 42に示した。

チカグレロルの血漿中濃度に対する ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図は、シグモイド E_{max} モデルに基づき推定される曝露量－作用曲線に適合しており、チカグレロルの血漿中濃度の増加に伴って、ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は増加した。

同様に、チカグレロルの AUC_{τ}に対する ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の作用－時間曲線下面積（AUEC）の散布図、チカグレロルの C_{max} に対する最大血小板凝集阻害率（最終凝集率を測定）（IPA_{max}）の散布図、及び、チカグレロルの C_{min} に対する 1 投与間隔内の最終時点（投与後 12 時間）での血小板凝集阻害率（最終凝集率を測定）（IPA_{min}）の散布図を評価した結果、いずれもシグモイド E_{max} モデルに基づき推定される曝露量－作用曲線に適合しており、チカグレロルの AUC_{τ}、C_{max} 及び C_{min} の増加に伴って、それぞれ ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の AUEC、IPA_{max} 及び IPA_{min} は増加した。

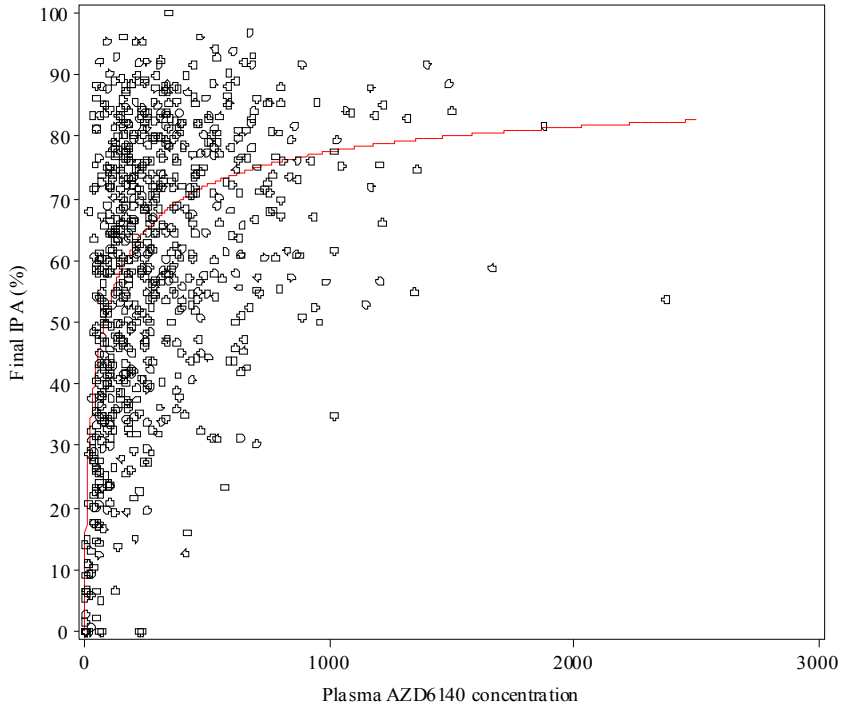


図 39　　チカグレロルの血漿中濃度に対する ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド E_{max} モデルに基づく曝露量－作用曲線 －日本人患者（試験 D5130C00065：薬物動態／薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、図 19 から引用

本試験で日本人患者を対象に 2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したとき及び DISPERSE 試験で白人患者を対象に 2 用量（50 mg 及び 100 mg 1 日 2 回）のチカグレロルを投与したときの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）について、各用量群の各評価時点における平均 AUC_{τ}に対する平均 AUEC、平均 C_{max} に対する平均 IPA_{max} 及び平均 C_{min} に対する平均 IPA_{min} を試験別にプロットして両試験の結果を比較した結果、本試験の日本人患者の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の AUEC、IPA_{max} 及び IPA_{min} の E_{max} は、DISPERSE 試験の白人患者と比べて低値を示す傾向が認められた。

2.7.6.2.4.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.4.2.6.1 有害事象

2.7.6.2.4.2.6.1.1 有害事象の要約

投与期間及び追跡期間中（治験薬の初回投与以降）に、日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体集団（以下、略してアジア人患者全体集団）に発現した有害事象の概略を表 164に、日本人患者集団に発現した有害事象の概略を表 165に示した。なお、本試験では、出血の評価の一貫性を保つために、治験担当医師から報告された出血を PLATO 試験及び DISPERSE 試験双方の基準に従ってクリニカルエンドポイント委員会（CEC）が盲検下で中央判定し、この CEC による判定を出血の主たる解析に用いた。本試験で用いた出血の定義を表 166に示した。

アジア人患者全体集団における全有害事象の発現率は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群（56.0%〔28/50 例〕）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（47.8%〔22/46 例〕）よりもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（74.4%〔32/43 例〕）で高かった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現率は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（17.4%〔8/46 例〕）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%〔13/50 例〕及びチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 32.6%〔14/43 例〕）で高かった。いずれの投与群でも大半の有害事象の重症度は軽度であった。

本試験中に死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象は、チカグレロル投与群で 3 件報告された（詳細は2.7.6.2.4.2.6.3項参照）。このうちの 1 件（胃腸出血）はチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与期間中に発現し、投与中止に至った。他の 2 件は、追跡調査期間中に報告された。有害事象による治験薬の投与中止例は 2 例報告された（詳細は2.7.6.2.4.2.6.4項参照）。このうち 1 例は上記のチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の 1 例（胃腸出血）であり、他の 1 例はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群で蕁麻疹により中止した。

日本人患者集団の有害事象の概略については、アジア人患者全体集団と同様の傾向が認められた。

本試験の全有害事象の発現率は、DISPERSE 試験と比較してほぼ同じかやや低かった。

PLATO 試験の定義による Major bleeding は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の日本人患者 1 例に認められた。この出血は DISPERSE 試験の定義による Major bleeding に分類された。PLATO 試験の定義による Minor bleeding は本試験中には認められなかった。PLATO 試験の定義による Minimal bleeding の発現率は、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群（26.0%〔13/50 例〕）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（21.7%〔10/46 例〕）よりもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（39.5%〔17/43 例〕）で高かった。PLATO 試験の定義による Minimal bleeding に分類された出血はすべて DISPERSE 試験の定義による Minor bleeding に分類された。

表 164　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（%）　－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：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 50 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 43 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 46 例
全有害事象	28 (56.0)	32 (74.4)	22 (47.8)
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）	2 (4.0)	1 (2.3)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (2.0)	0	1 (2.2)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	13 (26.0)	14 (32.6)	8 (17.4)
その他の重要な有害事象 [a]	0	0	0
出血を除く有害事象	20 (40.0)	25 (58.1)	18 (39.1)
出血	13 (26.0)	17 (39.5)	10 (21.7)
Major bleeding（DISPERSE 試験の定義による）	1 (2.0)	0	0
Minor bleeding（DISPERSE 試験の定義による）	13 (26.0)	17 (39.5)	10 (21.7)
Major bleeding（PLATO 試験の定義による）	1 (2.0)	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）	13 (26.0)	17 (39.5)	10 (21.7)
軽度	27 (54.0)	32 (74.4)	22 (47.8)
中等度	3 (6.0)	2 (4.7)	2 (4.3)
重度	0	1 (2.3)	0

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。
a　重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象を除く、特に臨床的に重要な有害事象をその他の重要な有害事象とした。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 21 から引用

表 165　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（%）　－日本人患者（試験 D5130C00065：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
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 [a]	0	0	0

表 165　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（%）　－日本人患者（試験 D5130C00065：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
出血を除く有害事象	14 (33.3)	20 (55.6)	15 (37.5)
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)
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

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。
a　重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象を除く、特に臨床的に重要な有害事象をその他の重要な有害事象とした。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 22 から引用

表 166　出血の定義（試験 D5130C00065）

PLATO 試験の定義 [a]	DISPERSE 試験の定義
Major bleeding - 致死的／生命を脅かすもの 以下のいずれかに該当するもの： • 致死的 • 頭蓋内 • 心タンポナーデを伴う心嚢内出血 • ハイポボレミックショック又は重度の低血圧のうち、出血に起因し、昇圧剤又は手術が必要となるもの • 50 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）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 • 4 単位以上の輸血（全血又は濃縮赤血球）が行われた場合	次に挙げる基準のいずれかを満たす場合を Major bleeding とする。 • 致死的 • 出血部位が重症な場合（頭蓋内、眼内、脊髄、心嚢内、関節内、後腹膜） • 2 単位以上の輸血（全血又は濃縮赤血球）を伴う臨床的に明らかな出血 • 20 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）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

表 166　出血の定義（試験 D5130C00065）

PLATO 試験の定義 [a]	DISPERSE 試験の定義
Major bleeding - その他 以下のいずれかに該当するもの： • 顕著な障害や機能不全をもたらすもの（恒久的な視力喪失をもたらす眼内出血等） • 30～50 g/L（基準範囲：130～180 g/L〔男性〕、120～160 g/L〔女性〕）のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血 • 2～3 単位の輸血（全血又は濃縮赤血球）が行われた場合 Minor bleeding 止血又は出血の治療のために医学的処置が必要となるもの（医療機関を受診して充填止血を行う必要がある鼻出血等） Minimal bleeding 処置や治療を必要としないその他の全ての出血（挫傷、歯肉出血、注射部位からの毛細血管性出血等）	その他の出血を Minor bleeding とする。

a　PLATO 試験の出血の定義は CURE 試験の定義に基づいている。2 つ以上のカテゴリの基準を満たす出血が発現した患者については、重症度が最も高いカテゴリにその出血を分類する。

2.7.6.2.4.2.6.1.2　出血を除く有害事象

投与期間及び追跡期間中（治験薬の初回投与以降）に、アジア人患者全体集団に発現したすべての有害事象（出血を除く）の事象別発現例数（%）を表 167に、日本人患者集団に発現したすべての有害事象（出血を除く）の事象別発現例数（%）を表 168に示した。また、アジア人患者全体集団に発現した、治験薬との関連性ありと判断されたすべての有害事象（出血を除く）の事象別発現例数（%）を表 169に、日本人患者集団に発現した、治験薬との関連性ありと判断されたすべての有害事象（出血を除く）の事象別発現例数（%）を表 170に示した。

アジア人患者全体集団、日本人患者集団の両集団ともに、出血を除く有害事象の中で最も多く報告されたのは、鼻咽頭炎及び腹部不快感であった。有害事象は多様な器官別大分類及び基本語にわたって報告され、特定の有害事象で発現率が高くなることはなかった。

本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。

表 167　投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%）		
	チカグレロル 45 mg 1日2回 50例	チカグレロル 90 mg 1日2回 43例	クロピドグレル 75 mg 1日1回 46例
出血を除く有害事象	20 (40.0)	25 (58.1)	18 (39.1)
感染症および寄生虫症	3 (6.0)	9 (20.9)	4 (8.7)
鼻咽頭炎	1 (2.0)	7 (16.3)	3 (6.5)
上気道感染	0	1 (2.3)	1 (2.2)
尿路感染	0	1 (2.3)	0
胃腸炎	1 (2.0)	0	0
肺炎	1 (2.0)	0	0
胃腸障害	5 (10.0)	8 (18.6)	4 (8.7)
腹部不快感	2 (4.0)	2 (4.7)	2 (4.3)
便秘	0	2 (4.7)	0
下痢	1 (2.0)	1 (2.3)	1 (2.2)
上腹部痛	0	1 (2.3)	1 (2.2)
悪心	0	1 (2.3)	0
弛緩歯	0	1 (2.3)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	0	0
嘔吐	1 (2.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.0)	3 (7.0)	0
労作性呼吸困難	0	2 (4.7)	0
呼吸困難	0	1 (2.3)	0
咳嗽	1 (2.0)	0	0
上気道の炎症	1 (2.0)	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.0)	0	0
心臓障害	2 (4.0)	2 (4.7)	0
動悸	0	1 (2.3)	0
洞性徐脈	0	1 (2.3)	0
狭心症	1 (2.0)	0	0
うっ血性心不全	1 (2.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.0)	2 (4.7)	2 (4.3)
倦怠感	1 (2.0)	1 (2.3)	1 (2.2)
注射部位反応	0	1 (2.3)	0
発熱	1 (2.0)	0	0
無力症	0	0	1 (2.2)
口渇	0	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (4.7)	2 (4.3)
関節痛	0	2 (4.7)	0

表 167　投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） チカグレロル 45 mg 1日2回 50例	 チカグレロル 90 mg 1日2回 43例	 クロピドグレル 75 mg 1日1回 46例
四肢痛	0	0	1 (2.2)
筋骨格硬直	0	0	1 (2.2)
神経系障害	3 (6.0)	1 (2.3)	0
頭痛	2 (4.0)	1 (2.3)	0
浮動性めまい	1 (2.0)	0	0
耳および迷路障害	1 (2.0)	1 (2.3)	0
回転性めまい	1 (2.0)	1 (2.3)	0
眼障害	1 (2.0)	1 (2.3)	0
結膜充血	0	1 (2.3)	0
眼瞼下垂	1 (2.0)	0	0
臨床検査	0	1 (2.3)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (2.3)	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）	0	1 (2.3)	0
口唇および口腔内癌	0	1 (2.3)	0
血管障害	0	1 (2.3)	1 (2.2)
高血圧	0	1 (2.3)	0
起立性低血圧	0	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.0)	0	4 (8.7)
接触性皮膚炎	1 (2.0)	0	1 (2.2)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0)	0	0
丘疹	0	0	1 (2.2)
そう痒症	0	0	1 (2.2)
発疹	0	0	1 (2.2)
蕁麻疹	0	0	1 (2.2)
精神障害	1 (2.0)	0	0
不眠症	1 (2.0)	0	0
腎および尿路障害	1 (2.0)	0	1 (2.2)
血尿	1 (2.0)	0	0
高窒素血症	0	0	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.2)
好酸球増加症	0	0	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (4.3)
節足動物刺傷	0	0	1 (2.2)
転倒	0	0	1 (2.2)

表 167　投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 50 例	 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 43 例	 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 46 例
挫傷	0	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.2)
糖尿病	0	0	1 (2.2)

事象名：MedDRA/J ver.13.1
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。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群で頻度が高い順に器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 23 から引用

表 168　投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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
出血を除く有害事象	14 (33.3)	20 (55.6)	15 (37.5)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	8 (22.2)	4 (10.0)
鼻咽頭炎	1 (2.4)	7 (19.4)	3 (7.5)
上気道感染	0	1 (2.8)	1 (2.5)
胃腸障害	3 (7.1)	7 (19.4)	2 (5.0)
便秘	0	2 (5.6)	0
腹部不快感	2 (4.8)	1 (2.8)	1 (2.5)
上腹部痛	0	1 (2.8)	0
下痢	0	1 (2.8)	1 (2.5)
悪心	0	1 (2.8)	0
弛緩歯	0	1 (2.8)	0
嘔吐	1 (2.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (5.6)	2 (5.0)
関節痛	0	2 (5.6)	0
四肢痛	0	0	1 (2.5)
筋骨格硬直	0	0	1 (2.5)
神経系障害	2 (4.8)	1 (2.8)	0

表 168　投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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
頭痛	1 (2.4)	1 (2.8)	0
浮動性めまい	1 (2.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.8)	1 (2.8)	0
呼吸困難	0	1 (2.8)	0
上気道の炎症	1 (2.4)	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.4)	0	0
耳および迷路障害	1 (2.4)	1 (2.8)	0
回転性めまい	1 (2.4)	1 (2.8)	0
眼障害	1 (2.4)	1 (2.8)	0
結膜充血	0	1 (2.8)	0
眼瞼下垂	1 (2.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	1 (2.8)	1 (2.5)
注射部位反応	0	1 (2.8)	0
倦怠感	1 (2.4)	0	0
口渇	0	0	1 (2.5)
心臓障害	0	1 (2.8)	0
動悸	0	1 (2.8)	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)	0	1 (2.8)	0
口唇および口腔内癌	0	1 (2.8)	0
血管障害	0	1 (2.8)	1 (2.5)
高血圧	0	1 (2.8)	0
起立性低血圧	0	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.8)	0	4 (10.0)
接触性皮膚炎	1 (2.4)	0	1 (2.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.4)	0	0
丘疹	0	0	1 (2.5)
そう痒症	0	0	1 (2.5)
発疹	0	0	1 (2.5)
蕁麻疹	0	0	1 (2.5)
精神障害	1 (2.4)	0	0
不眠症	1 (2.4)	0	0
腎および尿路障害	1 (2.4)	0	0
血尿	1 (2.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.5)
好酸球増加症	0	0	1 (2.5)

