2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 被験者の内訳

全体で 56 例の健康被験者がスクリーニングされ、27 例が 2 つの投与順序のいずれかに無作為割付けされた。このうち 26 例が試験を完了し、1 例が臨床検査値の異常（基準範囲上限を超える ALT 高値）のために試験を中止した。ただし、この臨床検査値の異常は有害事象とはみなされなかった。当該中止例では、投与期第 1 期投与前日の検査で軽度の ALT 高値異常が認められ、その後も持続したが、投与期第 1 期の治験薬（標準製剤 製剤8＊）投与によって上昇することはなかった。ウォッシュアウト後の投与期第 2 期投与前日の検査では顕著に高値であったため、投与期第 2 期の治験薬を投与せず、試験を中止した。したがって、全体として、試験製剤 製剤13＊ によりチカグレロル 200 mg を単回投与された被験者は 26 例、標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回投与された被験者は 27 例であった。

無作為割付けされた 27 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受けており、安全性解析対象集団に採用された。また、本試験中に治験実施計画書からの重大な逸脱はなく、両投与期を完了した 26 例全例を最終解析の薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団に採用した。

無作為割付けされた健康被験者 27 例全例が男性であった。割り付けられた投与順序別の内訳は、投与順序 AB（試験製剤 製剤13＊、標準製剤 製剤8＊ の順）が 13 例（白人 10 例及び黒人 3 例）及び投与順序 BA（標準製剤 製剤8＊、試験製剤 製剤13＊ の順）が 14 例（白人 7 例、黒人 5 例及びアジア人 2 例）であった。健康被験者 27 例の平均年齢は 28 歳（範囲：18～45 歳）、平均体重は 78 kg（範囲：55～104 kg）、平均 BMI は 25 kg/m^2（範囲：20～30 kg/m^2）であった。

2.7.6.2.9.2.2 薬物動態の結果

試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを製剤間で比較した結果を表 195に示した。

試験製剤 製剤13＊ 及び標準製剤 製剤8＊ ともにチカグレロルは投与後速やかに吸収された。チカグレロルの t_{max}（中央値）は、標準製剤 製剤8＊ 投与時（2.5 時間）よりも試験製剤 製剤13＊ 投与時（2.25 時間）でやや早かった。また、チカグレロルの C_{max} は標準製剤 製剤8＊ 投与時よりも試験製剤 製剤13＊ 投与時では 42%高く、標準製剤 製剤8＊ よりも試験製剤 製剤13＊ からのチカグレロルの吸収がよいことが示唆された。チカグレロルの AUC から推定される相対バイオアベイラビリティは標準製剤 製剤8＊ 投与時よりも試験製剤 製剤13＊ 投与時では 17%高く、体循環中に到達する薬物量が多いことが示唆された。試験製剤 製剤13＊ の CL/F は標準製剤 製剤8＊ よりもやや低かったが、$t_{½}$は両製剤で同様であった。

標準製剤 製剤8＊ に対する試験製剤 製剤13＊ の AUC 及び AUC_{0-t} それぞれの幾何平均の比の 94%信頼区間はいずれも、予め規定した生物学的同等性の基準範囲である 0.70～1.43 に収まった。一方、標準製剤 製剤8＊ に対する試験製剤 製剤13＊ の C_{max} の幾何平均の比の 94%信頼区間は 1.29～1.56 であり、予め規定した生物学的同等性の基準範囲である 0.70～1.43 から逸脱していた。したがって、[redacted]のチカグレロル錠（試験製剤 製剤13＊）は、[redacted]のチカグレロル錠（初期製剤）（標準製剤 製剤8＊）と生物学的に同等ではないと判断した。

代謝物 AR-C124910XX についてもチカグレロルと同様の結果が得られ、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は、標準製剤 製剤8＊ 投与時よりも試験製剤 製剤13＊ 投与時ではそれぞれ 28%及

び 14%高かった。また、AR-C124910XX の $t_{½}$は両製剤で同様であった。AR-C124910XX の曝露量は、チカグレロルに対して両製剤とも約 30～40%であった。

表 195　試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの体内動態パラメータの製剤間比較（試験 D5130C00019：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	幾何平均 （ 変動係数 (%) ）		幾何平均の比	94%信頼区間
	試験製剤 製剤13＊ ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 単回	標準製剤 製剤8＊ ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 単回		
t_{max}[a] (h)	2.25 (1, 4)	2.50 (1, 5)	-	
C_{max} (ng/mL)	1210 (29)	854 (29)	1.42	1.29～1.56
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	7398 (33)	6329 (30)	1.17	1.10～1.25
AUC (ng·h/mL)	7447 (33)	6385 (30)	1.17	1.09～1.24
AUC_{ext} (%)	0.60 (54)	0.77 (58)	-	
CL/F (L/h)	26.9 (33)	31.3 (30)	-	
V_z/F (L)	444 (34)	545 (38)	-	
$t_{½}$ (h)	11.5 (24)	12.1 (28)	-	

AUC_{ext}：AUC に占める外挿部分面積の割合
いずれのパラメータも、両製剤を投与された 26 例のデータに基づく。
a　中央値（範囲：最小値, 最大値）
試験 D5130C00019 の治験総括報告書、表 S2 から引用

2.7.6.2.9.2.3　薬力学の結果

試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの 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）の推移を図 45に、ADP 誘発 IPA の最大血小板凝集阻害率（IPA_{max}）、最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$及び作用－時間曲線下面積（AUEC）を製剤間で比較した結果を表 196に示した。

いずれの製剤によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与しても、投与後 2 時間以内に速やかに、85%を超える高い ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を達成した。両製剤ともに、平均 IPA_{max}（最終凝集率を測定）は 95%を超え、$TIPA_{max}$（最終凝集率を測定）の中央値は 2 時間であった。また、両製剤ともに、血小板 $P2Y_1$ 及び $P2Y_2$ 受容体活性を示す平均 IPA_{max}（最大凝集率を測定）は約 80%であり、$TIPA_{max}$（最大凝集率を測定）の中央値は 4 時間であった。試験製剤 製剤13＊ 投与時には、チカグレロルの C_{max} は標準製剤 製剤8＊ 投与時よりも高かったものの、それに伴って平均 IPA_{max}（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合ともに）がより高くなることはなかった。投与後 24 時間にわたって ADP 誘発 IPA は両製剤で同様であった。

試験製剤 製剤13＊ 投与時及び標準製剤 製剤8＊ 投与時の IPA_{max} 及び AUEC（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合ともに）には有意差（$P<0.05$）は認められなかった。

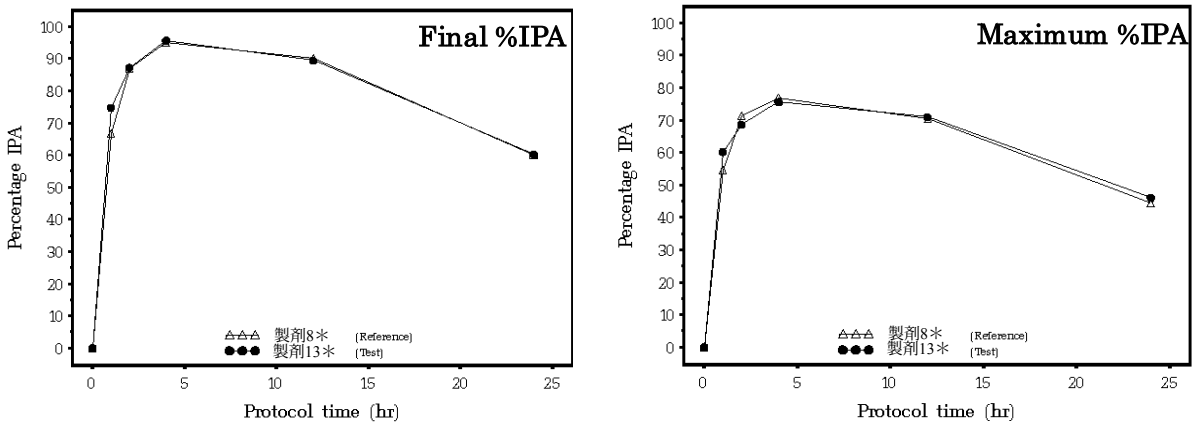


図 45　試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合を算出）（%）の平均値の推移（試験 D5130C00019：薬力学解析対象集団）

試験 D5130C00019 の治験総括報告書、図 S1 から引用

表 196　チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの 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）の製剤間比較（試験 D5130C00019：薬力学解析対象集団）

	幾何平均 (変動係数 (%))		製剤間差	P 値	製剤間差の 90%信頼区間	
	試験製剤 製剤13＊	標準製剤 製剤8＊	(試験－標準)			
パラメータ	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 単回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 単回			下限	上限
ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）						
$TIPA_{max}$[a] (h)	2.0 (0.0, 12.0)	2.0 (1.0, 12.0)	-			
IPA_{max} (%)	96.8 (6.4)	95.7 (10.0)	1.03	0.361	-0.86	2.91
AUEC (%·h)	1912.6 (19)	1928.2 (19)	-15.58	0.748	-97.65	66.49
ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）						
$TIPA_{max}$[a] (h)	4.0 (1.0, 12.0)	4.0 (1.0, 24.0)	-			
IPA_{max} (%)	80.6 (17)	82.0 (17)	-1.41	0.391	-4.16	1.35
AUEC (%·h)	1505.4 (22)	1508.5 (20)	-3.17	0.936	-69.80	63.45

いずれのパラメータも、両製剤を投与された 26 例のデータに基づく。
a　中央値（範囲：最小値, 最大値）
試験 D5130C00019 の治験総括報告書、表 S3 から引用

試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの出血時間（Lancet 法による）の推移を図 46に示した。

出血時間の平均値には製剤間で違いはみられなかった。試験製剤 製剤13＊ 投与時には、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は標準製剤 製剤8＊ 投与時よりも高かったものの、それに伴って出血時間の平均値が延長することはなく、出血の有害事象が増加することもなかった（2.7.6.2.9.2.5項参照）。

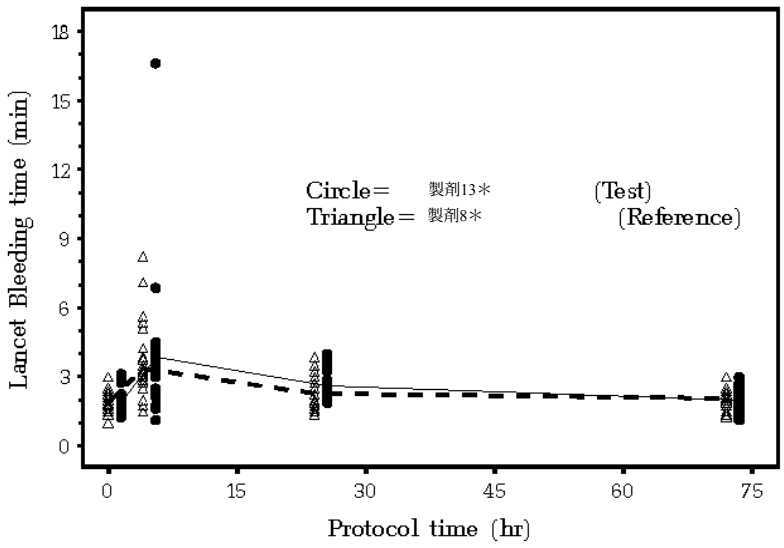


図 46　試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの出血時間（Lancet 法による）の平均値推移（試験 D5130C00019：薬力学解析対象集団）

試験 D5130C00019 の治験総括報告書、図 S2 から引用

2.7.6.2.9.2.4　薬物動態／薬力学的作用の関係

試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの血漿中濃度と 20 μmol/L 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）との関係についてシグモイド E_{max} モデルを用いて検討した結果を表197に示した。推定される E_{max} 及び 50%有効濃度（EC_{50}）は両製剤間で同様であった。したがって、期待される血小板凝集阻害の最大効果及び力価は両製剤で同様であることが示唆された。活性を保持する代謝物である AR-C124910XX の血漿中濃度との関係についても同様の結果が得られた。

表 197 試験製剤 製剤13＊ 又は標準製剤 製剤8＊ によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの血漿中濃度と 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）とのシグモイド E_{max} モデルから推定される薬物動態／薬力学パラメータの製剤間比較（試験 D5130C00019：薬物動態／薬力学解析対象集団）

評価項目	パラメータ	推定値 (95%信頼区間：下限，上限)			
		試験製剤 製剤13＊ チカグレロル 200 mg 単回		標準製剤 製剤8＊ チカグレロル 200 mg 単回	
ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）	E_{max} (%)	94.0	(87.8, 100.2)	92.6	(87.1, 98.1)
	EC_{50} (ng/mL)	37.6	(27.7, 47.6)	40.0	(31.5, 48.4)
	gamma	1.38	(0.8, 2.0)	1.76	(1.0, 2.5)
ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）	E_{max} (%)	76.9	(68.8, 84.9)	77.3	(70.6, 84.1)
	EC_{50} (ng/mL)	38.2	(24.4, 52.0)	43.4	(31.6, 55.2)
	gamma	1.07	(0.5, 1.7)	1.31	(0.7, 1.9)

いずれのパラメータも、両製剤を投与された 26 例のデータに基づく。
試験 D5130C00019 の治験総括報告書、表 S4 から引用

2.7.6.2.9.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 198に示した。

本試験全体で 2 例に各 1 件の有害事象（頭痛、鼻出血）が発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。いずれも標準製剤 製剤8＊ 投与で発現した有害事象であった。いずれの有害事象も重症度は軽度で、処置なしで回復した。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は鼻出血 1 件であった。この鼻出血は、チカグレロルの抗血小板作用が出血を増加させる可能性があると考えられることから、その他の重要な有害事象に該当すると判断された。

試験期間中及び試験終了後 30 日間に死亡した被験者はなかった。また、死亡以外の重篤な有害事象の発現もなかった。1 例が臨床検査値の異常（基準範囲上限を超える ALT 高値）のために試験を中止したが、この臨床検査値の異常は有害事象とはみなされず（2.7.6.2.9.2.1項参照）、有害事象により中止に至った被験者はなかった。

チカグレロルの C_{max} は、試験製剤 製剤13＊ 投与時には標準製剤 製剤8＊ 投与時よりも高かったものの、それに伴って有害事象の発現件数及び重症度が増加することはなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に臨床的に重要な変化はみられず、これらのパラメータに各製剤によるチカグレロル単回投与が悪影響を及ぼす兆候もなかった。治験薬との関連性ありと判断された臨床検査値の変動はなかった。

表 198 有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00019：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	例数 (%)	
	試験製剤 製剤13＊ ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 単回 26 例	標準製剤 製剤8＊ ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 単回 27 例
全有害事象	0	2 (7.4)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	0	1 (3.7)
重篤な有害事象	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	0	1 (3.7)

a 同一カテゴリの複数事象を発現した健康被験者は、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健康被験者は、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 D5130C00019 の治験総括報告書、表 30 及び表 11.3.2.1 から引用