表 168　投与期間及び追跡期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (5.0)
節足動物刺傷	0	0	1 (2.5)
転倒	0	0	1 (2.5)
挫傷	0	0	1 (2.5)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.5)
糖尿病	0	0	1 (2.5)

事象名：MedDRA/J ver.13.1
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。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群で頻度が高い順に器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 24 から引用

表 169　投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 50 例	 チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 43 例	 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 46 例
出血を除く有害事象（治験薬との関連性あり）	3 (6.0)	2 (4.7)	5 (10.9)
心臓障害	1 (2.0)	1 (2.3)	0
洞性徐脈	0	1 (2.3)	0
狭心症	1 (2.0)	0	0
胃腸障害	1 (2.0)	1 (2.3)	2 (4.3)
腹部不快感	1 (2.0)	1 (2.3)	1 (2.2)
上腹部痛	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.3)	0
労作性呼吸困難	0	1 (2.3)	0
神経系障害	2 (4.0)	0	0
頭痛	2 (4.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.2)
好酸球増加症	0	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.2)

表 169　投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%）		
	チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 50 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 43 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 46 例
口渇	0	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.2)
蕁麻疹	0	0	1 (2.2)

事象名：MedDRA/J ver.13.1
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。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群で頻度が高い順に器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 25 から引用

表 170　投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された有害事象（出血を除く）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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
出血を除く有害事象（治験薬との関連性あり）	2 (4.8)	0	4 (10.0)
胃腸障害	1 (2.4)	0	1 (2.5)
腹部不快感	1 (2.4)	0	1 (2.5)
神経系障害	1 (2.4)	0	0
頭痛	1 (2.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.5)
好酸球増加症	0	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.5)
口渇	0	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.5)
蕁麻疹	0	0	1 (2.5)

事象名：MedDRA/J ver.13.1
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。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群で頻度が高い順に器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 11.3.2.4.1.8 から引用

2.7.6.2.4.2.6.1.3 出血

投与期間及び追跡期間中に、アジア人患者全体集団に発現したすべての出血の事象別発現例数（%）を表 171に、日本人患者集団に発現したすべての出血の事象別発現例数（%）を表 172に示した。また、アジア人患者全体集団に発現した、治験薬との関連性ありと判断されたすべての出血の事象別発現例数（%）を表 173に、日本人患者集団に発現した、治験薬との関連性ありと判断されたすべての出血の事象別発現例数（%）を表 174に示した。

アジア人患者全体集団において最も多く報告された出血は皮下出血であった。皮下出血の発現率には5%を超える投与群間差があり（チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群 18.0%、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 20.9%、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 6.5%）、この傾向は、治験薬との関連性ありと判断された出血のみを対象として集計した場合もすべての出血を集計した場合と同様であった。

日本人患者集団における出血の発現傾向は、アジア人患者全体集団と同様であった。

DISPERSE 試験の定義による Minor bleeding に分類された出血を発現した患者の割合は、本試験ではDISPERSE 試験と比較してほぼ同じかやや低かった。

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、Major bleeding に分類され、重篤な有害事象として報告された（詳細は2.7.6.2.4.2.6.3項参照）。これ以外に、臨床的に重要な出血はなかった。

表 171 投与期間及び追跡期間中に発現した出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%）		
	チカグレロル 45 mg 1日2回 50例	チカグレロル 90 mg 1日2回 43例	クロピドグレル 75 mg 1日1回 46例
出血	13 (26.0)	17 (39.5)	10 (21.7)
皮膚および皮下組織障害	10 (20.0)	10 (23.3)	4 (8.7)
皮下出血	9 (18.0)	9 (20.9)	3 (6.5)
紫斑	0	1 (2.3)	0
斑状出血	1 (2.0)	0	0
表皮下出血	0	0	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.0)	3 (7.0)	2 (4.3)
足関節部骨折	0	1 (2.3)	0
口唇損傷	0	1 (2.3)	0
舌損傷	0	1 (2.3)	0
挫傷	1 (2.0)	0	1 (2.2)
外傷性出血	1 (2.0)	0	0
皮膚損傷	1 (2.0)	0	0
四肢損傷	0	0	1 (2.2)

表 171　投与期間及び追跡期間中に発現した出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%）		
	チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 50 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 43 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 46 例
眼障害	1 (2.0)	1 (2.3)	0
結膜びらん	0	1 (2.3)	0
結膜出血	1 (2.0)	0	0
胃腸障害	1 (2.0)	1 (2.3)	2 (4.3)
歯肉出血	0	1 (2.3)	1 (2.2)
胃腸出血	1 (2.0)	0	0
痔核	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	1 (2.3)	2 (4.3)
鼻出血	1 (2.0)	1 (2.3)	2 (4.3)
喀血	0	0	1 (2.2)
血管障害	1 (2.0)	1 (2.3)	0
静脈出血	1 (2.0)	1 (2.3)	0
血腫	0	1 (2.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3)	0
血管穿刺部位血腫	0	1 (2.3)	0
臨床検査	0	1 (2.3)	1 (2.2)
尿中血陽性	0	1 (2.3)	1 (2.2)

事象名：MedDRA/J ver.13.1
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。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群で頻度が高い順に器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 26 から引用

表 172　投与期間及び追跡期間中に発現した出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）－日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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)
皮膚および皮下組織障害	9 (21.4)	10 (27.8)	4 (10.0)
皮下出血	9 (21.4)	9 (25.0)	3 (7.5)
紫斑	0	1 (2.8)	0
表皮下出血	0	0	1 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.8)	3 (8.3)	2 (5.0)
足関節部骨折	0	1 (2.8)	0
口唇損傷	0	1 (2.8)	0
舌損傷	0	1 (2.8)	0
挫傷	1 (2.4)	0	1 (2.5)
外傷性出血	1 (2.4)	0	0
皮膚損傷	1 (2.4)	0	0
四肢損傷	0	0	1 (2.5)
眼障害	1 (2.4)	1 (2.8)	0
結膜びらん	0	1 (2.8)	0
結膜出血	1 (2.4)	0	0
胃腸障害	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (5.0)
歯肉出血	0	1 (2.8)	1 (2.5)
胃腸出血	1 (2.4)	0	0
痔核	0	0	1 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (5.0)
鼻出血	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (5.0)
喀血	0	0	1 (2.5)
血管障害	1 (2.4)	1 (2.8)	0
静脈出血	1 (2.4)	1 (2.8)	0
血腫	0	1 (2.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.8)	0
血管穿刺部位血腫	0	1 (2.8)	0
臨床検査	0	1 (2.8)	1 (2.5)
尿中血陽性	0	1 (2.8)	1 (2.5)

事象名：MedDRA/J ver.13.1
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。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群で頻度が高い順に器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 27 から引用

表 173　投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）　－日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%）		
	チカグレロル 45 mg 1 日 2 回 50 例	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 43 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 46 例
出血（治験薬との関連性あり）	11 (22.0)	12 (27.9)	4 (8.7)
皮膚および皮下組織障害	8 (16.0)	10 (23.3)	2 (4.3)
皮下出血	7 (14.0)	9 (20.9)	2 (4.3)
紫斑	0	1 (2.3)	0
斑状出血	1 (2.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.0)	1 (2.3)	1 (2.2)
舌損傷	0	1 (2.3)	0
挫傷	1 (2.0)	0	0
外傷性出血	1 (2.0)	0	0
四肢損傷	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	1 (2.3)	2 (4.3)
鼻出血	1 (2.0)	1 (2.3)	2 (4.3)
喀血	0	0	1 (2.2)
血管障害	1 (2.0)	1 (2.3)	0
静脈出血	1 (2.0)	1 (2.3)	0
血腫	0	1 (2.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3)	0
血管穿刺部位血腫	0	1 (2.3)	0
眼障害	1 (2.0)	0	0
結膜出血	1 (2.0)	0	0
胃腸障害	1 (2.0)	0	0
胃腸出血	1 (2.0)	0	0

事象名：MedDRA/J ver.13.1
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。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで 1 回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群で頻度が高い順に器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 11.3.2.4.2.4 から引用

表 174 投与期間及び追跡期間中に発現した、治験薬との関連性ありと判断された出血の器官別大分類及び基本語別発現例数（%） －日本人患者（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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（治験薬との関連性あり）	10	(23.8)	12	(33.3)	4	(10.0)
皮膚および皮下組織障害	7	(16.7)	10	(27.8)	2	(5.0)
皮下出血	7	(16.7)	9	(25.0)	2	(5.0)
紫斑	0		1	(2.8)	0	
傷害、中毒および処置合併症	2	(4.8)	1	(2.8)	1	(2.5)
舌損傷	0		1	(2.8)	0	
挫傷	1	(2.4)	0		0	
外傷性出血	1	(2.4)	0		0	
四肢損傷	0		0		1	(2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.4)	1	(2.8)	2	(5.0)
鼻出血	1	(2.4)	1	(2.8)	2	(5.0)
喀血	0		0		1	(2.5)
血管障害	1	(2.4)	1	(2.8)	0	
静脈出血	1	(2.4)	1	(2.8)	0	
血腫	0		1	(2.8)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(2.8)	0	
血管穿刺部位血腫	0		1	(2.8)	0	
眼障害	1	(2.4)	0		0	
結膜出血	1	(2.4)	0		0	
胃腸障害	1	(2.4)	0		0	
胃腸出血	1	(2.4)	0		0	

事象名：MedDRA/J ver.13.1
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。
同一カテゴリ内の複数の事象を発現した患者は、該当するカテゴリで1回のみ集計した。
有害事象発現例数（%）は、チカグレロル 90 mg 1日2回投与群及びチカグレロル 45 mg 1日2回投与群で頻度が高い順に器官別大分類別、基本語別に示した。
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、表 11.3.2.4.2.8 から引用

2.7.6.2.4.2.6.2 死亡に至った有害事象

本試験中に死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.4.2.6.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 175に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は、チカグレロル投与群の 3 例（チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群 2 例〔日本人患者及び日本人以外のアジア人（フィリピン人）患者、各 1 例〕及びチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 1 例〔日本人患者 1 例〕）に合計 3 件報告された。

重篤な有害事象 3 件中 1 件（胃腸出血）はチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与期間中に日本人患者 1 例に発現し、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。他の 2 件は、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。

表 175　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日：投与●日目／終了・中止●日目	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	subject1*	アジア人	女	7[redacted]	28	皮下出血	12 / NA	19	回復	軽度	非重篤	あり	継続
45 mg bid		（日本人）				胃腸出血	28 / 1	10	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	subject2*	アジア人	男	6[redacted]	29	うっ血性心不全	14 / NA	8	回復	軽度	非重篤	なし	継続
45 mg bid		（日本人以外）				肺炎	54 / 26	NA	軽快	中等度	重篤	なし	NA
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	subject3*	アジア人	男	7[redacted]	29	弛緩歯	20 / NA	37	回復	軽度	非重篤	なし	継続
90 mg bid		（日本人）				口唇および口腔内癌	42 / 14	NA	未回復	重度	重篤	なし	NA
						歯肉出血	48 / 20	2	回復	軽度	非重篤	なし	NA
						歯肉出血	55 / 27	2	回復	軽度	非重篤	なし	NA

事象名：MedDRA/J ver.13.1、bid：1 日 2 回投与、NA：該当せず
有害事象発現日：投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算し、終了・中止●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、8.3.2 項、表 11.3.4.2.1 並びに付録 12.2.4、12.2.5 及び 12.2.7 から引用

＊新薬承認情報提供時に置換えた

重篤な有害事象の個別症例の詳細を以下に示した。

被験者番号： subject1* （**試験** D5130C00065）

重篤な有害事象（基本語）：**胃腸出血**			
死　因：　該当せず			**転　帰**：　回復
性　別：　女	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 45 mg bid
既往歴：　経皮的冠動脈インターベンション（20[redacted]年 4 月 17 日）、貧血			
現病歴：　椎間板突出、高血圧、高脂血症、耐糖能障害、胃炎、便秘、黄斑変性、慢性気管支炎、胆嚢ポリープ			

併用薬	経路	投与開始日	投与終了日	使用目的
Lipitor	経口	試験開始前から	継続	高脂血症
Adalat-CR	経口	試験開始前から	継続	高血圧
Mohrus tape	経皮	試験開始前から	継続	椎間板突出
Bayaspirin	経口	試験開始前から	継続	狭心症の予防
Mucosta	経口	試験開始前から	継続	慢性胃炎
Gaster D	経口	試験開始前から	継続	慢性胃炎
Pursennid	経口	試験開始前から	継続	便秘
Dasen	経口	試験開始前から	継続	慢性気管支炎
Fesin	静脈内	20[redacted]年 8 月 25 日	20[redacted]年 8 月 28 日	胃腸出血
Physiological saline solution	静脈内	20[redacted]年 8 月 25 日	20[redacted]年 8 月 28 日	胃腸出血
Gascon	経口	20[redacted]年 8 月 26 日	20[redacted]年 8 月 26 日	内視鏡検査の前処置
Pronase	経口	20[redacted]年 8 月 26 日	20[redacted]年 8 月 26 日	内視鏡検査の前処置
Ferrum	経口	20[redacted]年 9 月 3 日	継続	貧血の予防
Electrolytes NOS	経口	20[redacted]年 8 月 27 日	20[redacted]年 8 月 27 日	内視鏡検査の前処置
Laxoberon	経口	20[redacted]年 8 月 27 日	20[redacted]年 8 月 27 日	内視鏡検査の前処置
Hepaflush	静脈内	20[redacted]年 8 月 25 日	20[redacted]年 8 月 27 日	ヘパリンロック
Xylacaine viscous	経口	20[redacted]年 8 月 25 日	20[redacted]年 8 月 26 日	麻酔
Gulucagon	筋肉内	20[redacted]年 8 月 25 日	20[redacted]年 8 月 27 日	内視鏡検査の前処置
Sodium bicarbonate	経口	20[redacted]年 8 月 26 日	20[redacted]年 8 月 26 日	内視鏡検査の前処置
Xylocaine jelly	口腔粘膜	20[redacted]年 8 月 25 日	20[redacted]年 8 月 26 日	麻酔
Xylocaine jelly	直腸内	20[redacted]年 8 月 27 日	20[redacted]年 8 月 27 日	麻酔
Lucentis	点眼	試験開始前から	20[redacted]年 8 月 9 日	黄斑変性

＊新薬承認情報提供時に置換えた

非重篤な有害事象： 皮下出血	
経過・処置：	
20[redacted]年 7 月 29 日	治験薬の投与を開始した。
20[redacted]年 8 月 9 日	投与 12 日目、皮下出血が発現した。
20[redacted]年 8 月 12 日	診察で、皮下出血を確認した。皮下出血は右手首（直径 3 cm）、左腿（直径 3 cm）及び左手（直径 1 cm）に認められた。 特発性出血で、重症度は軽度、重篤度は非重篤、Minimal bleeding と判定された。また、皮下出血と治験薬との関連性ありと判断された。治験薬の投与は継続された。皮下出血の治療を目的とした薬剤投与は行われなかった。
20[redacted]年 8 月 25 日	投与 28 日目、血液学的検査及び診察で、胃腸出血が疑われた。 便潜血：＋、血液学的検査にて Hb：7.7 g/dL。 特発性出血で、重症度は中等度、重篤度は重篤、Major bleeding（致死的／生命を脅かすもの）と判定された。治験薬の投与は中止された（投与期間 28 日間）。 胃腸出血の治療のため、Fesin 40 mg/day の静脈内投与を開始し（20[redacted]年 8 月 28 日投与終了）、Physiological saline solution を 500 mL/day 静脈内投与した。
20[redacted]年 8 月 26 日	胃腸出血の治療のため、Physiological saline solution を 100 mL/day 静脈内投与した（20[redacted]年 8 月 28 日投与終了）。 上部消化管内視鏡検査にて異常所見を認めなかった。 同日 17：35～23：30 に濃縮赤血球 4 単位を輸血した（同種血輸血）。 血液学的検査にて Hb：7.3 g/dL、Ht：23.9%。
20[redacted]年 8 月 27 日	大腸内視鏡検査にて異常所見を認めなかった。 血液学的検査にて Hb：11.0 g/dL、Ht：34.1%。 皮下出血は回復した（持続期間 19 日間）。
20[redacted]年 8 月 29 日	退院。
20[redacted]年 9 月 3 日	胃腸出血は回復した（持続期間 10 日間）。
20[redacted]年 9 月 24 日	試験を終了した（試験期間 58 日）。
治験薬との因果関係及び担当医師の見解： 関連性あり 治験担当医師は、胃腸出血と治験薬との関連性ありと判断した。	