2.7.6.2.9.3 結論

本試験では、先行試験で用いた[redacted]のチカグレロル錠（初期製剤）（標準製剤 製剤8＊）に対する[redacted]のチカグレロル錠（試験製剤 製剤13＊）の相対バイオアベイラビリティを評価する目的で、健康被験者を対象に、各製剤によりチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学を比較検討するとともに、安全性及び忍容性を評価した。

試験製剤 製剤13＊ は標準製剤 製剤8＊ に対して生物学的に同等ではなかった。標準製剤 製剤8＊ 投与時と比較して試験製剤 製剤13＊ 投与時ではチカグレロルの C_{max} は 42%高く、AUC は 17%高かった。

試験製剤 製剤13＊ 投与時及び標準製剤 製剤8＊ 投与時の 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ともに）には、有意差は認められなかった。

出血時間の平均値には製剤間で違いはみられなかった。試験製剤 製剤13＊ 投与時には、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は標準製剤 製剤8＊ 投与時よりも高かったものの、それに伴って出血時間が延長することはなく、出血の有害事象の増加も認められなかった。

チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と 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ともに）との関係は、シグモイド E_{max} モデルによく適合した。推定される E_{max} 及び EC_{50} には両製剤間で違いはみられなかった。

健康被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。バイタルサイン、12 誘導心電図（QT 間隔の評価を含む）、臨床検査値及び身体所見に臨床的に重要な変化はみられなかった。

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

2.7.6.2.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 199に示した。

表 199 試験方法の概略（試験 D5130C00031）

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相用製剤、[redacted]した AZD6140 を含有する第Ⅲ相用製剤及び[redacted]した AZD6140 を含有する後期第Ⅱ相製剤の生物学的同等性を評価する非盲検無作為化 3 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> 以下のチカグレロル製剤の生物学的同等性を確認する。 ・ [redacted]原薬を使用した改良初期製剤の処方変更製剤（以下、[redacted]処方変更製剤）と、[redacted]したチカグレロルを含有する錠剤（以下、改良初期製剤） ・ [redacted]原薬を使用した改良初期製剤の処方変更製剤（以下、[redacted]処方変更製剤）と改良初期製剤 ・ [redacted]処方変更製剤と[redacted]処方変更製剤 <u>副次的目的：</u> ・ チカグレロルの[redacted]処方変更製剤及び改良初期製剤を投与したときの AR-C124910XX の体内動態を評価する。 ・ チカグレロルの[redacted]処方変更製剤及び改良初期製剤を投与したときの AR-C124910XX の体内動態を評価する。 ・ チカグレロルの[redacted]処方変更製剤及び[redacted]処方変更製剤を投与したときの AR-C124910XX の体内動態を評価する。 ・ [redacted]処方変更製剤、[redacted]処方変更製剤及び改良初期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、3 期クロスオーバー、単回投与試験
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	喫煙者又は無作為割付け前 3 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 30 例（6 つの投与順序×5 例）、試験完了例数として 24 例以上
症例数の設定根拠	過去に実施した試験 D5130C00019 において、チカグレロル改良初期製剤を 200 mg 単回投与した 26 例の健康被験者の AUC 及び C_{max} の被験者間の変動係数は、それぞれ 32.7%及び 28.8%と推定された。被験者内相関を 0.65 と仮定すると、AUC 及び C_{max} の被験者内変動係数はそれぞれ 19.4%及び 17.0%と推定された。[redacted]処方変更製剤及び[redacted]処方変更製剤を 270 mg 投与した

表 199　試験方法の概略（試験 D5130C00031）

項目	内容
	ときの AUC 及び C_{max} が同様のばらつきを示し、データが対数正規分布すると仮定した場合、合計被験者数が 24 例であれば、AUC 及び C_{max} の比の調整 90%信頼区間が、いずれも予め規定した生物学的同等性の基準範囲である 0.8～1.25 に収まることを 90%以上の検出力で検出できると推定された。以上は、比の真値を 1.0 と仮定し、有意水準を 0.017 とする 2 つの片側検定に基づいて計算した。有意水準は 3 組の生物学的同等性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。
使用薬剤	チカグレロル[redacted]処方変更製剤 90 mg：うすい黄色のフィルムコート錠：試験製剤（製剤番号 製剤17＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル[redacted]処方変更製剤 90 mg：うすい黄色のフィルムコート錠：試験製剤（製剤番号 製剤18＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル改良初期製剤 90 mg：ピンク色のフィルムコート錠：標準製剤（製剤番号 製剤14＊）（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、6 つの投与順序（以下に示す処方 A、B 及び C を、ABC、BCA、CAB、ACB、BAC 又は CBA の順序で投与する）のいずれか 1 つに無作為に割り付けた。次の投与期の投与 1 日目まで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）：チカグレロル[redacted]処方変更製剤 270 mg（90 mg×3）を単回経口投与 処方 B（試験製剤投与）：チカグレロル[redacted]処方変更製剤 270 mg（90 mg×3）を単回経口投与 処方 C（標準製剤投与）：チカグレロル改良初期製剤 270 mg（90 mg×3）を単回経口投与 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×3 期

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 199　試験方法の概略（試験 D5130C00031）

<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×3 期（各 5 日間）のクロスオーバーとし、投与期の間の各ウォッシュアウト期間を 7 日間以上とした。
<table>
<tr><th>項目</th><th>来院 1
（ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ）</th><th>来院 2、来院 3、来院 4
（投与期：第 1 期、第 2 期、第 3 期）</th></tr>
<tr><td>同意取得、人口統計学的特性、ウイルス検査、HIV 検査、12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>選択・除外基準（来院 2 のみ)</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>病歴・手術歴</td><td>X</td><td>X[a]</td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td>X[a]</td></tr>
<tr><td>呼気中アルコール検査</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿中薬物検査</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血圧・心拍数</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査（血液及び尿検査）[b]</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>無作為割付け</td><td></td><td>X[c]</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価用検体採取</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>チカグレロル投与</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>妊娠検査（血清）[d]</td><td>X[e]</td><td>X[e]</td></tr>
<tr><td>有害事象[f]</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>遺伝子検査用採血</td><td></td><td>X[c]</td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス
a　来院 4 終了時（退院時）に実施
b　臨床検査（血液及び尿検査）は来院 1、入院中は来院 2、来院 3 及び来院 4 の投与前日及び投与後 48 時間、来院 4 の退院時に実施
c　来院 2 のみ実施
d　女性のみ実施
e　血清妊娠検査は来院 1、投与前日（来院 2、来院 3 及び来院 4）、来院 4 終了時（退院時）に実施。各投与期の治験薬投与（投与 1 日目）までに、投与前日の血清妊娠検査が陰性であることを確認した。
f　重篤でない有害事象は、治験薬初回投与（来院 2）から退院（来院 4 終了時）まで収集し、重篤な有害事象は、同意取得時（来院 1）から退院（来院 4 終了時）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）、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）、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}、消失半減期 $t_{½}$、見かけの終末相分布容積 V_z/F、経口クリアランス CL/F
AR-C124910XX：チカグレロルに対する C_{max} 比、チカグレロルに対する AUC</td></tr>
</table>

表 199　試験方法の概略（試験 D5130C00031）

項目	内容
	比、C_{max}、AUC、t_{max}、AUC_{0-t}、$t_{½}$ 安全性 有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン（身体所見、12 誘導心電図、血圧、心拍数）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
解析方法	チカグレロルの AUC 及び C_{max} をそれぞれ対数変換後、処方（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分散分析（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信頼区間を推定した。3 組の製剤比較全体の信頼係数を 90%とするために、Bonferroni 補正を適用し、名義的な信頼区間として 96.67%信頼区間を設定した。この信頼区間を本試験では、調整 90%信頼区間として示した。点推定値及びその調整 90%信頼区間を逆対数変換して、C_{max} 及び AUC の比（試験製剤〔[redacted]処方変更製剤又は[redacted]処方変更製剤〕／標準製剤〔改良初期製剤〕）の点推定値及び信頼区間を求めた。AUC 及び C_{max} の比の調整両側 90%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、2 つの製剤は生物学的に同等である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