事象名：MedDRA/J ver.13.1、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、8.3.2 項、表 11.3.4.2.1 並びに付録 12.2.4、12.2.5 及び 12.2.7 から引用

被験者番号： subject2* （**試験** D5130C00065）

重篤な有害事象（基本語）：**肺炎**			
死　因：　該当せず			**転　帰**：　軽快
性　別：　男	**年　齢**：　6[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 （**民族**）　（日本人以外）	**投与群**：　チカグレロル 45 mg bid
既往歴：　心筋梗塞（20[redacted]年）			
現病歴：　狭心症（安定、20[redacted]年～）、高血圧、冠動脈疾患			

併用薬	**経路**	**投与開始日**	**投与終了日**	**使用目的**
Aspirin	経口	試験開始前から	継続	冠動脈疾患
Isosorbide mononitrate	経口	試験開始前から	継続	冠動脈疾患
Metoprolol	経口	試験開始前から	継続	冠動脈疾患
Imidapril	経口	試験開始前から	継続	冠動脈疾患
Simvastatin	経口	試験開始前から	継続	冠動脈疾患
Furosemide	経口	20[redacted]年 11 月 4 日	20[redacted]年 11 月 8 日	うっ血性心不全
Montelukast	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎
Ansimar	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎
Azithromycin	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎
Budesonide	吸入	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎
Ectrin (Erdosteine)	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎
Trimetazidine hydrochloride	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	冠動脈疾患
Paracetamol	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎
Pharmaton	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎
Sodium ascorbate	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎
Neurobion	経口	20[redacted]年 12 月 13 日	継続	肺炎

非重篤な有害事象：　うっ血性心不全

経過・処置：

20[redacted]年 10 月 21 日	治験薬の投与を開始した。
20[redacted]年 11 月 3 日	投与 14 日目、うっ血性心不全が発現した。 治験薬の投与は継続された。
20[redacted]年 11 月 4 日	うっ血性心不全の治療のため、Furosemide 10 mg/day の経口投与を開始した（20[redacted]年 11 月 8 日投与終了）。 うっ血性心不全の重症度は軽度、重篤度は非重篤と判定された。また、うっ血性心不全と治験薬との関連性なしと判断された。
20[redacted]年 11 月 10 日	うっ血性心不全は回復した（持続期間 8 日間）。
20[redacted]年 11 月 18 日	治験薬の投与を終了した（投与期間 29 日間）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

20[redacted]年 12 月 13 日	投与 54 日目（投与終了 26 日目）、肺炎が発現した。 肺炎の重症度は中等度、重篤度は重篤と判定された。 肺炎の治療のため、Montelukast 20 mg/day、Ansimar 400 mg/day、Azithromycin 250 mg/day、Ectrin (Erdosteine) 20 mg/day、Paracetamol（必要に応じて）、Pharmaton 90.3 mg/day、Sodium ascorbate 1000 mg/day 及び Neurobion 300 mg/day の経口投与並びに Budesonide 2 nebules/day の吸入を開始した（すべて試験終了時に投与継続中）。 なお、同日に、合併症である冠動脈疾患に対する Trimetazidine hydrochloride 70 mg/day の経口投与も開始した（試験終了時に投与継続中）。
20[redacted]年 12 月 17 日	試験を終了した（試験期間 58 日間）。 試験終了時点での肺炎の転帰は軽快と判定された。
治験薬との因果関係及び担当医師の見解：　　関連性なし 治験担当医師は、肺炎と治験薬との関連性なしと判断した。	

事象名：MedDRA/J ver.13.1、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、8.3.2 項、表 11.3.4.2.1 並びに付録 12.2.4、12.2.5 及び 12.2.7 から引用

被験者番号： subject3* （**試験** D5130C00065）

重篤な有害事象（基本語）：口唇および口腔内癌			
死　因：　該当せず		**転　帰**：　未回復	
性　別：　男	**年　齢**：　7[redacted]歳	**人　種**：　アジア人 **（民族）**　（日本人）	**投与群**：　チカグレロル 90 mg bid
既往歴：　心筋梗塞（20[redacted]年 12 月 2 日）、経皮的冠動脈インターベンション（20[redacted]年 12 月 2 日）			
現病歴：　高血圧、2 型糖尿病、痒疹、胃炎、歯周炎			

併用薬	経路	投与開始日	投与終了日	使用目的
Bayaspirin	経口	試験開始前から	継続	陳旧性心筋梗塞
Olmetec	経口	試験開始前から	継続	高血圧
Atelec	経口	試験開始前から	継続	高血圧
Gaster D	経口	試験開始前から	継続	胃炎
Sitagliptin phosphate	経口	試験開始前から	継続	2 型糖尿病
Basen OD	経口	20[redacted]年 7 月 9 日	継続	2 型糖尿病
Antebate ointment	経皮	20[redacted]年 6 月 30 日	20[redacted]年 7 月 6 日	痒疹
Flomox	経口	20[redacted]年 7 月 27 日	20[redacted]年 7 月 30 日	感染の予防
Flomox	経口	20[redacted]年 8 月 9 日	20[redacted]年 8 月 12 日	感染の予防
Flomox	経口	20[redacted]年 8 月 16 日	継続	感染の予防
Benzethonium chloride	口腔粘膜	20[redacted]年 7 月 27 日	20[redacted]年 8 月 3 日	感染の予防
Benzethonium chloride	口腔粘膜	20[redacted]年 8 月 9 日	20[redacted]年 8 月 12 日	感染の予防
Xylocain	口腔粘膜	20[redacted]年 7 月 27 日	20[redacted]年 7 月 27 日	麻酔
Xylocain	口腔粘膜	20[redacted]年 8 月 9 日	20[redacted]年 8 月 9 日	麻酔
Xylocain	口腔粘膜	20[redacted]年 8 月 16 日	20[redacted]年 8 月 16 日	麻酔
Lidomex	経皮	20[redacted]年 6 月 14 日	20[redacted]年 6 月 21 日	痒疹

非重篤な有害事象：　弛緩歯、歯肉出血×2 事象

経過・処置：

20[redacted]年 6 月 23 日	治験薬の投与を開始した。
20[redacted]年 7 月 12 日	投与 20 日目、弛緩歯が発現した。重症度は軽度、重篤度は非重篤と判定された。 また、弛緩歯と治験薬との関連性なしと判断された。治験薬の投与は継続された。 弛緩歯の治療を目的とした薬剤投与は行われなかった。
20[redacted]年 7 月 21 日	治験薬の投与を終了した（投与期間 29 日間）
20[redacted]年 8 月 3 日	投与 42 日目（投与終了 14 日目）、口唇および口腔内癌が発現した。 口唇および口腔内癌の重症度は重度、重篤度は重篤と判定された。 口唇および口腔内癌の治療を目的とした薬剤投与は行われなかった。
20[redacted]年 8 月 9 日	投与 48 日目（投与終了 20 日目）、歯肉出血（1 事象目）が発現した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

20[redacted]年 8 月 10 日	歯肉出血（1 事象目）は回復した（持続期間 2 日間）。
20[redacted]年 8 月 16 日	投与 55 日目（投与終了 27 日目）、歯肉出血（2 事象目）が発現した。
20[redacted]年 8 月 17 日	歯肉出血（2 事象目）は回復した（持続期間 2 日間）。 また、弛緩歯は回復した（持続期間 37 日間）。
20[redacted]年 8 月 18 日	試験を終了した（試験期間 57 日間）。 同日、診察で、歯肉出血の 1 事象目及び 2 事象目について確認がなされた。いずれも歯槽堤の出血であった。また、いずれも治療・処置による出血で、重症度は軽度、重篤度は非重篤、Minimal bleeding と判定された。また、歯肉出血の 1 事象目及び 2 事象目ともに、治験薬との関連性なしと判断された。歯肉出血の治療を目的とした薬剤投与は行われなかった。 試験終了時点での口唇および口腔内癌の転帰は未回復と判定された。
治験薬との因果関係及び担当医師の見解：　　関連性なし 治験担当医師は、口唇および口腔内癌と治験薬との関連性なしと判断した。	

事象名：MedDRA/J ver.13.1、bid：1 日 2 回投与
投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
終了●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、8.3.2 項、表 11.3.4.2.1 並びに付録 12.2.4、12.2.5 及び 12.2.7 から引用

2.7.6.2.4.2.6.4　　治験薬投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止した症例一覧を表 176に示した。

有害事象により治験薬の投与を中止したのは日本人患者 2 例であった。このうちチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の 1 例は胃腸出血（詳細は2.7.6.2.4.2.6.3項参照）により、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の 1 例は蕁麻疹により治験薬投与中止に至った。

表 176　有害事象により治験薬の投与を中止した症例一覧（試験 D5130C00065：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種（民族）	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日：投与●日目／終了・中止●日目	持続期間（日）	転帰	重症度	重篤／非重篤	因果関係	治験薬の処置
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	subject1*	アジア人	女	7[redacted]	28	皮下出血	12 / NA	19	回復	軽度	非重篤	あり	継続
45 mg bid		（日本人）				胃腸出血	28 / 1	10	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	[redacted]	アジア人	男	6[redacted]	14	鼻出血	3 / NA	1	回復	軽度	非重篤	あり	継続
75 mg qd		（日本人）				蕁麻疹	12 / NA	10	回復	中等度	非重篤	あり	投与中止
						そう痒症	20 / 7	23	回復	軽度	非重篤	なし	NA

事象名：MedDRA/J ver.13.1、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与、NA：該当せず
有害事象発現日：投与●日目は治験薬の投与開始日を 1 日目として起算し、終了・中止●日目は治験薬の投与終了又は中止日を 1 日目として起算
試験 D5130C00065 の治験総括報告書、8.3.3 項、表 11.3.5.2.1 並びに付録 12.2.4、12.2.5 及び 12.2.7 から引用

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.6.2.4.2.6.5 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象に該当する有害事象の報告はなかった。

2.7.6.2.4.2.6.6 臨床検査値

2.7.6.2.4.2.6.6.1 血液学的検査

アジア人患者全体集団のいずれの投与群でも、血液学的検査項目の平均値の推移に臨床的に重要な変化はみられなかった。日本人患者集団の結果も同様であった。

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2.7.6.2.4.2.6.3項参照）によるものであった。

2.7.6.2.4.2.6.6.2 血液生化学検査

アジア人患者全体集団で、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のを除き、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。日本人患者集団の結果も同様であった。

2.7.6.2.4.2.6.6.3 尿検査

アジア人患者全体集団、日本人患者集団の両集団ともに、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。

2.7.6.2.4.2.6.7 バイタルサイン、心電図、身体所見及びその他の安全性の項目

2.7.6.2.4.2.6.7.1 バイタルサイン

アジア人患者全体集団、日本人患者集団の両集団ともに、いずれの投与群でもバイタルサインには臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.6.7.2 心電図

アジア人患者全体集団、日本人患者集団の両集団ともに、いずれの投与群でも 12 誘導心電図には臨床的に重要な変化は認められなかった。QTc 延長は認められず、徐脈の傾向も認められなかった。

日本人患者のみを対象に実施したホルター心電図測定では、発作性心房細動が 2 例（チカグレロル 45 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、各 1 例）に認められたものの、3 秒を超える心室の一時停止は認められなかった。いずれの投与群の日本人患者にも、ホルター心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.6.7.3 身体所見

臨床的に重要な身体所見は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 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を対象に、二重盲検下で 4 週間、2 用量（45 mg 及び 90 mg 1 日 2 回）のチカグレロルとアスピリンを併用投与又はクロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）をアスピリンと併用投与し、チカグレロルの薬力学、体内動態及び安全性を検討した。

チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群では、チカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の両投与群よりも良好な薬力学プロファイルを示した。概して、本試験の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、DISPERSE 試験と比較して低値傾向にあり、この傾向は特にチカグレロル 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 回投与群との ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の差は、本試験と DISPERSE 試験とで同様であった。本試験ではチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と比較して常に高かったのに対し、DISPERSE 試験ではチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群（本試験のチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群に相当）の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群に近い値であった。

日本人患者でのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（C_{max}、AUC_{τ}）は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群ではチカグレロル 45 mg 1 日 2 回投与群のほぼ 2 倍であり、用量比例性の反応を示した。

日本人患者の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く異なってはいなかった。

Week 4（定常状態）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$は、DISPERSE 試験における白人患者と比較して日本人患者では 1.3～1.5 倍高値であった。この結果は、これまでの試験で認められたアジア人と白人との人種差と矛盾しなかった。

概して、本試験では、日本人患者及び日本人以外のアジア人患者全体集団、日本人患者集団の両集団ともに、重要な安全性上の懸念はなかった。

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、これまでに確認されている安全性プロファイルと一致した。

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

2.7.6.2.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 177に示した。

表 177 試験方法の概略（試験 D5130C00038）

項目	内容
治験の標題	健康な男性及び女性被験者を対象に、AZD6140 の絶対バイオアベイラビリティを求める非盲検単施設無作為化 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： 経口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求める 副次的目的： ・ チカグレロルを経口及び静脈内投与したときのチカグレロルの体内動態を明らかにする ・ チカグレロルを経口及び静脈内投与したときの AR-C124910XX の体内動態を明らかにする ・ チカグレロルの安全性及び忍容性を評価する
治験デザイン	非盲検、無作為化、単施設、2 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の健康な男性及び女性（ただし、女性の場合は、閉経後又は外科的避妊手術を施術されていること）；体重 50 kg 以上；BMI 20～30 kg/m^2；身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に問題のない者
主要な除外基準	賦形剤（[redacted]及び[redacted]）に対して過敏症又は有害反応を発現したことがある者
目標症例数	無作為割付け例数として 12 例、解析対象例数として 10 例以上
症例数の設定根拠	統計的な目標症例数の算出は実施しなかった。チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティを求めることが可能で、チカグレロルに曝露される健康被験者数を最小限にするために妥当な症例数として 10 例を選択した。
使用薬剤	処方 A：チカグレロル錠 90 mg：市販予定製剤（うすい黄色、円形、フィルムコーティング）（製剤番号 製剤22＊）（ロット番号 [redacted]） 処方 B：チカグレロル注射液（0.1 mg/mL）（製剤番号 製剤15＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	被験者を、投与期第 1 期の投与 1 日目に 2 つの投与順序（以下に示す処方 A 及び B を、AB 又は BA の順序で投与する）のうち 1 つに無作為に割り付けた。2 つの投与期の間にウォッシュアウト期間（7 日間以上）を設けた。 処方 A：チカグレロル 90 mg を単回経口投与 処方 B：チカグレロル 15 mg を単回静脈内注射 チカグレロル注射液（0.1 mg/mL）150 mL を 30 分かけて（静注速度 300 mL/h）静脈内注射した。 各投与期の投与 1 日目に、一晩絶食後（10 時間）に治験薬を投与し、投与後

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 177　試験方法の概略（試験 D5130C00038）

項目	内容
	4 時間まで絶食とした。
投与期間	単回投与×2 期
治験スケジュール	表 178を参照。 スクリーニング期間 28 日間以内、投与期×2 期（各 5 日間）のクロスオーバーとし、投与期第 1 期と第 2 期の間のウォッシュアウト期間を 7 日間以上とし、投与期第 2 期後 3～5 日の追跡調査を設定した。
評価項目	薬物動態 チカグレロル：絶対バイオアベイラビリティ F（主要評価項目）、最高血漿中濃度 C_{max}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、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_{0-t}、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、投与後 0 時間から定量限界以上の最終観測時点までの 1 次モーメント曲線下面積 $AUMC_{0-t}$、投与後 0 時間から無限大時間までの 1 次モーメント曲線下面積 AUMC、消失半減期 $t_{½}$、全身クリアランス CL、経口クリアランス CL/F、終末相分布容積 V_z、定常状態分布容積 V_{ss}（静注投与のみ）、平均吸収時間 MAT（経口投与のみ）、平均滞留時間 MRT AR-C124910XX：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC、AUMC、$t_{½}$、チカグレロルに対する C_{max} 比、チカグレロルに対する AUC 比 主要薬物動態パラメータは、絶対バイオアベイラビリティ算出に用いる AUC（経口）及び AUC（静注）とした。 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図
解析方法	経口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（F）は以下の手順で推定した。チカグレロルの 2 つの製剤（経口投与製剤と静脈内投与製剤）を投与したときの用量補正した AUC は対数変換し、製剤、投与順序及び時期を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果として分散分析（ANOVA）モデルに基づいて解析を行った。製剤の影響「log（AUC〔経口〕／用量〔経口〕）－log（AUC〔静注〕／用量〔静注〕）」を主要な比較検討の対象として、平均及びその 95%信頼区間を用いて推定した。これらを逆対数変換して絶対バイオアベイラビリティを推定した。また、各製剤の用量補正した AUC の幾何平均及び 95%信頼区間も算出した。 絶対バイオアベイラビリティ（F）： F＝（AUC〔経口〕／用量〔経口〕）／（AUC〔静注〕／用量〔静注〕）
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	2007 年 3 月～2007 年 5 月

表 178　治験スケジュール（試験 D5130C00038）

項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ 来院 1	投与期第 1 期 来院 2					ｳｫｯｼｭｱｳﾄ期間（7 日間以上）	投与期第 2 期 来院 3					追跡調査 来院 4（投与期第 2 期後 3～5 日）
日	-28～-2	-1	1	2	3	4		-1	1	2	3	4	7～9
同意取得、人口統計学的特性、病歴・手術歴	X												
選択・除外基準	X	X						X					
通常の診察[a]	X												X
簡易診察[b]		X		X				X		X			
12 誘導心電図	X	X						X					X
バイタルサイン[c]	X	X	X					X	X				X
臨床検査[d]	X	X		X				X		X			X
ウイルス検査[e]	X												
妊娠検査[f]	X	X						X					X
尿中アルコール・尿中薬物検査[g]	X	X						X					
無作為割付け			X										
チカグレロル体内動態評価用検体採取[h]			X	X	X	X			X	X	X	X	
チカグレロル投与			X						X				
併用薬	X==========X												
有害事象[i]	X==========X												
同意取得（遺伝子検査）	X												
遺伝子検査用採血[j]			X										
入院		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	

a　身長及び体重はスクリーニング時のみ測定
b　簡易診察は投与前及び投与後 24 時間に実施
c　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）は投与 1 日目の朝（両製剤の投与前）並びに静脈内投与後 2 時間及び 4 時間に測定

d　　血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を含む。スクリーニング時、追跡調査時、投与前日及び投与後 24 時間に実施。
e　　B 型肝炎検査、C 型肝炎検査及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査を含む。
f　　血清妊娠検査はスクリーニング時、投与前日（投与期第 1 期及び第 2 期）及び追跡調査時に実施（女性のみ）
g　　スクリーニング時及び投与前日（投与期第 1 期及び第 2 期）に実施
h　　静脈内投与の際には治験薬を投与した腕と反対の腕から採血した。
i　　重篤な有害事象は同意取得から追跡調査時までに収集し、他のすべての有害事象は投与期第 1 期投与 1 日目から追跡調査時まで収集した。
j　　投与期第 1 期の投与 1 日目の投与前に採血
試験 D5130C00038 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳

12 例が組み入れられ、すべての被験者に治験薬が投与された。このうち 11 例が試験を完了し、1 例は過去にチカグレロルの他の試験に参加していたことが判明したために試験を中止した。この 1 例は投与期第 1 期の静脈内投与後に中止し、投与期第 2 期の経口投与を受けなかったため、チカグレロルを静脈内投与された被験者は 12 例、経口投与された被験者は 11 例であった。それぞれの製剤が投与されたすべての被験者を各製剤の安全性解析対象とし、中止例 1 例を除く 11 例を薬物動態解析対象とした。

組み入れられた健康被験者 12 例はすべて男性であり、平均年齢は 31.6 歳（範囲：22～45 歳）、平均体重は 80.3 kg（範囲：54.4～95.2 kg）、平均 BMI は 25.0 kg/m^2（範囲：21.0～29.2 kg/m^2）であった。人種別では白人 1 例、黒人 9 例、その他 2 例であった。

2.7.6.2.5.2.2 薬物動態の結果

チカグレロルを 90 mg 単回経口投与及び 15 mg 単回静脈内投与したときの AUC より推定したチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティを表 179に示した。

絶対バイオアベイラビリティの幾何平均は 36%（95%信頼区間：30～42%）であった。個々の被験者のバイオアベイラビリティの範囲は 25.4～64.0%であった。

表 179 チカグレロルを 90 mg 単回経口投与及び 15 mg 単回静脈内投与したときの AUC より推定したチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティ（試験 D5130C00038：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	チカグレロル 15 mg 単回静脈内投与		チカグレロル 90 mg 単回経口投与		幾何平均の比 [a]	
	例数	幾何平均	例数	幾何平均	点推定値 (F)[b]	95%信頼区間 (下限，上限)
用量補正した AUC (ng·h/mL·mg)	11	70.57	11	25.06	0.36	(0.30, 0.42)

a 幾何平均の比（チカグレロル〔経口〕／チカグレロル〔静注〕）
b 点推定値がチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティ（F）を示す
試験 D5130C00038 の治験総括報告書、表 14 から引用

チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを表 180に、血漿中濃度推移をそれぞれ図 40及び図 41に示した。

チカグレロル 90 mg を単回経口投与したとき、吸収は速やかで t_{max}（中央値）は 1.5 時間、MAT（幾何平均、以下同様）は 2.267 時間であった。$t_{½}$及び MRT はそれぞれ 8.12 時間及び 8.61 時間であった。CL/F は 40.3 L/h であった。C_{max}（403.0 ng/mL）及び AUC（2233 ng·h/mL）は、他の薬物動態試験の 90 mg 投与時の結果と類似していた。

本試験は、チカグレロル静脈内投与時の薬物動態を検討する初めての試験であった。チカグレロル 15 mg を 30 分かけて静注したときの t_{max}（中央値）は 0.48 時間で、静注終了時と一致して

いた。$t_{½}$及び MRT（幾何平均、以下同様）はそれぞれ 6.75 時間及び 6.17 時間であった。MRT の静脈内投与時と経口投与時との差は、経口投与後の MRT に対して MAT が関与していることを示した。CL は 14.2 L/h、V_{ss} は 87.5 L であった。C_{max} 及び AUC はそれぞれ 449.1 ng/mL 及び 1057.5 ng·h/mL であった。AUC の静脈内投与時と経口投与時との差は、投与した用量の差及び経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する初回通過代謝の影響の両方によると考えられた。

AR-C124910XX の $t_{½}$は、経口投与時と静脈内投与時とでほぼ同じであった。静脈内投与時の AR-C124910XX の t_{max}（中央値）は 1.74 時間で、静注終了時以降であった。チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比はともに静脈内投与時よりも経口投与時に高かったことから、AR-C124910XX の大部分が経口投与後の吸収過程において初回通過代謝の一部として形成されることが示唆された。

表 180　チカグレロルを 90 mg 単回経口投与又は 15 mg 単回静脈内投与したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00038：薬物動態解析対象集団）

パラメータ [a]	チカグレロル 15 mg 単回静脈内投与 11 例	チカグレロル 90 mg 単回経口投与 11 例
チカグレロル		
C_{max} (ng/mL)	449.1 (28.9)	403.0 (38.7)
t_{max} (h)	0.48 (0.47～0.49)	1.49 (0.99～4.99)
MAT (h)	NA	2.267 (45.76)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1042.5 (21.23)	2209.2 (35.76)
AUC (ng·h/mL)	1057.5 (20.84)	2232.9 (35.52)
$t_{½}$ (h)	6.753 (18.0)	8.123 (16.5)
MRT (h)	6.167 (9.95)	8.614 (11.63)
CL (L/h)、CL/F (L/h)[b]	14.19 (20.8)	40.31 (35.5)
V_z (L)、V_z/F (L)[b]	138.170 (19.09)	472.334 (30.47)
V_{ss} (L)	87.477 (20.02)	NA
AR-C124910XX		
C_{max} (ng/mL)	16.539 (26.92)	143.479 (27.40)
t_{max} (h)	1.740 (1.24～2.00)	2.00 (1.49～4.99)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	144.845 (27.98)	1126.943 (28.46)
AUC (ng·h/mL)	182.500 (26.31)	1182.465 (26.66)
$t_{½}$ (h)	8.290 (31.66)	8.110 (11.64)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対する C_{max} 比	0.037 (20.2)	0.356 (23.0)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対する AUC 比	0.173 (22.4)	0.530 (21.1)

NA：該当せず

a　t_{max}：中央値（範囲）、他のパラメータ：幾何平均（変動係数%）。幾何平均及び変動係数は対数変換データに基づいて算出した。

b　静脈内投与では CL (L/h)及び V_z (L)、経口投与では CL/F (L/h)及び V_z/F (L)を算出した。

試験 D5130C00038 の治験総括報告書、表 S1、表 11.2.1 及び表 11.2.2 から引用

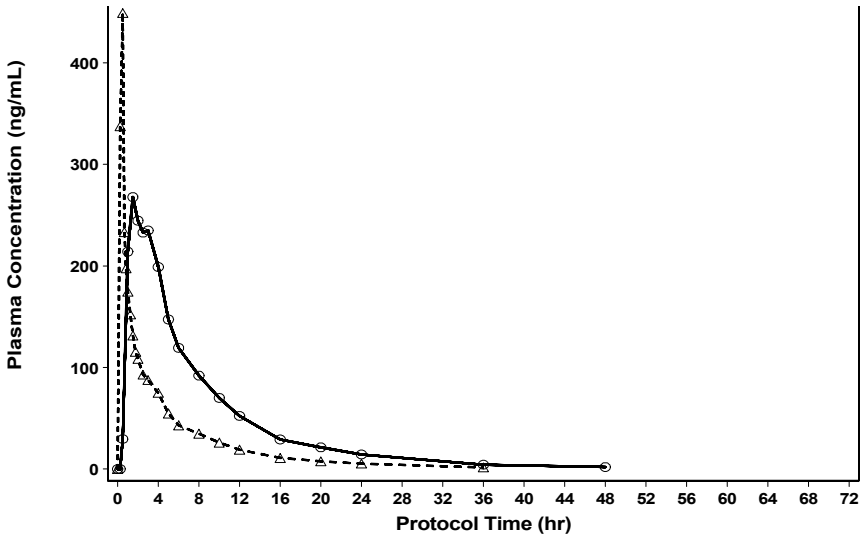


図 40　　チカグレロルを 90 mg 単回経口投与又は 15 mg 単回静脈内投与したときのチカグレロルの血漿中濃度（幾何平均）の推移（試験 D5130C00038：薬物動態解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル
試験 D5130C00038 の治験総括報告書、図 2 から引用

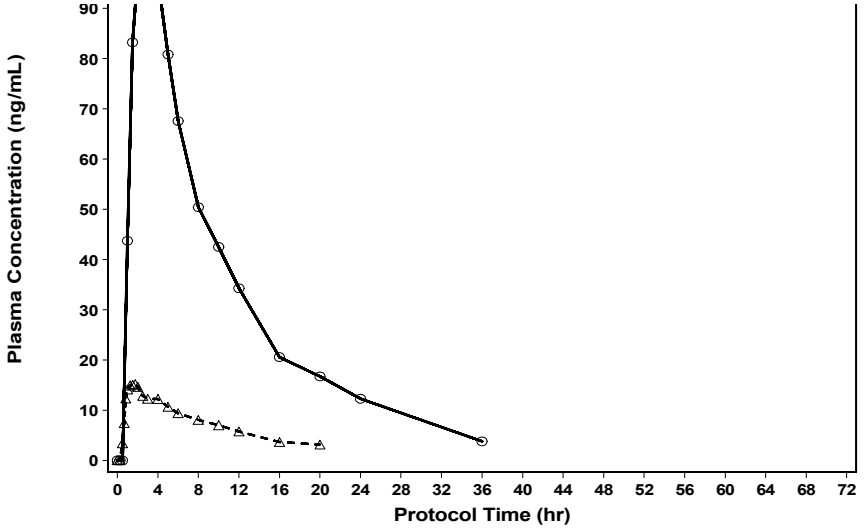


図 41　　チカグレロルを 90 mg 単回経口投与又は 15 mg 単回静脈内投与したときの AR-C124910XX の血漿中濃度（幾何平均）の推移（試験 D5130C00038：薬物動態解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル
試験 D5130C00038 の治験総括報告書、図 3 から引用

2.7.6.2.5.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 181に示した。

本試験全体で、有害事象は 3 例に 5 件発現した。このうち 2 例では経口投与後のみに発現し（鼻漏及び眼そう痒症 1 例；咽喉頭疼痛 1 例）、残り 1 例では両処方（静脈内投与後：注射部位紅斑、経口投与後：頭痛）で発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。いずれの有害事象も、1 例のみに発現し、軽度であった。また、眼そう痒症を除き、いずれも試験期間中に回復した。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は注射部位紅斑のみであった。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現はなく、有害事象により中止に至った被験者もなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見に問題となる変化は認められなかった。

チカグレロルを経口及び静脈内投与したときの忍容性は良好であった。

表 181 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00038：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 15 mg 単回静脈内投与 12 例		チカグレロル 90 mg 単回経口投与 11 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	1 (8.3)	1	3 (27.3)	4
重篤な有害事象	0		0	
その他の重要な有害事象 [b]	0		0	
治験薬投与中止に至った有害事象	0		0	
死亡	0		0	

a 同一カテゴリの複数事象を発現した被験者は、当該カテゴリで 1 例として集計した。複数のカテゴリの事象を発現した被験者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。

b 重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象を除く、特に臨床的に重要な有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。

試験 D5130C00038 の治験総括報告書、表 19 からの引用

2.7.6.2.5.3 結論

健康男性被験者にチカグレロルを 90 mg 単回経口投与及び 15 mg 単回静脈内投与し、チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティを求めるとともに、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態、安全性及び忍容性を評価した。

チカグレロルの絶対バイオアベイラビリティの幾何平均は 36%であった。静脈内投与したときのチカグレロルの CL は 14.2 L/h、V_{ss} は 87.5 L であった。代謝物 AR-C124910XX のチカグレロルに対する C_{max} 比及び AUC 比が静脈内投与時よりも経口投与時に高かったことから、AR-C124910XX の大部分が経口投与後の吸収過程において初回通過代謝の一部として形成されることが示唆された。

チカグレロルを経口及び静脈内投与したときの忍容性は良好であり、本試験において新たな安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.2.6 食事の影響試験（試験 D5130C00033）

2.7.6.2.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 182に示した。

表 182 試験方法の概略（試験 D5130C00033）

項目	内容
治験の標題	健康な男性及び女性被験者を対象に、[redacted]していない AZD6140 を含有する第Ⅲ相用錠剤及び[redacted]した AZD6140 を含有する第Ⅲ相用錠剤を投与したときの AZD6140 の体内動態に及ぼす食事の影響の評価を目的とした非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	**主要目的：** A 群：[redacted]していないチカグレロルを含有する錠剤（以下、[redacted]錠）投与後のチカグレロルの体内動態に及ぼす食事の影響を評価する。 B 群：[redacted]したチカグレロルを含有する錠剤（以下、[redacted]錠）投与後のチカグレロルの体内動態に及ぼす食事の影響を評価する。 **副次的目的：** 1. チカグレロルの[redacted]錠及び[redacted]錠投与時の AR-C124910XX の体内動態を、それぞれの製剤について食後投与時と空腹時投与時で比較する。 2. チカグレロルの[redacted]錠又は[redacted]錠の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー、単施設、単回投与試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の男性又は女性（ただし、女性の場合、閉経後又は外科的避妊手術を施術されていること）；体重 50 kg 以上；BMI 18～30 kg/m^2；身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインに問題のない者
主要な除外基準	喫煙者又は 6 カ月以内に喫煙歴若しくはニコチン含有製品使用歴のある者
目標症例数	各群への割付け例数として 52 例、解析対象例数として各群 22 例
症例数の設定根拠	試験 D5130C00019 において[redacted]のチカグレロル錠 200 mg を 26 例の被験者に単回投与した際に推定された AUC 及び C_{max} の被験者間変動係数（CV）はそれぞれ 32.7%及び 28.8%であった。被験者内での相関係数を 0.65 と仮定すると、AUC 及び C_{max} の被験者内 CV はそれぞれ 19.4%及び 17.0%と推定された。空腹時及び食後の両投与条件下で[redacted]錠及び[redacted]錠をそれぞれ 270 mg 投与する場合の AUC 及び C_{max} にも同様の変動を仮定し、データが対数正規分布すると仮定すると、AUC 及び C_{max} のいずれについても空腹時投与と食後投与との比の 95%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲に収まることを 90%以上の検出力で検出するのに必要な症例数は、各群 22 例であった。個々の試験のサンプルを採取する集団の間では完全な独立性に欠けているため、多重性を調整した。以上は、比の真値を 1.0 と仮定し、有意水準 0.05 とする片側検定に基づいて計算した。有意水準は 2 つの食事の影響評価に対して調整した。このほかには、事前に計画した多重比較に対して調整はしなかった。