2.7.6.2.10.2　試験成績

2.7.6.2.10.2.1　被験者の内訳

スクリーニングされた 64 例中 30 例が無作為割付けされ、治験薬を投与された。このうち 26 例が試験を完了し、4 例が試験を中止した。中止例 4 例のうち 2 例は投与期第 1 期完了後に同意撤回により中止し、別の 1 例は投与期第 2 期完了後に同意撤回により中止した。残り 1 例は投与期第 3 期の投与前日の尿中薬物検査が陽性であったため、投与期第 3 期の治験薬を投与せずに試験を中止した。

[redacted]原薬を使用した改良初期製剤の処方変更製剤（以下、[redacted]処方変更製剤）を投与された被験者は 28 例、[redacted]原薬を使用した改良初期製剤の処方変更製剤（以下、[redacted]処方変更製剤）を投与された被験者は 29 例、[redacted]したチカグレロルを含有する錠剤（以下、改良初期製剤）を投与された被験者は 27 例であった。これらの各製剤を投与されたすべての被験者を、製剤ごとの安全性解析対象とした。薬物動態解析対象も各製剤を投与されたすべての被験者が採用され、それぞれ比較する 2 つの製剤の投与期を両方とも完了した被験者を対象に、各製剤の比較を実施した。

30 例の内訳は男性 25 例及び女性 5 例であり、平均年齢は 34.9 歳（範囲：18～44 歳）、平均体重は 74.7 kg（範囲：59～96 kg）、平均 BMI は 25.6 kg/m^2（範囲：21～31 kg/m^2）であった。人種別では白人 2 例、黒人 6 例及びその他（大部分がヒスパニック系）22 例であった。

2.7.6.2.10.2.2 薬物動態の結果

チカグレロルの[redacted]処方変更製剤、[redacted]処方変更製剤及び改良初期製剤を投与したときのチカグレロルの AUC 及び C_{max} を比較した結果を表 200に示した。

3 種類の製剤をそれぞれ比較した結果、AUC 及び C_{max} の幾何平均の比の点推定値及び調整 90%信頼区間は、いずれも予め規定した生物学的同等性の基準範囲（0.8～1.25）に収まったことから、3 種類のチカグレロル製剤がいずれも生物学的に同等であることが示された。

表 200 チカグレロルの[redacted]処方変更製剤、[redacted]処方変更製剤又は改良初期製剤によりチカグレロル 270 mg（各 3 錠）を単回経口投与したときのチカグレロルの AUC 及び C_{max} の比較（試験 D5130C00031：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	製剤間比較	例数	幾何平均の比		
			点推定値	調整 90%信頼区間 [a]	
				下限	上限
AUC (ng·h/mL)	[redacted]処方変更製剤／改良初期製剤	26	1.02	0.93	1.11
C_{max} (ng/mL)	[redacted]処方変更製剤／改良初期製剤	26	0.97	0.83	1.13
AUC (ng·h/mL)	[redacted]処方変更製剤／改良初期製剤	27	1.05	0.94	1.16
C_{max} (ng/mL)	[redacted]処方変更製剤／改良初期製剤	27	1.05	0.92	1.20
AUC (ng·h/mL)	[redacted]処方変更製剤／[redacted]処方変更製剤	27	0.96	0.91	1.02
C_{max} (ng/mL)	[redacted]処方変更製剤／[redacted]処方変更製剤	27	0.90	0.82	1.00

a 多重比較に対して信頼区間を調整し、名義的な信頼係数 96.67%を用いた。
試験 D5130C00031 の治験総括報告書、表 S1 から引用

その他のチカグレロルの体内動態パラメータは、試験製剤（[redacted]処方変更製剤及び[redacted]処方変更製剤）と標準製剤（改良初期製剤）とで類似していた。代謝物 AR-C124910XX の体内動態も試験製剤と標準製剤で類似しており、3 種類の製剤をそれぞれ比較した結果、AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} の幾何平均の比の点推定値及び調整 90%信頼区間は、いずれも予め規定した生物学的同等性の基準範囲（0.8～1.25）に収まった。AR-C124910XX のチカグレロルに対する C_{max} 比及び AUC 比も、3 種類の製剤で類似していた。

なお、1 例で[redacted]処方変更製剤の投与後 1 時間 13 分（投与期第 2 期）に、嘔吐の有害事象が発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。薬物動態パラメータの統計解析に対して嘔吐が及ぼす影響を検討するために、当該被験者を除いて製剤比較の再解析を実施した。当該被験者を除いた解析結果は、薬物動態パラメータの統計解析の結論に影響を及ぼさなかったため、主解析には当該被験者を含めた。

2.7.6.2.10.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 201に示した。

本試験全体で、有害事象は 8 例に 12 件発現した。このうち、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象は 7 例に 11 件発現した。有害事象はすべて軽度で、いずれも試験終了までに回復した。最も多く認められた有害事象は合計 3 例に発現した悪心及び浮動性めまいであり、次いで 2 例に発現した頭痛であった（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止例の報告はなかった。

臨床検査値及びバイタルサインについて、いずれの製剤投与時にも臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 201　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00031：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	[redacted]処方変更製剤（試験製剤）チｶｸﾞﾚﾛﾙ 270 mg 単回 28 例		[redacted]処方変更製剤（試験製剤）チｶｸﾞﾚﾛﾙ 270 mg 単回 29 例		改良初期製剤（標準製剤）チｶｸﾞﾚﾛﾙ 270 mg 単回 27 例	
	例数(%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	3 (10.7)	4	2 (6.9)	4	3 (11.1)	4
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	2 (7.1)	3	2 (6.9)	4	3 (11.1)	4
死亡	0		0		0	
重篤な有害事象	0		0		0	
治験薬投与中止に至った有害事象	0		0		0	
その他の重要な有害事象 [b]	0		0		0	

a　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（抗血小板作用に関連する挫傷及び出血など）を「その他の重要な有害事象」とした。
試験 D5130C00031 の治験総括報告書、表 22 から引用

2.7.6.2.10.3　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[redacted]処方変更製剤（試験製剤）、[redacted]処方変更製剤（試験製剤）及び改良初期製剤（標準製剤）によってチカグレロル 270 mg をそれぞれ単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を比較検討した結果、両試験製剤（[redacted]処方変更製剤及び[redacted]処方変更製剤）と標準製剤（改良初期製剤）との生物学的同等性が示された。