表 182　試験方法の概略（試験 D5130C00033）

項目	内容
使用薬剤	A 群：チカグレロル[redacted]錠 90 mg （製剤番号 製剤17＊）（ロット番号 [redacted]） B 群：チカグレロル[redacted]錠 90 mg （製剤番号 製剤18＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	投与期第 1 期の投与 1 日目に、被験者を順に A 群又は B 群に交互に割り付け、各群でクロスオーバー法による 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。 A 群：投与期第 1 期に、空腹時又は食後の 2 つの投与条件のいずれかで、チカグレロル[redacted]錠 270 mg（90 mg×3）を単回経口投与した。投与期第 1 期終了後にウォッシュアウト期間（7 日間以上）を設け、投与期第 2 期にもう一方の投与条件でチカグレロル[redacted]錠 270 mg（90 mg×3）を単回経口投与した。 B 群：投与期第 1 期に、空腹時又は食後の 2 つの投与条件のいずれかによりチカグレロル[redacted]錠 270 mg（90 mg×3）を単回経口投与した。投与期第 1 期終了後にウォッシュアウト期間（7 日間以上）を設け、投与期第 2 期にもう一方の投与条件でチカグレロル[redacted]錠 270 mg（90 mg×3）を単回経口投与した。 空腹時投与：一晩絶食後（10 時間）に上記の治験薬を単回経口投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。 食後投与　：合計 1000 カロリーまでの高脂肪食（蛋白質 150 カロリー、炭水化物 250 カロリー、脂肪 500～600 カロリー）を摂取後、直ちに上記の治験薬を単回経口投与した。
投与期間	単回投与×2 期
治験スケジュール	表 183を参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×2 期（各 4 日間）のクロスオーバー、投与期の間のウォッシュアウト期間を 7 日間以上とした。
評価項目	<u>薬物動態</u> チカグレロル：最高血漿中濃度 C_{max}（主要評価項目）、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（主要評価項目）、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_{0-t}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL/F AR-C124910XX：C_{max}、AUC_{0-t}、$t_{½}$、t_{max}、AUC <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見
解析方法	A 群又は B 群ごとに以下の解析を実施した。 対数変換したチカグレロルの C_{max} 及び AUC それぞれについて、処方（投与条件）、投与順序及び時期を固定効果、同一順序内の被験者を変量効果として分散分析（ANOVA）を行った。処方（投与条件）間の差の点推定値及びその 95%信頼区間を、被験者内誤差項を用いて求めた。この点推定値及び 95%信頼区間を逆対数変換して、目的とする比（すなわち、[redacted]錠及び[redacted]錠投与時のチカグレロルの C_{max} 及び AUC それぞれの食後／空腹時の比）の点

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 182　試験方法の概略（試験 D5130C00033）

項目	内容
	推定値及び 95%信頼区間を求めた。C_{max} 及び AUC それぞれの比（食後／空腹時）の 95%信頼区間が、予め規定した生物学的同等性の基準範囲である 0.80～1.25 に収まる場合に、チカグレロルの体内動態に対する食事の影響はないと結論することとした。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted]月～20[redacted] 年 [redacted]月

表 183　試験スケジュール（試験 D5130C00033）

項目　（日）	-21～ -2	-1	1														2			3	4	
投与後時間（時間）	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ		投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	18	24	36	48	72	終了 [g]
同意取得、人口統計学的特性、通常の診察	X																					
適格性確認	X	X	X																			
病歴・手術歴、アルコール・薬物検査 [a]	X	X																				
簡易診察	X																					X
ウイルス検査 [b]	X																					
臨床検査 [c]	X	X																		X		
12 誘導心電図、バイタルサイン [d]	X																					
妊娠検査 [e]	X	X																				X
チカグレロル投与				X																		
薬物動態評価用血液検体採取			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
無作為割付け [f]			X																			
遺伝子検査用採血			X																			
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
退院																						X

a　呼気中アルコール検査は投与前日にのみ実施、尿中薬物検査はスクリーニング時及び投与前日に実施
b　B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査
c　血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を含む
d　血圧及び心拍数を含む、体温はスクリーニング時及び投与前日のみ実施
e　血清妊娠検査はスクリーニング時、投与前日及び終了時に実施。対象は女性のみ。月経が 1 年間なかった女性は閉経後とみなす。検査結果は、カルテに記録されるが、CRF 及びデータベースには記録されない。
f　投与期第 1 期投与 1 日目の投与前に無作為割付けを実施。投与期第 2 期には、7 日間のウォッシュアウト期間後、クロスオーバー法に従って治験薬を被験者に投与。
g　終了時の評価は投与後 72 時間の薬物動態評価用血液検体採取後に実施
試験 D5130C00033 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.6.2.1 被験者の内訳

147 例の被験者がスクリーニングされ、うち適格とされた 52 例がチカグレロル[redacted]錠を検討する A 群及び[redacted]錠を検討する B 群に各 26 例割り付けられた。A 群の 4 例及び B 群の 3 例が試験を中止した。当該中止例の内訳は、A 群では 3 例が追跡不能（投与期第 1 期完了後）、1 例が選択・除外基準不適格（投与期第 2 期投与前日の検査で尿中薬物検査陽性）であり、B 群では 2 例が試験継続の拒否、1 例が追跡不能であった。ただし、B 群の 1 例は、試験継続を拒否して試験を中止する前に、2 つの投与期を完了しており、両投与期の血漿中薬物濃度データが利用可能であった。そのため、両投与期を完了した被験者は A 群では 22 例、B 群では 24 例であり、これらのすべての被験者を薬物動態解析対象とした。A 群及び B 群ともに、それぞれに割り付けられた 26 例全例が治験薬を少なくとも 1 回投与されたが、A 群の 4 例及び B 群の 2 例は投与期第 2 期の治験薬を投与されなかった。したがって、空腹時及び食後の投与条件ごとの治験薬投与例数は、A 群ではそれぞれ 23 例及び 25 例、B 群ではそれぞれ 24 例及び 26 例であった。

各群に割り付けられた 26 例の内訳は、A 群では男性 23 例及び女性 3 例、B 群では男性 19 例及び女性 7 例であり、平均年齢は A 群では 32.1 歳（範囲：18～45 歳）、B 群では 35.5 歳（範囲：21～45 歳）、平均体重は A 群では 71.2 kg（範囲：51～91 kg）、B 群では 77.7 kg（範囲：58～97 kg）、平均 BMI は A 群では 24.2 kg/m^2（範囲：18.7～29.8 kg/m^2）、B 群では 26.8 kg/m^2（範囲：19.4～30.7 kg/m^2）であった。人種は両群ともヒスパニック系が大半を占めた（A 群では 73.1%、B 群では 84.6%）。

2.7.6.2.6.2.2 薬物動態の結果

チカグレロル[redacted]錠（A 群）及び[redacted]錠（B 群）を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 AUC 及び C_{max} に対する食事の影響を検討した結果を表 184に示した。

チカグレロルの曝露量（AUC）は、チカグレロル[redacted]錠及び[redacted]錠のいずれの製剤でも空腹時投与時よりも食後投与時に高く、[redacted]錠投与では 21%高値、[redacted]錠投与では 23%高値であった。AUC の幾何平均の比（食後／空腹時、以下同様）の 95%信頼区間の上限は[redacted]錠投与では 1.32、[redacted]錠投与では 1.33 であった。C_{max} の幾何平均の比の 95%信頼区間は、[redacted]錠投与では（0.83, 1.05）、[redacted]錠投与では（0.80, 1.06）であり、いずれも予め規定した生物学的同等性の基準範囲（0.80, 1.25）内であった。したがって、それぞれの製剤投与時のチカグレロルの C_{max} は、空腹時投与時と食後投与時とで差がないことが示された。

それぞれの製剤投与時の AR-C124910XX の AUC は、空腹時投与時と食後投与時とで差がないことが、AUC の幾何平均の比の 95%信頼区間がいずれの製剤投与でも予め規定した生物学的同等性の基準範囲（0.80, 1.25）内であったことから示された。一方、AR-C124910XX の C_{max} はいずれの製剤でも空腹時投与時よりも食後投与時に低く、C_{max} の幾何平均の比の点推定値は、[redacted]錠投与では 0.78、[redacted]錠投与では 0.73 であった。

表 184 チカグレロルの[redacted]錠（A 群）及び[redacted]錠（B 群）を空腹時及び食後に単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} の投与条件間比較（試験 D5130C00033：薬物動態解析対象集団）

製剤	被験物質 パラメータ	投与条件	例数	幾何平均	幾何平均の比 [a]	
					点推定値	95%信頼区間 (下限, 上限)
A 群（チカグレロル[redacted]錠 270 mg 単回）	チカグレロル					
	AUC (ng·h/mL)	食後	22	12025.0	1.21	(1.11, 1.32)
		空腹時	22	9936.4		
	C_{max} (ng/mL)	食後	22	1485.4	0.93	(0.83, 1.05)
		空腹時	22	1593.1		
	AR-C124910XX					
	AUC (ng·h/mL)	食後	22	4643.6	0.99	(0.93, 1.07)
		空腹時	22	4670.3		
	C_{max} (ng/mL)	食後	22	406.0	0.78	(0.69, 0.88)
		空腹時	22	521.8		
B 群（チカグレロル[redacted]錠 270 mg 単回）	チカグレロル					
	AUC (ng·h/mL)	食後	24	14967.3	1.23	(1.14, 1.33)
		空腹時	24	12154.4		
	C_{max} (ng/mL)	食後	24	1692.4	0.92	(0.80, 1.06)
		空腹時	24	1835.3		
	AR-C124910XX					
	AUC (ng·h/mL)	食後	24	4411.8	0.95	(0.90, 1.01)
		空腹時	24	4626.2		
	C_{max} (ng/mL)	食後	24	353.3	0.73	(0.67, 0.80)
		空腹時	24	482.9		

a 幾何平均の比（食後／空腹時）
試験 D5130C00033 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.6.2.3 安全性の結果

A 群及び B 群で発現した有害事象の概略を表 185に示した。

本試験全体で 8 例の被験者に 11 件の有害事象が発現した。

A 群では 2 例に 4 件の有害事象が発現した（頭痛及び鼻閉 1 例、鼻出血〔2 件〕1 例）（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。これらの有害事象はすべて空腹時投与時に発現した。いずれの有害事象も軽度で処置なしで回復した。

B 群では 6 例に 7 件の有害事象が発現した（頭痛 2 例；四肢痛、頻呼吸、膿瘍、浮動性めまい、及び非心臓性胸痛、各 1 例）。これらのうち 4 件は空腹時投与時に、3 件は食後投与時に発現した。これらの有害事象の重症度は、中等度であった膿瘍を除き、すべて軽度であった。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなく、有害事象により中止に至った被験者はなかった。その他の重要な有害事象は、1 例で発現した鼻出血 2 件であった。これら 2 件の鼻出血は、

A 群の投与期第 1 期の投与後 2 日目に発現し、2 件とも軽度で、処置なしで回復した。また、2 件とも治験担当医師によって治験薬との関連性ありと判断された。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査では問題となる臨床検査値異常は認められず、バイタルサイン及び身体所見では問題となる変化は認められなかった。

表 185　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00033：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	チカグレロル[redacted]錠 270 mg 単回		チカグレロル[redacted]錠 270 mg 単回	
	空腹時投与 23 例	食後投与 25 例	空腹時投与 24 例	食後投与 26 例
有害事象発現例数	**例数(%) [a]**	**例数(%) [a]**	**例数(%) [a]**	**例数(%) [a]**
全有害事象	2 (8.7)	0	3 (12.5)	3 (11.5)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	2 (8.7)	0	1 (4.2)	2 (7.7)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	1 (4.4)	0	0	0
有害事象発現件数	**件数**	**件数**	**件数**	**件数**
全有害事象	4	0	4	3
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	4	0	2	2

a　同一カテゴリの複数事象を発現した被験者は、当該カテゴリで 1 例として集計した。複数のカテゴリの事象を発現した被験者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。
b　重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を除く、特に臨床的に重要な有害事象をその他の重要な有害事象とした。
試験 D5130C00033 の治験総括報告書、表 25 及び表 26 から引用

2.7.6.2.6.3　結論

健康な男性及び女性被験者にチカグレロルの[redacted]錠及び[redacted]錠 270 mg をそれぞれ単回経口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評価した結果、空腹時（一晩絶食後）投与時と比較して食後（高脂肪食摂取後）投与時では、チカグレロルの AUC はそれぞれの製剤で 21%及び 23%高く、C_{max} はそれぞれ 7%及び 8%低かった。また、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の AUC はそれぞれ 1%及び 5%低く、C_{max} はそれぞれ 22%及び 27%低かった。

チカグレロルの[redacted]錠及び[redacted]錠の両製剤ともに、健康被験者での忍容性は良好であった。

2.7.6.2.7 消化管局所吸収試験（試験 SC-532-5238）

2.7.6.2.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 186に示した。

表 186 試験方法の概略（試験 SC-532-5238）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象に、AZD6140 即放錠と経口懸濁液の吸収特性を比較検討し、AZD6140 の局所吸収を評価する非盲検クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルの近位小腸、遠位小腸及び上行結腸からの局所吸収特性を、チカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度を評価することにより検討し、放出制御錠の製剤設計の一助とする。 <u>副次的目的：</u> 1. チカグレロル即放錠（100 mg）を投与したときの薬物動態パラメータを、経口懸濁液（100 mg）と比較する。 2. 即放錠及び経口懸濁液、並びに、充填された経口懸濁液を近位小腸、遠位小腸及び上行結腸で放出する [redacted]（消化管内での放出を遠隔操作可能な薬剤送達カプセル）として投与したときのチカグレロルの安全性及び忍容性の情報を入手する。
治験デザイン	無作為化、非盲検、単回投与、クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～65 歳の男性又は女性（ただし、女性の場合は閉経後であること）；BMI 18～30 kg/m^2；身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインに問題のない者；000 サイズのゼラチンカプセルを飲み込むことができる者
主要な除外基準	1 日に 15 本以上の巻きタバコ若しくは 1 週間に½オンス以上の刻みタバコを喫煙した、又はニコチン若しくはその他のニコチン含有製品を使用した者、及び試験期間中に禁煙できない者。呼気一酸化炭素濃度が 20 ppm を超える者；本試験を含む臨床試験及び診断用 X 線による被曝量（自然放射線を除く）が、過去 12 カ月間に 5 mSv を超える又は過去 5 年間に 10 mSv を超える者。職業被曝が確認された者；試験開始予定日の前 14 日以内に、急性の下痢又は便秘が発現した者。スクリーニングを試験開始予定日の 15 日以上前に実施した場合は、試験開始日に再確認することとした。液便がある及び／又は排便回数が 1 日 3 回を超える状態を「下痢」、便通が 2 日に 1 回よりも少ない状態を「便秘」とした；腹部に金属片やねじなどの取り外しできない金属類を付けている者
目標症例数	治験薬投与例数として 12 例以下、試験完了例数として 10 例以上
症例数の設定根拠	統計的な目標症例数の算出は実施しなかった。チカグレロルの血漿中濃度の情報を得るために 10 例以上が必要と考えた。
使用薬剤	チカグレロル錠 100 mg：初期製剤（即放錠）（製剤番号 製剤8＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル経口懸濁液：10.3 g 当たりチカグレロル 100 mg を含有する経口懸濁液（製剤番号 製剤4＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル充填 [redacted]：チカグレロル 100 mg を含有する経口