また、2 つの試験製剤（[redacted]処方変更製剤及び[redacted]処方変更製剤）も互いに生物学的に同等であることが示された。

3 種類のチカグレロル製剤の忍容性はいずれも良好であった。

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

2.7.6.2.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 202に示した。

表 202 試験方法の概略（試験 D5130C00047）

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]（[redacted]）で製造された AZD6140 錠 90 mg と [redacted]（[redacted]）で製造された AZD6140 錠 90 mg の生物学的同等性を検討する無作為化 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> [redacted]（[redacted]）で実生産スケールで製造されたチカグレロル錠が、[redacted]（[redacted]）でパイロットスケールで製造されたチカグレロル錠と生物学的に同等であるか否かを確認する。 <u>副次的目的：</u> 1. [redacted]（[redacted]）で製造されたチカグレロル錠と [redacted]（[redacted]）で製造されたチカグレロル錠を投与したときの AR-C124910XX の体内動態を比較検討する。 2. チカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。
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、単回投与試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の男性又は妊娠の可能性のない女性（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 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満；身体所見、臨床検査値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；投与期第 1 期前 6 カ月以内に喫煙歴又はニコチン含有製品使用歴のある者
目標症例数	組入れ例数として約 42 例、解析対象例数として 36 例以上
症例数の設定根拠	先に実施した試験 D5130C00025 及び試験 D5130C00040 において、AUC 及び C_{max} の健康被験者間の変動係数は、それぞれ 39.8%及び 45.5%と推定された。チカグレロルの [redacted]（[redacted]）で製造された錠剤及び [redacted]（[redacted]）で製造された錠剤を 90 mg 又は 180 mg 投与したときの AUC 及び C_{max} が同様のばらつきを示し、データが対数正規分布し、かつ被験者内相関を 0.65 と仮定した場合、合計被験者数 36 例であれば、AUC 及び C_{max} の比の 90%信頼区間が、いずれも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 に収まることを、90%以上の検出力で検出できると推定された。
使用薬剤	[redacted]（[redacted]）で実生産スケールで製造されたチカグレロル錠 90 mg：市販予定製剤（製剤番号 製剤22＊）（ロット番号 [redacted]）（以下、[redacted]製造錠） [redacted]（[redacted]）でパイロットスケールで製造されたチカグレロル錠 90 mg：市販予定製剤（製剤番号 製剤22＊）（ロット番号 [redacted]）（以下、[redacted]製造錠）
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。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 202　試験方法の概略（試験 D5130C00047）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>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：[redacted]製造錠によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
処方 B：[redacted]製造錠によりチカグレロル 90 mg を単回経口投与
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 4 時間まで絶食とした。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回投与×2 期</td></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×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。
<table>
<tr><th>項目</th><th>ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ
来院 1</th><th colspan="5">投与期：第 1 期及び第 2 期 [a]
来院 2 及び来院 3</th></tr>
<tr><th>日</th><th>-21～-2</th><th>-1</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td>同意取得、遺伝子検査用同意取得（ｵﾌﾟｼｮﾝ）、人口統計学的特性、病歴・手術歴、ウイルス検査（HIV、HBsAg、anti-HCV、HBc）、身長、体重</td><td>X</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</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>通常の診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X[b]</td></tr>
<tr><td>簡易診察</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X[c]</td></tr>
<tr><td>尿中アルコール検査、薬物検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図 [d]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン（血圧、心拍数）</td><td>X</td><td>X</td><td>X[e]</td><td>X[e]</td><td>X[e]</td><td>X[e]</td></tr>
<tr><td>妊娠検査（女性のみ）</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X[b]</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け [f]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>遺伝子検査用検体採取 [g]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td></td><td>X</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 [h]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象 [i]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HBsAg：B 型肝炎ウイルス表面抗原、anti-HCV：C 型肝炎抗体、HBc：B 型肝炎抗体
a　投与期第 1 期と第 2 期の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定
b　投与期第 2 期の退院前のみ実施
c　投与期第 1 期の退院前のみ実施
d　12 誘導心電図は各投与期（投与期第 1 期及び第 2 期）の投与 1 日目の投与後 3 時間に実施
e　投与 1 日目の投与前 15 分以内、投与後 24、48 及び 72 時間に診察の一部として実施
f　無作為割付けは、投与期第 1 期の投与 1 日目のみに実施
g　遺伝子検査には別途同意を取得した。投与前日に何らかの理由で遺伝子検査用検体採取が実施できなかった場合は、無作為割付け以降、試験終了までのいずれかの時点で実施することとした。
h　各投与期（第 1 期及び第 2 期）の、治験薬投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、18、24、36、48 及び 72 時間に実施した。
i　有害事象に関する質問を治験薬投与直後に実施した。重篤な有害事象は、同意説明文書への署名後から記録した。</td></tr>
</table>

表 202　試験方法の概略（試験 D5130C00047）

項目	内容
評価項目	薬物動態 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）、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}、経口クリアランス CL/F、消失半減期 $t_{½}$ AR-C124910XX：C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{0-t}、$t_{½}$、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 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見
解析方法	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、製剤、投与順所及び時期を固定効果とし、同一投与順序内の被験者を変量効果として分散分析（ANOVA）により解析した。被験者内誤差項を用いて、製剤間差の点推定値及びその 90%信頼区間を求めた。この製剤間差の点推定値及びその 90%信頼区間を逆対数変換して、C_{max} 及び AUC の製剤比（[redacted]製造錠／[redacted]製造錠）の点推定値及び 90%信頼区間を求めた。AUC 比の 90%信頼区間が、予め規定した生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に収まる場合に、2 つの製剤は生物学的に同等であると結論することとした。
治験実施施設	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.2.11.2　試験成績

2.7.6.2.11.2.1　被験者の内訳

本試験には合計 42 例の健康被験者が組み入れられた。すべての被験者がいずれかの投与順序に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された。試験を中止した被験者はなく、すべての被験者が試験を完了した。このため、[redacted]（[redacted]）で製造されたチカグレロル錠 90 mg（以下、[redacted]製造錠）を投与された被験者及び [redacted]（[redacted]）で製造されたチカグレロル錠 90 mg（以下、[redacted]製造錠）を投与された被験者はいずれも 42 例であり、すべての被験者には合計 180 mg のチカグレロルが投与された。

安全性解析対象集団には治験薬を投与された 42 例全例が採用された。また、薬物動態パラメータの算出及び解析に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱はなかったため、薬物動態解析対象集団にも 42 例全例が採用された。

42 例の内訳は男性 39 例及び女性 3 例であり、平均年齢は 34.7 歳（範囲：22～45 歳）、平均体重は 76.6 kg（範囲：60.4～100.7 kg）、平均 BMI は 24.3 kg/m^2（範囲：19.4～29.7 kg/m^2）であった。人種別では白人 41 例及びアジア人 1 例であった。

2.7.6.2.11.2.2 薬物動態の結果

[redacted]製造錠又は[redacted]製造錠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、チカグレロルは速やかに吸収され、チカグレロルの t_{max} の中央値はいずれの錠剤でも 1.5 時間であった。チカグレロルの C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、$t_{½}$及び CL/F も両製剤で類似していた。

いずれの製剤投与時もチカグレロルは速やかに AR-C124910XX に代謝され、AR-C124910XX の t_{max} の中央値は、[redacted]製造錠では 2.5 時間、[redacted]製造錠では 2.0 時間であった。AR-C124910XX の C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、$t_{½}$ 並びにチカグレロルに対する C_{max} 比及び AUC 比は両製剤で類似していた。

チカグレロルの[redacted]製造錠又は[redacted]製造錠を投与したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} の製剤間比較の結果を表 203に示した。

チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} の幾何平均の製剤比（[redacted]製造錠／[redacted]製造錠）の 90%信頼区間は、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）に完全に収まったことから、チカグレロルの[redacted]製造錠と[redacted]製造錠の生物学的同等性が示された。

表 203 [redacted]（[redacted]）で製造されたチカグレロル錠又は [redacted]（[redacted]）で製造されたチカグレロル錠によりチカグレロル 90 mg を単回投与したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} の製剤間比較（試験 D5130C00047：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	[redacted]製造錠 チカグレロル 90 mg 単回		[redacted]製造錠 チカグレロル 90 mg 単回		幾何平均の比 [a]		
	例数	幾何平均	例数	幾何平均	点推定値	90%信頼区間	
						下限	上限
チカグレロル							
AUC (ng·h/mL)	42	3450.92	42	3418.03	1.01	0.97	1.05
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	42	3343.53	42	3300.39	1.01	0.98	1.05
C_{max} (ng/mL)	42	528.46	42	553.90	0.95	0.89	1.02
AR-C124910XX							
AUC (ng·h/mL)	42	1389.06	42	1423.94	0.98	0.95	1.00
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	42	1331.94	42	1371.97	0.97	0.94	1.00
C_{max} (ng/mL)	42	142.03	42	156.97	0.90	0.85	0.96

a 幾何平均の比：[redacted]製造錠／[redacted]製造錠
試験 D5130C00047 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.11.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 204に示した。