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 186　試験方法の概略（試験 SC-532-5238）

項目	内容
	懸濁液を充填した [redacted]；消化管内での懸濁液の放出を遠隔操作可能な [redacted]を使用し、消化管内を通る動きを追跡するために、カプセル末端の放射能追跡ポートに ^{111}In-chloride マーカー（1 MBq）を封入した。（製剤番号　製剤6＊）（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）
用法・用量	被験者を、来院 2 で、処方 A 又は B のいずれかに無作為に割り付けた。来院 3 では、処方 A 又は B のうち来院 2 で処方されなかった方を投与した。来院 4 では、処方 C、D 及び E を来院 4～6 に投与する順序（いずれか 1 つの処方を来院 4、5 及び 6 にそれぞれ投与し、来院 4～6 で 3 つの処方をすべて完了する）に無作為に割り付けた。 処方 A：経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を単回経口投与 処方 B：即放錠としてチカグレロル 100 mg を単回経口投与 処方 C：単回経口投与した [redacted]から、経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を近位小腸で放出 処方 D：単回経口投与した [redacted]から、経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を遠位小腸で放出 処方 E：単回経口投与した [redacted]から、経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を上行結腸で放出 処方 A 及び B では一晩絶食後に治験薬を 200 mL の水とともに投与し、投与後 5 時間まで絶食とした。処方 C、D 及び E では、軽い朝食を摂取した約 4 時間後に治験薬を 200 mL の ^{99m}Tc-DTPA 含有飲料（4 MBq）とともに投与した。^{99m}Tc-DTPA は消化管の輪郭を確認する目的で投与した。処方 C、D 及び E のそれぞれにおいて目標とする腸の部位で [redacted]からチカグレロルの経口懸濁液を放出させた。
投与期間	単回投与×5 期

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 186　試験方法の概略（試験 SC-532-5238）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×5 期のクロスオーバーとし、各処方投与の間のウォッシュアウト期間を 96 時間以上、来院 6 完了後 7～10 日の追跡調査（来院 7）を設定した。
被験者は各治験薬投与日の朝に入院し、来院 2 及び来院 3 では治験薬投与後 24 時間に退院し、投与後 36 時間に評価のために来院した。来院 4、5 及び 6 では [redacted]起動後 24 時間に退院し、起動後 36 時間に評価のために来院した（起動後 36 時間が深夜に該当する場合は起動後 24～36 時間も入院の継続可）。
<table>
<tr><th>項目</th><th>ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th colspan="2">無作為割付けによる投与期</th><th>追跡調査</th></tr>
<tr><th>来院</th><th>1</th><th>2、3</th><th>4、5、6</th><th>7</th></tr>
<tr><td>同意取得、病歴・手術歴</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態評価用検体採取</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>ｼﾝﾁｸﾞﾗﾌｨｰ画像撮影 [a]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>ウイルス検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査（血液検査）</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血圧・脈拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
a [redacted]を正しい目標部位で起動させるために実施した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>薬物動態</u>
チカグレロル：血漿中濃度（主要評価項目）、最高血漿中濃度 C_{max}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、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、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 $AUC_{0\text{-}t}$、消失半減期 $t_{½}$
AR-C124910XX：血漿中濃度（主要評価項目）、C_{max}、t_{max}、AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、$t_{½}$
<u>安全性</u>
有害事象、血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、12 誘導心電図、血圧及び脈拍数</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>血漿中濃度データは一覧表にし、必要に応じて記述統計量を用いて要約した。薬物動態データに対して統計学的な検定は実施しなかった。薬物動態パラメータを被験者ごとに算出し、処方別に要約した。</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>英国 1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted]月</td></tr>
</table>

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 被験者の内訳

組み入れられた 35 例のうち、適格性の確認された 12 例が、来院 2 に経口懸濁液又は即放錠を投与する処方のいずれかに無作為に割り付けられた。このうち 1 例が治験薬投与前に有害事象により試験を中止したため、治験薬が投与された被験者は 11 例であった。11 例全例が 5 つの投与期にそれぞれチカグレロル 100 mg を単回経口投与され、試験を完了した。すなわち、11 例の各被験者が、チカグレロル経口懸濁液の単回経口投与、チカグレロル即放錠の単回経口投与及びチカグレロル充填 [redacted] の 3 回の経口投与を受け、合計 500 mg のチカグレロルを投与された。なお、放出目標部位を上行結腸としてチカグレロル充填 [redacted] を投与された 11 例のうち 2 例では、カプセルが実際に起動された部位がそれぞれ回盲部及び胃であった。これら 2 回の投与を除き、治験薬は規定どおりに投与された。

治験薬を投与された 11 例全例を安全性解析対象集団に採用した。チカグレロル充填 [redacted] 投与時の安全性及び薬物動態データは、カプセルが実際に起動された部位に関わらず、放出目標として割り付けた部位に従って解析したため、製剤ごとの安全性及び薬物動態の解析対象例数はいずれの製剤でも 11 例であった。

治験薬が投与された 11 例はいずれも男性であり、平均年齢は 35 歳（範囲：18～52 歳）、平均体重は 79 kg（範囲：60～100 kg）、平均 BMI は 25.9 kg/m^2（範囲：20.3～29.7 kg/m^2）であった。人種別では白人 10 例、黒人 1 例であった。

2.7.6.2.7.2.2 薬物動態の結果

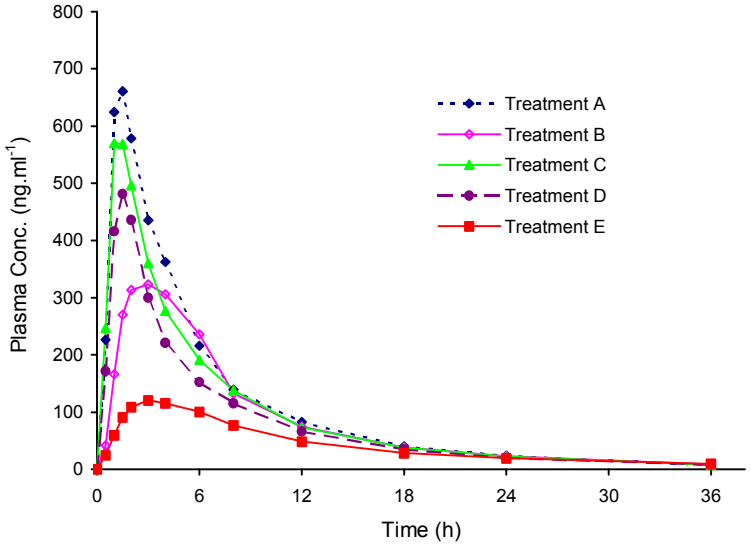
シンチグラフィー画像撮影により、チカグレロル充填 [redacted] の消化管通過特性（胃排出時間、小腸通過時間、回盲部到着時間、回盲部滞留時間、結腸到着時間、結腸通過時間及びカプセル回収時間〔消化管全体の通過時間〕）を調査した。その結果、チカグレロル充填 [redacted] は消化管通過の典型的な挙動を示し、妥当な例数の被験者において目標部位でチカグレロルが放出されたことが確認された。

経口懸濁液及び即放錠としてチカグレロル 100 mg をそれぞれ単回経口投与したとき、並びに、経口投与した [redacted] から経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を近位小腸、遠位小腸及び上行結腸でそれぞれ放出したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度推移を図 42に、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを表 187に示した。

チカグレロルの経口懸濁液を近位小腸、遠位小腸及び上行結腸でそれぞれ放出したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} は、消化管の遠位で放出するほど減少した。また、近位小腸及び遠位小腸で放出した場合と比べて上行結腸で放出した場合には t_{max} が遅延し、$t_{½}$も延長する傾向がみられた。

経口懸濁液及び即放錠を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} は、即放錠に比べて経口懸濁液で高く、t_{max} は即放錠に比べて経口懸濁液で短かった。$t_{½}$は両製剤でほぼ同じであった。

＜チカグレロル＞



＜AR-C124910XX＞

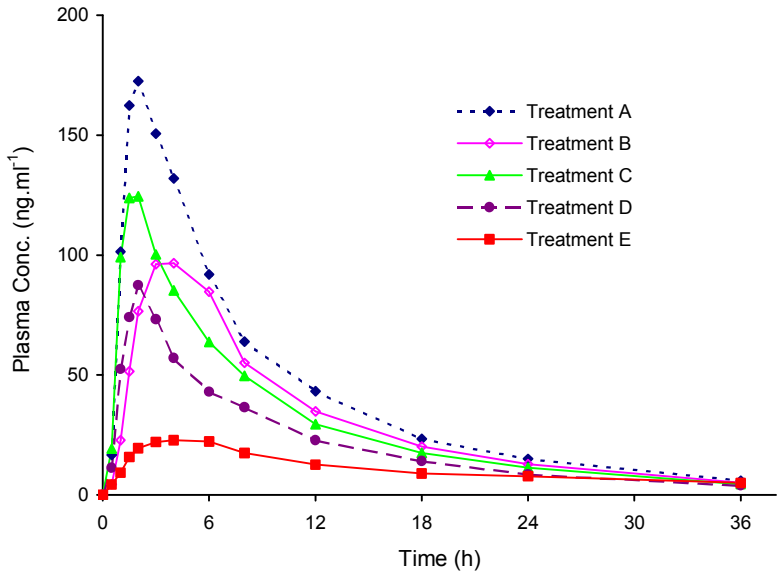


図 42　即放錠、経口懸濁液、又は、充填された経口懸濁液を近位小腸、遠位小腸若しくは上行結腸で放出する [redacted]として、それぞれチカグレロル 100 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の平均血漿中濃度推移（試験 SC-532-5238：薬物動態解析対象集団）

縦軸：チカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度（ng/mL）
処方 A：経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を単回経口投与
処方 B：即放錠としてチカグレロル 100 mg を単回経口投与
処方 C：単回経口投与した[redacted]から、経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を近位小腸で放出
処方 D：単回経口投与した[redacted]から、経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を遠位小腸で放出
処方 E：単回経口投与した[redacted]から、経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg を上行結腸で放出
試験 SC-532-5238 の治験総括報告書、図 3 及び図 4 から引用

表 187 即放錠、経口懸濁液、又は、充填された経口懸濁液を近位小腸、遠位小腸若しくは上行結腸で放出する [redacted]として、それぞれチカグレロル 100 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 SC-532-5238：薬物動態解析対象集団）

処方 [a]	例数	算術平均値 (標準偏差) [b] C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)
チカグレロル						
経口懸濁液経口投与	11	705 (238.2)	1.50 (1.00～2.00)	3935 (1141.0)	4016 (1174.1)	7.21 (0.657)
即放錠経口投与	11	392 (79.2)	3.00 (1.50～6.00)	2977 (629.6)	3075 (649.9)	8.24 (1.882)
近位小腸で経口懸濁液放出	11	667 (260.7)	1.50 (1.00～6.00)	3474 (1020.3)	3555 (1048.8)	7.34 (0.755)
遠位小腸で経口懸濁液放出	11	507 (225.6)	1.50 (1.00～2.02)	2924 (1044.5)	3020 (1060.1)	7.73 (1.744)
上行結腸で経口懸濁液放出	11	130 (117.1)	4.00 (2.00～8.00)	1527 (1228.7)	1680 (1332.5)	10.19 (3.310)
AR-C124910XX						
経口懸濁液経口投与	11	180 (48.7)	2.00 (1.50～4.00)	1514 (328.0)	1588 (352.1)	8.24 (1.636)
即放錠経口投与	11	111 (22.4)	3.00 (2.00～6.00)	1110 (248.6)	1175 (258.1)	8.65 (1.263)
近位小腸で経口懸濁液放出	11	137 (51.2)	2.00 (1.00～4.00)	1092 (299.4)	1149 (305.4)	8.41 (1.008)
遠位小腸で経口懸濁液放出	11	91 (52.1)	2.00 (1.00～3.00)	785 (364.5)	835 (375.2)	9.11 (1.608)
上行結腸で経口懸濁液放出	11 (8) [c]	23 (31.5)	6.00 (2.00～12.00)	322 (375.9)	537 (423.4)	17.13 (7.310)

a いずれの処方もチカグレロル 100 mg 単回投与；消化管内での放出は、経口投与した[redacted]による

b t_{max}：中央値 (範囲)

c AUC 及び $t_{½}$の例数

試験 SC-532-5238 の治験総括報告書、表 S2 及び表 S3 から引用

2.7.6.2.7.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 188に示した。

治験薬を投与された 11 例中 5 例（45%）に合計 7 件の有害事象が発現した。このうち 1 件は、治験薬初回投与前（スクリーニング期間中）に発現した。有害事象はいずれも軽度であった。製剤別の内訳は、経口懸濁液投与時には発現なし、即放錠投与時 2 件、[redacted]投与時 4 件（放出部位が近位小腸のとき 1 件、遠位小腸のとき 2 件及び上行結腸のとき 1 件）であった。

治験薬との関連性について、本試験では「多分関連あり（Probable）」、「関連あるかもしれない（Possibly）」及び「多分関連なし（Unlikely）」の 3 段階で評価した結果、7 件中 2 件（鼻出血〔放出部位を近位小腸とする [redacted] 投与時〕；血管穿刺部位出血〔放出部位を上行結腸とする [redacted] 投与時〕）は「関連あるかもしれない（Possibly）」、その他の 5 件は「多分関連なし（Unlikely）」と判断された（事象名：AAED の基本語を MedDRA/J ver.11.1 を参考に和訳した）。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、有害事象による治験薬投与中止例、及びその他の重要な有害事象の報告はなかった。

バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査値に問題となる変化は認められなかった。

表 188　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 SC-532-5238：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期間 (投与前) 11 例	チカグレロル 100 mg 単回 [a] 経口懸濁液 経口投与 11 例	即放錠 経口投与 11 例	近位小腸で 経口懸濁液放出 11 例	遠位小腸で 経口懸濁液放出 11 例	上行結腸で 経口懸濁液放出 11 例
有害事象発現例数	例数 (%)					
全有害事象	1 (9)	0	2 (18)	1 (9)	1 (9)	1 (9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
有害事象発現件数	件数					
全有害事象	1	0	2	1	2	1

a　いずれの処方もチカグレロル 100 mg 単回投与；消化管内での放出は、経口投与した [redacted] による

試験 SC-532-5238 の治験総括報告書、表 S4 から引用

2.7.6.2.7.3　結論

チカグレロルの近位小腸、遠位小腸及び上行結腸からの局所吸収特性を、それぞれの部位でチカグレロル 100 mg を含有する経口懸濁液を放出する [redacted]（消化管内での放出を遠隔操作可能な薬剤送達カプセル）を単回経口投与して検討するとともに、チカグレロル 100 mg を含有する経口懸濁液及び即放錠をそれぞれ単回経口投与したときの薬物動態を比較検討した。あわせてこれらの製剤の安全性及び忍容性を評価した。

チカグレロルを近位小腸、遠位小腸及び上行結腸でそれぞれ放出したとき、消化管の遠位で放出するほど、チカグレロルの曝露量が減少、すなわち、吸収が減少する傾向がみられたものの、3 つのいずれの部位でもチカグレロルの吸収が認められた。この結果から、放出制御錠の開発を進めることは有望と考えられた。

経口懸濁液及び即放錠を経口投与したときの $t_{½}$ は両製剤でほぼ同じで、C_{max} 及び全身曝露量は経口懸濁液に比べて即放錠で低かった。

即放錠及び経口懸濁液としてチカグレロル 100 mg をそれぞれ単回投与したとき、並びに、近位小腸、遠位小腸及び上行結腸でチカグレロル 100 mg を含有する経口懸濁液をそれぞれ放出したときのチカグレロルの忍容性は良好であった。