本試験全体で、有害事象は 11 例に 17 件発現した。製剤別の有害事象発現例数は[redacted]製造錠投与時及び[redacted]製造錠投与時ともに各 6 例であり、このうち 1 例はいずれの製剤投与時にも有害事象を報告した。有害事象の発現件数は、[redacted]製造錠投与時 6 件、[redacted]製造錠投

与時 11 件で、[redacted]製造錠投与時に多かった。有害事象の重症度は、1 例に発現した中等度の嘔吐（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）及び悪心を除いてすべて軽度であった。また、すべての有害事象が試験終了までに回復した。[redacted]製造錠投与時又は[redacted]製造錠投与時のいずれかで 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛及び浮動性めまいであり、全体で最も多く認められた有害事象は頭痛であった。頭痛の発現率は両製剤で同程度であった。なお、治験薬との関連性ありと判断された有害事象は頭痛のみであった。浮動性めまいは[redacted]製造錠投与時のみに 2 例に発現した。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、及び有害事象による中止例の報告はなかった。

チカグレロル投与後の血液学的検査値、血液生化学検査値又は尿検査値には臨床的に重要な変動は認められなかった。また、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見にも臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 204　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00047：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	[redacted]製造 チカグレロル 90 mg 単回 42 例		[redacted]製造 チカグレロル 90 mg 単回 42 例		合計 42 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	6 (14.3)	6	6 (14.3)	11	11 (26.2)	17
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	3 (7.1)	3	2 (4.8)	2	5 (11.9)	5
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	0	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特定の有害事象（出血及び呼吸困難など）をその他の重要な有害事象とした。
試験 D5130C00047 の治験総括報告書、表 19 から引用

2.7.6.2.11.3　結論

[redacted]（[redacted]）で実生産スケールで製造されたチカグレロル錠（[redacted]製造錠）又は[redacted]（[redacted]）でパイロットスケールで製造されたチカグレロル錠（[redacted]製造錠）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チカグレロルの体内動態を検討した結果から、[redacted]製造錠と[redacted]製造錠の生物学的同等性が示された。

主要代謝物 AR-C124910XX の体内動態についても、[redacted]製造錠と[redacted]製造錠は生物学的に同等であった。

チカグレロルの体内動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、$t_{½}$及び CL/F）及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、$t_{½}$ 並びにチカグレロルに対する C_{max} 比及び AUC 比）は、いずれも[redacted]製造錠と[redacted]製造錠の両剤で類似していた。

[redacted]製造錠及び[redacted]製造錠の忍容性はいずれも良好であり、新たな安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.2.12 クロピドグレル生物学的同等性試験（試験 D5130C00020）

2.7.6.2.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 205に示した。

表 205 試験方法の概略（試験 D5130C00020）

項目	内容
治験の標題	AZD6140 との盲検下比較対照試験の前提として、健康被験者を対象に、欧州製造クロピドグレル（Plavix®）錠を[redacted]製剤と何も手を加えない欧州製造及び米国製造クロピドグレル（Plavix®）錠との生物学的同等性を評価する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> 欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤を投与したときの薬力学及び薬物動態を、何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を投与したときの薬力学及び薬物動態と比較検討する。 <u>副次的目的：</u> ・ 何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠の薬力学及び薬物動態を、何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠と比較検討する。 ・ 欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤及び何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠を、いずれも試験製剤と位置づけ、これら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、3 期クロスオーバー試験
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	クロピドグレル若しくはクロピドグレルと化学構造が類似している薬剤、又はそれらの賦形剤に対して、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最大 54 例（1 投与順序につき 9 例）、解析対象例数として 36 例以上
症例数の設定根拠	試験 D5130C05261 において、健康被験者にアセチルサリチル酸（アスピリン）及びクロピドグレル[redacted]製剤を 6 日間投与した。このとき、血小板の最大凝集率及び最終凝集率から算出した作用－時間曲線下面積 AUEC の変動係数は 18～25%であった。錠剤でも AUEC の変動が同様であると仮定すると、症例数が健康被験者 36 例であれば、2 剤型のクロピドグレル製剤の AUEC の比の両側 90%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 0.8～1.25 に完全に収まることを、95%以上の検出力で検出できた。また、症例数が健康被験者 36 例であれば、定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$についても、変動係数を 32.5%と仮定すると、2 剤型のクロピドグレル製剤の $AUC_{ss,\tau}$の比の両側 90%信頼区間が 0.8～

表 205　試験方法の概略（試験 D5130C00020）

項目	内容
	1.25 の範囲に完全に収まる確率は 80%以上と推定された。 以上に基づき、目標症例数として解析対象例数 36 例を設定した。
使用薬剤	欧州製造クロピドグレル（Plavix®）75 mg 錠[redacted]製剤：試験製剤（製剤番号 製剤10＊）（ロット番号[redacted]） 何も手を加えない欧州製造クロピドグレル（Plavix®）75 mg 錠：標準製剤（製剤番号：該当なし）（ロット番号[redacted]） 何も手を加えない米国製造クロピドグレル（Plavix®）75 mg 錠：試験製剤（製剤番号：該当なし）（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、6 つの投与順序（以下に示す処方 A、B 及び C を、ABC、BCA、CAB、CBA、ACB 又は BAC の順序で投与する）のいずれか 1 つに無作為に割り付けた。各投与期の間にウォッシュアウト期間（14 日間以上）を設けた。 処方 A（試験製剤投与）：欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤を、投与 1 日目に初回負荷量として 4[redacted]（300 mg）単回投与後、投与 2～6 日目に 1[redacted]（75 mg）1 日 1 回 5 日間投与 処方 B（標準製剤投与）：何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を、投与 1 日目に初回負荷量として 4 錠（300 mg）単回投与後、投与 2～6 日目に 1 錠（75 mg）1 日 1 回 5 日間投与 処方 C（試験製剤投与）：何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠を、投与 1 日目に初回負荷量として 4 錠（300 mg）単回投与後、投与 2～6 日目に 1 錠（75 mg）1 日 1 回 5 日間投与 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 4 時間まで絶食とした。投与 2～5 日目には投与後 1 時間に朝食を摂り、投与 6 日目には投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	6 日間×3 期
治験スケジュール	表 206参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×3 期（各 6 日間）のクロスオーバーとし、投与期の間の各ウォッシュアウト期間を 14 日間以上とした。
評価項目	薬物動態 主要評価項目：欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤を投与したとき及び何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を投与したときの SR26334（クロピドグレルのカルボン酸体で非活性代謝物）の定常状態における最高血漿中濃度 $C_{ss,max}$ 及び定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$ 副次的評価項目：欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤を投与したとき及び何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を投与したときの SR26334 の最高血漿中濃度到達時間 $t_{ss,max}$；何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠を投与したときの SR26334 の $C_{ss,max}$、$AUC_{ss,\tau}$、及び $t_{ss,max}$

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 205　試験方法の概略（試験 D5130C00020）

項目	内容
	薬力学 主要評価項目：欧州製造クロピドグレル錠を [redacted] 製剤を投与したとき及び何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を投与したときの、5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（光透過血小板凝集能測定法により最大凝集率を測定）の投与後 0 時間から無限大時間までの作用－時間曲線下面積 AUEC 副次的評価項目：何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠を投与したときの、5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の AUEC、並びに欧州製造クロピドグレル錠を [redacted] 製剤を投与したとき、何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を投与したとき及び何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠を投与したときの、5 μmol/L 及び 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）の AUEC；欧州製造クロピドグレル錠を [redacted] 製剤を投与したとき、何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を投与したとき及び何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠を投与したときの、5 μmol/L 及び 20 μmol/L 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）の最大血小板凝集阻害率 IPA_{max} 及び最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$ 安全性 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体所見
解析方法	SR26334 の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ データの解析には、分散分析（ANOVA）モデルを用い、比較検討の対象である 2 製剤投与時の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ それぞれの比（処方 A と処方 B での比、又は処方 C と処方 B での比）の 90%信頼区間を算出した。比の 90%信頼区間が予め規定した生物学的同等性の基準範囲（0.8～1.25）に完全に収まるとき、検討した 2 製剤は薬物動態の観点から生物学的に同等であると結論することとした。 製剤が AUEC に及ぼす影響の検討では、2 つの比較（処方 A と処方 B の比較及び処方 C と処方 B の比較）のそれぞれに対して以下の 2 つの差の両側 90%信頼区間をそれぞれ算出した： •試験製剤－1.2×標準製剤 •試験製剤－0.8×標準製剤 「試験製剤－1.2×標準製剤」の 90%信頼区間の上限値が 0 以下、かつ、「試験製剤－0.8×標準製剤」の 90%信頼区間の下限値が 0 以上のとき、検討した 2 製剤は薬力学の観点から生物学的に同等であると結論することとした。この AUEC の検討方法では、80%以下の差及び 120%以上の差を同時に排除した。
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

表 206　治験スケジュール（試験 D5130C00020）

項目				来院 2、来院 3 及び来院 4														来院 7			14 日間以上ウォッシュアウト期間
日	-21～ -1	-1	1	来院 6																	
投与からの時間	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ			Pre	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	18	24	終了	
同意取得、人口統計学的特性	X																				
適格性確認	X		X	X																	
病歴・薬歴	X		X																		
通常の診察	X																			X	
簡易診察			X																		
アルコール・薬物検査 [e]	X	X																			
アラキドン酸誘発血小板凝集測定	X	X																			
ウイルス検査 [j]	X																				
臨床検査 [a]	X	X																		X	
12 誘導心電図	X																			X	
バイタルサイン [b]	X		X	X							X			X						X	
妊娠検査 [f]	X																			X	
クロピドグレル投与 [i]			X		X																
薬物動態評価用検体採取 [h]			X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
無作為割付け [d]			X																		
薬力学評価用血小板凝集測定（ADP）[g]			X	X						X		X			X		X		X		
遺伝子検査用採血 [k]				X																	
出血時間測定	X									X											
併用薬	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	
退院 [c]																				X	

a　血液生化学検査、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）及び尿検査を含む。PT 及び aPTT は、スクリーニング時及び追跡調査時のみ実施。

b　血圧、心拍数、体温を、スクリーニング時、投与 1 日目及び 6 日目の投与前並びに投与 6 日目の投与後 3 及び 6 時間に測定
c　終了時の評価は、投与 7 日目に投与後 24 時間の薬物動態評価用血液検体採取後に実施。
d　無作為割付けを投与期第 1 期（来院 2）投与初日の投与前に実施し、健康被験者をいずれかの投与順序に割り付けた。来院 3 及び来院 4 では、14 日間以上のウォッシュアウト期間の後に、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。健康被験者は割り付けられた投与順序に従って、3 種類すべての治験薬を投与された。
e　呼気中アルコール検査及び尿中薬物検査をスクリーニング時及び投与前日に実施。
f　血清妊娠検査をスクリーニング時及び各来院終了時のみ実施。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。
g　薬力学評価用（5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発）血小板凝集測定は、投与初日には投与前のみ実施。投与 6 日目には投与前並びに投与後 2、4、8、12 及び 24 時間に実施。
h　クロピドグレルのカルボン酸体代謝物の体内動態評価のため、血液検体を採取。投与 1 日目の検体は、投与前の薬物動態評価用として採取。
i　各投与期の投与 1 日目のみ、初回負荷量としてクロピドグレル 300 mg を投与。その後の 5 日間には、クロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与。
j　ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）及び C 型肝炎検査をスクリーニング時のみ実施。
k　遺伝子検査に同意した健康被験者を対象として来院 2 の投与前にのみ実施。
試験 D5130C00020 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.12.2 試験成績

2.7.6.2.12.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた 123 例中 54 例が組み入れられ、うち 51 例が試験を完了し、3 例が試験を中止した。中止例 3 例のうち 2 例はそれぞれ投与期第 1 期完了後又は第 2 期完了後に同意撤回により中止し、残り 1 例は有害事象（扁桃炎）により投与期第 3 期の投与開始前日に中止に至った（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。

欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与された被験者は 52 例、何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠（以下、単に「欧州製造クロピドグレル錠」）を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与された被験者は 54 例、何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠（以下、単に「米国製造クロピドグレル錠」）を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与された被験者は 52 例であった。これらの各製剤を投与されたすべての被験者を、製剤ごとの安全性解析対象とした。薬力学解析では、重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた 2 例（検体の凝血による検体採取時間のずれ、治験薬初回投与前の 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集の欠測；各 1 例）のデータを薬力学解析対象から除外した。薬物動態解析では、重大な治験実施計画書からの逸脱（検体採取チューブの変更）のため、6 例の投与期第 3 期の投与 6 日目のデータを不採用とした。

組み入れられた 54 例はすべて男性であり、平均年齢は 28.3 歳（範囲：18～45 歳）、平均体重は 75.4 kg（範囲：50.5～97.7 kg）、平均 BMI は 23.9 kg/m^2（範囲：18.5～29.9 kg/m^2）であった。大半（74.1%）が白人であった。

2.7.6.2.12.2.2 薬物動態の結果

SR26334 の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$を、欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤を投与したときと欧州製造クロピドグレル錠を投与したときとで比較した結果を表 207に示した。

$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも、予め規定した生物学的同等性の基準範囲（0.8～1.25）に完全に収まったことから欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤と欧州製造クロピドグレル錠との生物学的同等性が示された。

表 207　欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤を投与したとき及び欧州製造クロピドグレル錠を投与したときの SR26334 の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の比較（試験 D5130C00020：薬物動態解析対象集団）

パラメータ 製剤	例数	幾何平均	幾何平均の比 (試験製剤：標準製剤)	90%信頼区間 下限	 上限
$C_{ss,max}$ (ng/mL)					
欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤（試験製剤）	47	2979.1	1.01	0.89	1.15
欧州製造クロピドグレル錠（標準製剤）	47	2943.2			
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)					
欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤（試験製剤）	47	9349.2	1.07	0.99	1.15
欧州製造クロピドグレル錠（標準製剤）	47	8756.0			

欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤：欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与
欧州製造クロピドグレル錠：何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与
試験 D5130C00020 の治験総括報告書、表 S1 から引用

同様に、欧州製造クロピドグレル錠を投与したときに対する米国製造クロピドグレル錠を投与したときの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.86～1.02 及び 0.95～1.02 であり、予め規定した生物学的同等性の基準範囲（0.8～1.25）に完全に収まったことから米国製造クロピドグレル錠と欧州製造クロピドグレル錠との生物学的同等性が示された。

2.7.6.2.12.2.3　薬力学の結果

5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の AUEC の製剤間比較（欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤と欧州製造クロピドグレル錠との比較及び米国製造クロピドグレル錠と欧州製造クロピドグレル錠との比較）を表 208に示した。