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

2.7.6.2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 189に示した。

表 189 試験方法の概略（試験 D5130C00055）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象とした AZD6140 の経口錠剤 4 種類及び内服液の相対バイオアベイラビリティ評価を目的とした非盲検無作為化 5 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルの内服液に対するチカグレロルの錠剤 4 種類の相対バイオアベイラビリティを評価する。 <u>副次的目的：</u> ・ チカグレロルの内服液に対するチカグレロルの錠剤 4 種類の AR-C124910XX の相対バイオアベイラビリティを評価する。 ・ 5 種類のチカグレロル製剤の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、無作為化、単施設、5 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の健康な男性又は女性（ただし、女性の場合、閉経後、外科的避妊手術を施術されている又は追跡調査期間を含む試験期間中に 2 種類の避妊法〔ホルモン剤を除く〕を使用する意思のある女性）；体重 50 kg 以上；BMI 20～30 kg/m^2；身体所見、臨床検査値、心電図及びバイタルサインに問題のない者
主要な除外基準	賦形剤（[redacted]、[redacted]）に対して、過敏症又は有害反応を発現したことがある者
目標症例数	無作為割付け例数として約 24 例、薬物動態解析対象例数として 12 例
症例数の設定根拠	試験 D5130C00022 において 14 例の被験者の AUC 及び C_{max} の被験者間変動係数（CV）はそれぞれ 34.9%及び 32.7%、また、試験 D5130C00040 においては 17 例の被験者の AUC 及び C_{max} の CV はそれぞれ 36.7%及び 33.8%と推定された。被験者数で重みづけした加重平均は、AUC の CV は 35.9%、C_{max} の CV は 33.3%であり、被験者内変動に伴う相関係数を 0.5 と仮定すると、被験者内標準誤差は AUC で 24.6%及び C_{max} で 22.9%である。解析対象例数が 12 例であれば、AUC 及び C_{max} の対数変換値の差の両側 90%信頼区間の幅はそれぞれ 0.165 及び 0.154 となり、これは AUC 及び C_{max} のそれぞれ 18%及び 17%の違いに相当する。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：市販予定製剤（うすい黄色、円形、フィルムコーティング）（製剤番号 製剤22＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル A 錠 90 mg：[redacted]製剤；市販予定製剤と定量的に同じ製剤であるが、[redacted]し、[redacted]錠剤（製剤番号 製剤27＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル B 錠 90 mg：チカグレロル A 錠 90 mg の変更型で、1 mm 超の顆粒が圧縮された錠剤（製剤番号 製剤27＊）（ロット番号 [redacted]）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 189　試験方法の概略（試験 D5130C00055）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>チカグレロル C 錠 90 mg：非コーティング製剤；市販予定製剤と同様の製剤であるが、[redacted]を除き、[redacted]を倍増した錠剤（製剤番号 製剤26＊）（ロット番号 [redacted]）
チカグレロル内服液：チカグレロル 1.0 mg/mL 含有（製剤番号 製剤28＊）（ロット番号 [redacted]）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目に以下に示す処方順序のいずれかに無作為に割り付けた。いずれの処方においても、一晩絶食（10 時間以上）条件下で治験薬を投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。各投与期の間にウォッシュアウト期間（7 日間以上）を設けた。
<table>
<tr><td>投与期</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr>
<tr><td>順序 1</td><td>処方 A</td><td>処方 B</td><td>処方 C</td><td>処方 D</td><td>処方 E</td></tr>
<tr><td>順序 2</td><td>処方 A</td><td>処方 C</td><td>処方 E</td><td>処方 B</td><td>処方 D</td></tr>
<tr><td>順序 3</td><td>処方 A</td><td>処方 E</td><td>処方 D</td><td>処方 C</td><td>処方 B</td></tr>
<tr><td>順序 4</td><td>処方 A</td><td>処方 D</td><td>処方 B</td><td>処方 E</td><td>処方 C</td></tr>
</table>
処方 A：チカグレロル内服液によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 B：チカグレロル錠（市販予定製剤）によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 C：チカグレロル A 錠によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 D：チカグレロル B 錠によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 E：チカグレロル C 錠によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与

【処方 A】チカグレロル内服液 90 mL は褐色瓶に入れて被験者に提供された。被験者はその内用液を直接褐色瓶から服用した後、10 mL の水で瓶内を 4 回洗浄し、その洗液も服用した。その後、110 mL の水を摂取した。
【処方 B～E】それぞれの錠剤を 240 mL の水で服用した。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回投与×5 期</td></tr>
</table>

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 189　試験方法の概略（試験 D5130C00055）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>スクリーニング期間 28 日間以内、投与期×5 期（各 5 日間）のクロスオーバー、投与期の間の各ウォッシュアウト期間を 7 日間以上とし、投与期第 5 期終了後 3～5 日に追跡調査を設定した。
<table>
<tr><th>項目
（日）</th><th>来院 1
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ
-28 ～ -2</th><th colspan="5">投与期：第 1 期～第 5 期
（来院 2～来院 6）
-1 / 1 / 2 / 3 / 4</th><th>来院 7
追跡調査
(第 5 期後
3 - 5 日目)</th></tr>
<tr><td>同意取得、人口統計学的特性</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>X</td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>病歴・手術歴</td><td>X</td><td>X[a, b]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>通常の診察[c]、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数）</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>簡易診察</td><td></td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>ウイルス検査[d]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>妊娠検査[e]</td><td>X</td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>卵胞刺激ホルモン検査[f]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿中アルコール検査、尿中薬物検査</td><td>X</td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け[g]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル体内動態評価用検体採取</td><td></td><td></td><td colspan="4"><======= X =======></td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル投与</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="7"><========== X ==========></td></tr>
<tr><td>有害事象[h]</td><td colspan="7"><========== X ==========></td></tr>
<tr><td>同意取得（遺伝子検査）</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>遺伝子検査用採血</td><td></td><td></td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td colspan="5"><========== X ==========></td><td></td></tr>
</table>
a　投薬前 24 時間以内に実施
b　投与期第 1 期の投与前日に病歴及び手術歴の情報更新
c　通常の診察はスクリーニング時及び追跡調査時に実施。身長及び体重はスクリーニング時にのみ実施
d　B 型肝炎、C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルス検査を含む
e　スクリーニング時、各投与期の投与前日及び追跡調査時に血清妊娠検査を実施（女性被験者のみ）
f　閉経後の報告があった女性被験者に対してのみ、確認のために卵胞刺激ホルモン検査を実施
g　投与期第 1 期の投与日に実施
h　重篤な有害事象については同意取得時から追跡調査まで収集し、それ以外の有害事象については投与期第 1 期の初回投与から追跡調査まで収集。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>薬物動態</u>
チカグレロル：最高血漿中濃度 C_{max}（主要評価項目）、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、消失半減期 $t_{½}$、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_{0-t}、投与後 0 時間から</td></tr>
</table>

表 189 試験方法の概略（試験 D5130C00055）

項目	内容
	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC（主要評価項目）、経口クリアランス CL/F AR-C124910XX：C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、AUC_{0-t}、AUC、チカグレロルに対する C_{max} 比、チカグレロルに対する AUC 比 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図
解析方法	対数変換した AUC、AUC_{0-t} 及び C_{max} について、処方及び順序を固定効果、同一順序内の被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルに基づいて解析を行った。処方 A に対する処方 B、C、D 及び E の比の幾何平均とその 90%信頼区間、また、各処方における幾何平均と 95%信頼区間も算出した。比の幾何平均と信頼区間は、対数スケール上の処方間の差の点推定値とその信頼区間を逆対数変換して算出した。 加えて、市販予定製剤（処方 B）に対する他の錠剤（処方 C、D 及び E）の相対バイオアベイラビリティも算出した。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	20[redacted]年 [redacted]月～20[redacted] 年 [redacted]月

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 被験者の内訳

24 例の健康被験者が本試験に組み入れられ、うち 20 例が試験を完了し、4 例が試験を中止した。中止理由は 2 例が同意撤回のため、また、別の 2 例が有害事象のためであった。処方ごとの治験薬投与例数は、処方 A（チカグレロル内服液）24 例、処方 B（チカグレロル錠〔市販予定製剤〕）21 例、処方 C（チカグレロル A 錠）22 例、処方 D（チカグレロル B 錠）22 例、処方 E（チカグレロル C 錠）23 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 24 例全例を安全性解析対象とし、また、各処方によりチカグレロルを投与されたすべての被験者を処方（製剤）ごとの安全性解析対象とした。本試験中にチカグレロルの吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす逸脱はなく、24 例全例を薬物動態解析対象とした。

24 例の内訳は男性 20 例及び女性 4 例で、平均年齢は 35.8 歳（範囲：20～44 歳）、平均体重は 77.0 kg（範囲：50.6～98.6 kg）、平均 BMI は 25.6 kg/m^2（範囲：20.4～29.8 kg/m^2）であった。人種は大半（17 例〔71%〕）が黒人であった。

2.7.6.2.8.2.2 薬物動態の結果

健康被験者を対象にチカグレロルの経口錠剤 4 種類及び内服液によりそれぞれチカグレロル 90 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの概要を表 190に、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度推移をそれぞれ図 43及び図 44に示した。

チカグレロル 90 mg を単回経口投与したとき、吸収は速やかで、いずれの製剤においても t_{max}（中央値）は 1.2～2.0 時間であったが、錠剤に比べて液剤の t_{max} は速かった。錠剤の C_{max}（幾何平均）は液剤よりも 15～27%低く、AUC も低い傾向にあり、錠剤のバイオアベイラビリティは液剤よりもわずかに低いことが示唆された。$t_{½}$及び CL/F は、いずれの製剤間でも全体的に差がないと考えられた。また、チカグレロルから AR-C124910XX への代謝は速やかで、液剤及び錠剤における t_{max}（中央値）はそれぞれ 1.7 時間及び 2.0～3.0 時間であった。代謝物の体内動態はすべての製剤で類似していた。

表 190　チカグレロルの経口錠剤 4 種類及び内服液によりそれぞれチカグレロル 90 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（試験 D5130C00055：薬物動態解析対象集団）

	幾何平均 (変動係数〔CV%〕)				
	処方 A	処方 B	処方 C	処方 D	処方 E
	内服液 90 mg 単回	市販予定製剤 90 mg 単回	A 錠 90 mg 単回	B 錠 90 mg 単回	C 錠 90 mg 単回
パラメータ	24 例	21 例	22 例	22 例	23 例
チカグレロル					
C_{max} (ng/mL)	602.9 (34.8)	491.3 (37.7)	512.0 (40.4)	514.0 (41.3)	440.8 (42.9)
AUC (ng·h/mL)	2959.5 (37.3)	2887.0 (39.2)	2781.7 (47.2)	2925.8 (46.6)	2703.6 (45.5)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	2935.5 (37.2)	2858.2 (39.1)	2754.7 (47.4)	2895.0 (46.4)	2674.6 (45.6)
t_{max} (h) [a]	1.2 (0.8, 2.0)	1.5 (1.0, 3.5)	1.8 (1.0, 3.5)	1.9 (1.2, 5.0)	2.0 (1.3, 5.0)
$t_{½}$ (h)	8.9 (39.5)	9.6 (39.6)	8.7 (30.5)	9.7 (36.3)	9.7 (33.8)
CL/F (L/h)	30.4 (37.3)	31.2 (39.2)	32.4 (47.2)	30.8 (46.5)	33.3 (45.5)
AR-C124910XX					
C_{max} (ng/mL)	173.7 (27.5)	150.6 (29.6)	164.8 (30.1)	150.9 (27.3)	136.4 (30.2)
AUC (ng·h/mL)	1240.1 (26.3)	1257.1 (27.2)	1251.4 (36.8)	1194.9 (30.8)	1164.6 (30.1)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1180.4 (28.4)	1202.4 (28.2)	1194.7 (37.4)	1142.2 (32.0)	1109.8 (31.1)
t_{max} (h) [a]	1.7 (1.2, 3.0)	2.0 (1.5, 4.0)	2.7 (1.5, 3.5)	2.5 (1.7, 5.0)	3.0 (1.7, 5.0)
$t_{½}$ (h)	7.9 (16.7)	8.3 (17.3)	7.9 (19.1)	8.5 (23.6)	8.3 (21.0)
C_{max} 比 [b]	0.29 (27.5)	0.31 (25.5)	0.32 (26.7)	0.29 (26.4)	0.31 (24.0)
AUC 比 [b]	0.42 (25.4)	0.44 (30.4)	0.45 (30.7)	0.41 (28.7)	0.43 (26.3)

a　中央値 (範囲：最小値, 最大値)
b　チカグレロル：AR-C124910XX の比
試験 D5130C00055 の治験総括報告書、表 14 及び表 15 から引用

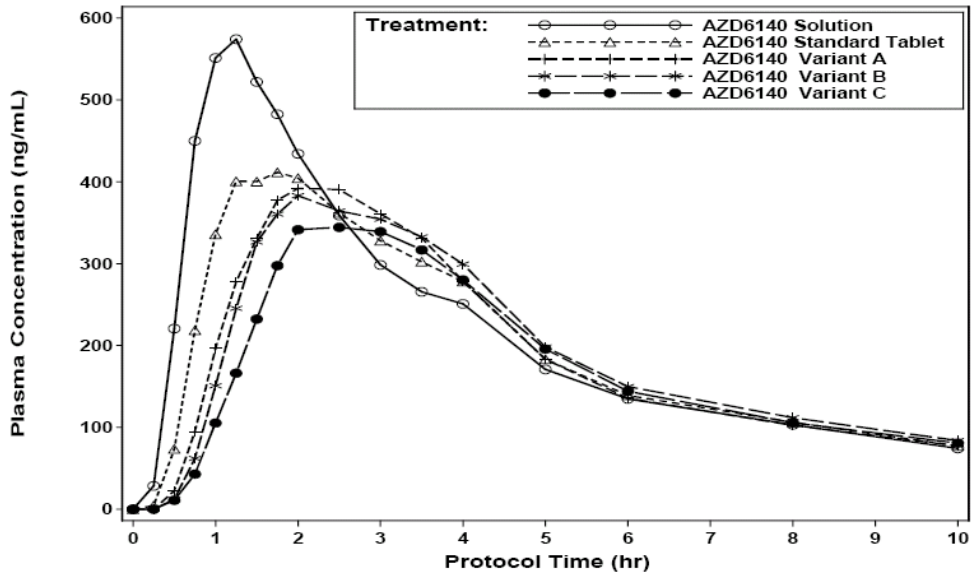


図 43　　チカグレロルの経口錠剤 4 種類及び内服液によりそれぞれチカグレロル 90 mg を単回投与したときの投与後 10 時間までのチカグレロルの血漿中濃度（幾何平均）の推移（試験 D5130C00055：薬物動態解析対象集団）

AZD6140 Solution：チカグレロル内服液、AZD6140 Standard Tablet：チカグレロル市販予定製剤、AZD6140 Variant A：チカグレロル A 錠、AZD6140 Variant B：チカグレロル B 錠、AZD6140 Variant C：チカグレロル C 錠
試験 D5130C00055 の治験総括報告書、図 3 から引用

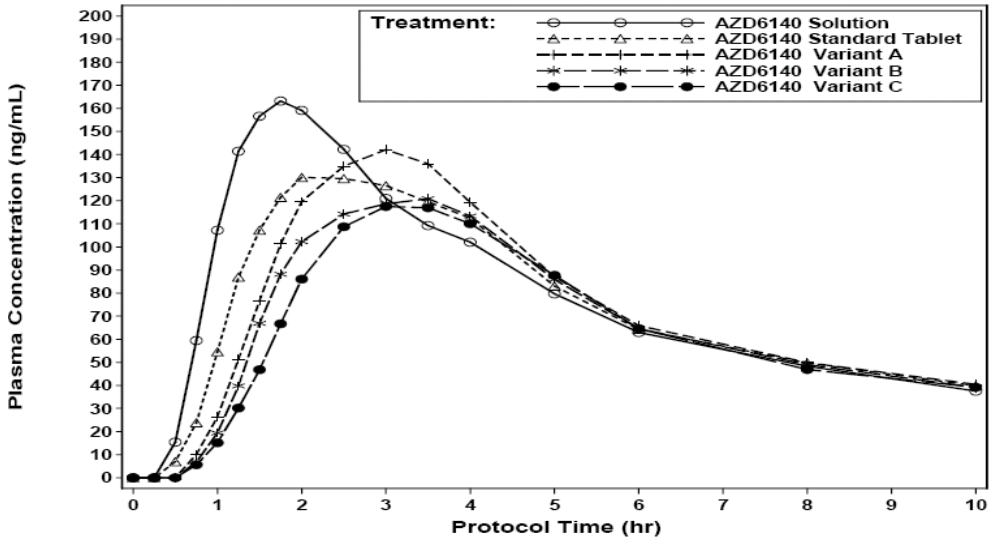


図 44　　チカグレロルの経口錠剤 4 種類及び内服液によりそれぞれチカグレロル 90 mg を単回投与したときの投与後 10 時間までの AR-C124910XX の血漿中濃度（幾何平均）の推移（試験 D5130C00055：薬物動態解析対象集団）

AZD6140 Solution：チカグレロル内服液、AZD6140 Standard Tablet：チカグレロル市販予定製剤、AZD6140 Variant A：チカグレロル A 錠、AZD6140 Variant B：チカグレロル B 錠、AZD6140 Variant C：チカグレロル C 錠
試験 D5130C00055 の治験総括報告書、図 7 から引用

処方 A 又は処方 B に対するその他の処方でのチカグレロルの体内動態パラメータの統計解析結果を表 191に示した。

液剤に対する錠剤の相対バイオアベイラビリティは 89～94%で、錠剤の C_{max} は液剤に比べてわずかに低かった（72～83%）。結果として、錠剤の C_{max} は液剤よりも低く、また、AUC は低い傾向にあることを示していると考えられた。

市販予定製剤（処方 B）に対するその他の錠剤の相対バイオアベイラビリティは 97～102%で、その他の錠剤の C_{max} は市販予定製剤の 91～105%であった。

液剤に対する錠剤の AR-C124910XX の相対バイオアベイラビリティは 93～98%、錠剤の C_{max} は液剤の 78～95%であった。

表 191　処方 A または処方 B に対するその他の処方でのチカグレロルの体内動態パラメータの統計解析結果（試験 D5130C00055：薬物動態解析対象集団）

評価処方	対照処方	幾何平均の比 (90%信頼区間)		
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)
B	A	0.79 (0.72, 0.87)	0.92 (0.85, 1.00)	0.92 (0.86, 1.00)
C	A	0.83 (0.76, 0.91)	0.90 (0.83, 0.97)	0.90 (0.83, 0.97)
D	A	0.82 (0.75, 0.90)	0.94 (0.87, 1.01)	0.94 (0.87, 1.01)
E	A	0.72 (0.65, 0.79)	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)
C	B	1.05 (0.95, 1.16)	0.97 (0.90, 1.05)	0.97 (0.90, 1.06)
D	B	1.04 (0.94, 1.15)	1.01 (0.94, 1.10)	1.02 (0.94, 1.10)
E	B	0.91 (0.82, 1.00)	0.97 (0.89, 1.05)	0.97 (0.89, 1.05)

処方 A　：チカグレロル内服液によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 B　：チカグレロル錠（市販予定製剤）によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 C　：チカグレロル A 錠によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 D　：チカグレロル B 錠によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 E　：チカグレロル C 錠によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
試験 D5130C00055 の治験総括報告書、表 16 及び表 17 から引用

2.7.6.2.8.2.3　安全性の結果

有害事象の概略を表 192に示した。

全体で 15 例（63%）に合計 38 件の有害事象が発現した。多く報告された有害事象は頭痛（4 例〔17%〕）、背部痛（3 例〔13%〕）及び悪心（2 例〔8%〕）であった（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。発現した有害事象はすべて軽度であった。大半の有害事象は、治験薬との関連性なしと判断され、また、試験終了時までに回復した。

有害事象により中止に至った被験者は 2 例で、うち 1 例は投与期第 3 期の処方 D（チカグレロル B 錠）の投与後 4 日目に皮下組織膿瘍を、別の 1 例は投与期第 4 期の処方 C（チカグレロル A 錠）の投与後 13 日目に糸球体濾過率異常を発現したために試験中止に至った。これらの有害事象は、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。

いずれのチカグレロル製剤も忍容性は良好で、試験期間を通じて死亡、死亡以外の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現はなかった。

いずれの被験者においても、問題となるような臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見の変化は認められなかった。

表 192　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00055：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	例数（%）					
	処方 A 内服液 90 mg 単回 24 例	処方 B 市販予定製剤 90 mg 単回 21 例	処方 C A 錠 90 mg 単回 22 例	処方 D B 錠 90 mg 単回 22 例	処方 E C 錠 90 mg 単回 23 例	全体 24 例
全有害事象	6 (25)	4 (19)	5 (23)	6 (27)	6 (26)	15 (63)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	2 (8)	2 (10)	0	3 (14)	0	5 (21)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	1 (5)	1 (5)	0	2 (8)
その他の重要な有害事象 [b]	0	0	0	0	0	

a　同一カテゴリの複数事象を発現した被験者は、当該カテゴリで 1 例として集計した。複数のカテゴリの事象を発現した被験者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。
b　重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象を除く、特に臨床的に重要な有害事象をその他の重要な有害事象とした。
試験 D5130C00055 の治験総括報告書、表 11.3.2.1 から引用

2.7.6.2.8.3　結論

健康な男性及び女性被験者を対象にチカグレロルの経口錠剤 4 種類及び内服液によりそれぞれチカグレロル 90 mg を単回経口投与したとき、AUC の比較により評価したチカグレロルの内服液に対する錠剤 4 種類の相対バイオアベイラビリティは 89～94%で、錠剤の C_{max} は液剤の 72～83%であった。

市販予定製剤に対するその他の錠剤の相対バイオアベイラビリティは 97～102%で、その他の錠剤の C_{max} は市販予定製剤の 91～105%であった。

液剤に対する錠剤の AR-C124910XX の相対バイオアベイラビリティは 93～98%、錠剤の C_{max} は液剤の 78～95%であった。

概して、本試験で検討した製剤の違いはチカグレロルの吸収及びチカグレロルから AR-C124910XX への代謝には、ほとんど影響しなかった。

チカグレロル 90 mg を含む 5 種類の経口投与製剤の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.9 チカグレロル錠の相対バイオアベイラビリティ試験（試験 D5130C00019）

2.7.6.2.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 193に示した。

表 193 試験方法の概略（試験 D5130C00019）

項目	内容
治験の標題	先行試験で用いた AZD6140 錠に対して新剤型である AZD6140 即放錠の相対バイオアベイラビリティを評価する無作為化非盲検 2 群逐次 2 期クロスオーバー単回投与試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> [redacted]のチカグレロル錠（初期製剤）（製剤番号 製剤8＊：標準製剤）に対する[redacted]のチカグレロル錠（製剤番号 製剤13＊：試験製剤）の相対バイオアベイラビリティを評価する。 <u>副次的目的：</u> ・ [redacted]のチカグレロル錠（製剤番号 製剤13＊：試験製剤）の安全性及び忍容性を検討する。 ・ チカグレロルの薬力学を評価する。 ・ チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の薬物動態を評価する。
治験デザイン	非盲検、無作為化、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 * 第 1 段階として、約 14 例（評価可能例数 12 例を目標とする）のデータで中間解析を行い、2 製剤の生物学的同等性を評価する。中間解析の結果、2 製剤を生物学的に同等と結論できなかった場合、第 2 段階として、被験者を追加で組み入れて評価可能例数 24 例のデータで最終解析を行い、2 製剤の生物学的同等性を評価する。
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の男性又は女性。ただし、女性の場合、閉経後又は外科的避妊手術を施術されていること；体重 50 kg 以上；BMI 18～30 kg/m^2；身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインに問題のない者
主要な除外基準	賦形剤（[redacted]及び[redacted]）に対して過敏症又は有害反応を発現したことがある者；喫煙者又は 6 カ月以内に喫煙歴若しくはニコチン含有製品使用歴のある者
目標症例数	無作為割付け例数として 28 例（第 1 段階及び第 2 段階：各 14 例）、解析対象例数として 24 例（第 1 段階及び第 2 段階：各 12 例）
症例数の設定根拠	先に実施した試験 D5130C00014 では、健康男性及び女性被験者（18～45 歳）に対して[redacted]のチカグレロル錠（初期製剤）（標準製剤 製剤8＊）によりチカグレロル 200 mg を単回投与した際の C_{max} 及び AUC の変動係数はそれぞれ 41%及び 39%であった。薬物動態パラメータが対数正規分布すると仮定し、健康被験者内相関を 0.65 と仮定したとき、症例数が健康被験者 24 例であれば、2 製剤のチカグレロル錠の C_{max} の比の両側 94%信頼区間が予め規定

表 193　試験方法の概略（試験 D5130C00019）

項目	内容
	した生物学的同等性の基準範囲である 0.70～1.43 に完全に収まることを 95%超の検出力で検出できると推定された。同様に AUC の比についても 95%超の検出力で検出できると推定された。第 1 段階の症例数としては、健康被験者 12 例であれば、生物学的同等性の検出力は 89%と推定された。
使用薬剤	[redacted]のチカグレロル錠 100 mg：改良初期製剤；試験製剤（製剤番号 製剤13＊）（ロット番号 [redacted]）（以下、試験製剤 製剤13＊） [redacted]のチカグレロル錠 100 mg：初期製剤；標準製剤（製剤番号 製剤8＊）（ロット番号 [redacted]）（以下、標準製剤 製剤8＊）
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目に、2 つの投与順序（以下に示す処方 A 及び B を、AB 又は BA の順序で投与する）のいずれかに無作為に割り付けた。2 つの投与期の間にウォッシュアウト期間（7 日間以上）を設けた。 処方 A（試験製剤投与）：試験製剤 製剤13＊ によりチカグレロル 200 mg（改良初期製剤 100 mg×2）を単回投与 処方 B（標準製剤投与）：標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg（初期製剤 100 mg×2）を単回投与 各投与期の投与 1 日目に、一晩絶食後（10 時間以上）に治験薬を投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	単回投与×2 期
治験スケジュール	表 194を参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×2 期（各 5 日間）のクロスオーバー、投与期の間のウォッシュアウト期間を 7 日間以上とした。
評価項目	<u>薬物動態</u> チカグレロル：最高血漿中濃度 C_{max}（主要評価項目）、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（主要評価項目）、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_{0-t}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL/F、見かけの終末相分布容積 V_z/F AR-C124910XX：C_{max}（主要評価項目）、AUC（主要評価項目）、AUC_{0-t}、t_{max}、$t_{½}$、チカグレロルに対する C_{max} 比、チカグレロルに対する AUC 比 <u>薬力学</u> 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（光透過血小板凝集能測定法により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を算出）；出血時間（Lancet 法による） <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（座位血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図及び身体所見
解析方法	中間解析：最初の健康被験者 12 例が本試験を完了した後、チカグレロルの AUC 及び C_{max} をそれぞれ対数変換後、製剤、投与順序及び投与期を項に含めた分散分析（ANOVA）により解析した。同一投与順序内の被験者を変量効果としてモデルに含めた。適切な誤差項を用いて、製剤間差の点推定値

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 193　試験方法の概略（試験 D5130C00019）

項目	内容
	及びその 94%信頼区間を推定した。この製剤間差の点推定値及びその 94%信頼区間を逆対数変換して、製剤比（試験製剤 製剤13＊：標準製剤 製剤8＊）の点推定値及びその 94%信頼区間を求めた。以上の主要評価項目と同様の方法を、チカグレロルの AUC_{0-t} の解析にも用いた。 チカグレロルの C_{max} 及び AUC の両パラメータについて、いずれの製剤比の 94%信頼区間も 0.7～1.43 の範囲内に収まる場合、本試験を継続せずに終了することとし、試験製剤 製剤13＊ と標準製剤 製剤8＊ の単回投与は生物学的に同等であると判断することとした。一方、C_{max} 又は AUC のいずれかの製剤比の 94%信頼区間が上記範囲内に収まらなかった場合、24 例の評価可能なデータを得るのに十分な例数まで被験者を追加で組み入れて試験を完了することとした。 最終解析：チカグレロルの AUC 及び C_{max} をそれぞれ対数変換後、製剤、投与順序及び投与期を固定効果、同一投与順序内の被験者を変量効果として ANOVA により解析した。適切な誤差項を用いて、製剤間差の点推定値及びその 94%信頼区間を推定した。この製剤間差の点推定値及びその 94%信頼区間を逆対数変換して、製剤の比（試験製剤 製剤13＊：標準製剤 製剤8＊）の点推定値及びその 94%信頼区間を求めた。以上の主要評価項目と同様の方法を、チカグレロルの AUC_{0-t} の解析にも用いた。 ADP 誘発 IPA（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を算出）の投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した効果－時間曲線下面積（AUEC）及び最大血小板凝集阻害率（IPA_{max}）をそれぞれ、製剤、投与順序及び投与期を固定効果、同一投与順序内の被験者を変量効果として ANOVA により解析した。適切な誤差項を用いて、製剤間差の点推定値及びその 90%信頼区間を推定した。 チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と ADP 誘発 IPA との関係を、シグモイド E_{max} モデルを用いて評価した。
治験実施施設	フランス 1 施設
治験期間	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 194　治験スケジュール（試験 D5130C00019）

項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	投与期第 1 期及び第 2 期									
		登録	無作為割付け								
（日）	(-21～-2)		(1)				(2)		(3)	(4)	
投与後時間			投与前	0	0.5～12	18	24	36	48	72	終了[a]
同意取得、人口統計学的特性	X										
選択・除外基準、適格性確認	X	X	X								
病歴、手術歴、薬歴、 アルコール検査[b]、薬物検査[b]	X	X[b]									
ウイルス検査（HIV、HBsAg、HepC）	X										
アラキドン酸誘発 IPA	X	X									
妊娠検査（女性のみ[c]）	X	X									X
併用薬	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
無作為割付け[d]			X								
チカグレロル投与				X							
退院											X
薬物動態評価用検体採取			X		X[e]	X	X	X	X	X	
ADP 誘発 IPA			X		X[f]		X				
出血時間	X		X		X[g]		X			X	
遺伝子検査用採血			X								
有害事象				X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査[h]	X[h]	X					X				X
バイタルサイン[i]	X	X	X		X[i]		X		X		X
12 誘導心電図	X	X			X[j]						X
診察[k]	X	X									X

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HBsAg：B 型肝炎ウイルス表面抗原、HepC：C 型肝炎抗体

a　終了時の評価は、投与後 72 時間の薬物動態評価用血液検体採取及び試験のための検査等の完了後に実施

b　呼気中アルコール検査は投与前日にのみ実施。尿中薬物検査はスクリーニング時及び投与前日に実施。検査結果はカルテに記録されるが、CRF 及びデータベースには記録されない。薬物検査対象は、アンフェタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コカイン、メタドン、アヘン誘導体、フェンシクリジン及びプロポキシフェン。

c　妊娠検査としてエストラジオール検査をスクリーニング時に、卵胞刺激ホルモン（FSH）検査をスクリーニング時及び終了時に実施。検査結果は、カルテに記録されるが、CRF 及びデータベースには記録されない。
d　無作為割り付けは、投与期第 1 期投与 1 日目の治験薬投与開始直前に実施。適格性が確認された健康被験者から順に割り付けた。投与期第 2 期では、7 日間のウォッシュアウト期間の後、クロスオーバー法に従って健康被験者に治験薬を投与した。
e　投与 1 日目には、薬物動態評価用検体を投与前並びに投与後 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0 及び 12.0 時間に採取。
f　投与 1 日目には、20 μmol/L ADP 誘発 IPA を投与前並びに投与後 1.0、2.0、4.0 及び 12.0 時間に評価（光透過血小板凝集能測定法による）。
g　投与 1 日目には、出血時間を投与後 4 時間に測定（Lancet 法による）。
h　血液学的検査、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、血液生化学検査及び尿検査を実施。PT はスクリーニング時及び追跡調査時のみ実施。
i　座位血圧及び脈拍数を測定。スクリーニング時及び投与前日には体温を測定。投与 1 日目には投与前並びに投与後 3.0 及び 6.0 時間に測定。
j　投与 1 日目には、12 誘導心電図を投与前 4 時間に測定。
k　投与前日及び退院時に、簡易診察並びに病歴、手術歴及び薬歴調査を実施。通常の診察（完全な診察）は、スクリーニング時に実施。
試験 D5130C00019 の治験総括報告書、表 3 から引用