薬力学の主要評価項目として欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤（試験製剤）と欧州製造クロピドグレル錠（標準製剤）の AUEC を比較した結果、「試験製剤－1.2×標準製剤」の 90%信頼区間の上限値が 0 以下、かつ、「試験製剤－0.8×標準製剤」の 90%信頼区間の下限値が 0 以上であったことから、これらの 2 製剤間の AUEC の差が両側 20%を超える可能性は排除された。したがって、欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤と欧州製造クロピドグレル錠とは、AUEC に関して、生物学的に同等であった。同様に、米国製造クロピドグレル錠と欧州製造クロピドグレル錠も、AUEC に関して、生物学的に同等であった。

表 208　5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の AUEC（%·h）の製剤間比較（試験 D5130C00020：薬力学解析対象集団）

製剤	例数	平均	製剤間差 (試験製剤－標準製剤)	「試験製剤－1.2×標準製剤」の 90%信頼区間上限	「試験製剤－0.8×標準製剤」の 90%信頼区間下限	判定 [a]
5 μmol/L ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の AUEC						
欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤（試験製剤）	52	1614.8	-57.2	-314.6	209.2	BE
欧州製造クロピドグレル錠（標準製剤）	52	1672.0				
米国製造クロピドグレル錠（試験製剤）	51	1756.5	20.1	-256.4	310.5	BE
欧州製造クロピドグレル錠（標準製剤）	51	1736.5				
20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の AUEC						
欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤（試験製剤）	51	1250.9	-79.3	-279.9	126.2	BE
欧州製造クロピドグレル錠（標準製剤）	51	1330.1				
米国製造クロピドグレル錠（試験製剤）	50	1450.6	27.5	-192.4	262.0	BE
欧州製造クロピドグレル錠（標準製剤）	50	1423.1				

BE：生物学的に同等である
欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤：欧州製造クロピドグレル錠を[redacted]製剤を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与
欧州製造クロピドグレル錠：何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与
米国製造クロピドグレル錠：何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与
a　「試験製剤－1.2×標準製剤」の 90%信頼区間の上限値が 0 以下、かつ、「試験製剤－0.8×標準製剤」の 90%信頼区間の下限値が 0 以上のとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等である。
試験 D5130C00020 の治験総括報告書、表 20 から引用

2.7.6.2.12.2.4 安全性の結果

有害事象の概略を表 209に示した。

本試験全体で、有害事象は 12 例に 17 件発現した。有害事象はすべて軽度又は中等度で、処置なしで回復した。最も多く認められた有害事象は、合計 3 例に発現した下痢であり、次いで 2 例に発現した有害事象は鼓腸、扁桃炎及び咽頭炎であった（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。有害事象の発現件数及び重症度は 3 製剤間で概ね同様であった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象は 8 例に 10 件発現し、その大半は胃腸障害に分類される有害事象であった。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象により中止に至った被験者は 1 例であった。この被験者は、欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤を投与した投与期第 2 期に発現した軽度の扁桃炎により中止に至った。ただし、この扁桃炎は、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。

その他の重要な有害事象は 1 例で 2 件報告された。この被験者は、米国製造クロピドグレル錠を投与した投与期第 2 期に鼻出血及び血腫を発現した。これら 2 件の有害事象は、クロピドグレルの抗血小板作用によって出血が悪化した可能性があると考えられたために、その他の重要な有害事象として取り扱った。また、2 件とも治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

臨床的に重要な臨床検査値異常及び 12 誘導心電図は認められず、バイタルサインの変化は認められなかった。

欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤及び米国製造クロピドグレル錠の 2 つの試験製剤の忍容性は良好であった。

表 209　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00020：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	例数 (%)		
	欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤	欧州製造クロピドグレル錠	米国製造クロピドグレル錠
	52 例	54 例	52 例
全有害事象	8 (15.4)	5 (9.3)	4 (7.7)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	3 (5.8)	2 (3.7)	3 (5.8)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (1.9)	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	0	0	1 (1.9)

欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤：欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与
欧州製造クロピドグレル錠：何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与
米国製造クロピドグレル錠：何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠を、初回負荷量として 300 mg 単回投与後、維持用量として 75 mg 1 日 1 回 5 日間投与

a 同一カテゴリの複数事象を発現した健康被験者は、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健康被験者は、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 D5130C00020 の治験総括報告書、表 28 から引用

2.7.6.2.12.3 結論

本試験では、欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤と何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠との生物学的同等性、及び、何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠と何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠との生物学的同等性を評価する目的で、各製剤につき、健康被験者を対象に初回負荷量として 300 mg 単回投与後、75 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの薬力学及び薬物動態を比較検討するとともに、安全性及び忍容性を評価した。

欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤と、何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠との生物学的同等性が示された。また、何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠と何も手を加えない欧州製造クロピドグレル錠との生物学的同等性が示された。

欧州製造クロピドグレル錠を [redacted]製剤及び何も手を加えない米国製造クロピドグレル錠の 2 つの試験製剤の忍容性は良好であった。何も手を加えない欧州製造クロピドグレルの錠剤の忍容性は、これまでに確立している同薬剤の安全性プロファイルと一致していた。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見には、臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.2.13 日本人を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 D5130C05266）

2.7.6.2.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 210に示した。

表 210 試験方法の概略（試験 D5130C05266）

項目	内容
治験の標題	日本人及び白人健康男性及び女性被験者を対象とした AZD6140 錠用量漸増単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> 日本人及び白人健康被験者にチカグレロルを用量漸増的に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 <u>副次的目的：</u> ・ 日本人及び白人健康被験者にチカグレロルを用量漸増的に単回経口投与したときのチカグレロルの体内動態を比較検討する。 ・ 日本人及び白人健康被験者にチカグレロルを用量漸増的に単回経口投与したときのチカグレロル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、プラセボ対照、単施設、用量漸増、単回投与試験
主要な選択基準	年齢 20～45 歳の健康な男性及び閉経後又は外科的避妊手術を施術された女性；日本人（両親及び 4 人の祖父母が日本人の者。両親又は祖父母が本邦以外の国に住む日系二世及び三世を含む）及び白人；BMI 18～30 kg/m^2 かつ体重 50 kg 以上；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	無作為割付け前 3 カ月間に喫煙歴又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 40 例（日本人健康被験者 20 例、白人健康被験者 20 例） 日本人健康被験者： A 群（チカグレロル 50、200 及び 400 mg を漸増単回投与）10 例 B 群（チカグレロル 100、300 及び 600 mg を漸増単回投与）10 例 （各群の 8 例にチカグレロルを投与、他の 2 例は 3 回の投与日いずれにおいてもプラセボを投与） 白人健康被験者： A 群（チカグレロル 50、200 及び 400 mg を漸増単回投与）10 例、 B 群（チカグレロル 100、300 及び 600 mg を漸増単回投与）10 例 （各群の 8 例にチカグレロルを投与、他の 2 例は 3 回の投与日いずれにおいてもプラセボを投与）
症例数の設定根拠	本試験に組入れる健康被験者数を推定する際、本試験の C_{max} 及び AUC の変動係数が、消化管局所吸収試験 SC-532-5238 においてチカグレロル 100 mg を投与された健康被験者で得られた変動係数（それぞれ 20%及び 21%）と等しい

表 210　試験方法の概略（試験 D5130C05266）

項目	内容
	と仮定した。この仮定に基づくと、それぞれのパラメータの対数スケール上での標準偏差は、それぞれ 0.2092 及び 0.2186 となる。これらの仮定に基づいて、日本人と白人の AUC の比が 1 という結果が得られた場合、90%信頼区間は 0.80～1.24 とり、同様に C_{max} の場合は 90%信頼区間は 0.81～1.23 となる。
使用薬剤	チカグレロル錠 50 mg ：初期製剤（製剤番号 製剤9＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠 100 mg：初期製剤（製剤番号 製剤8＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠 200 mg：初期製剤（製剤番号 製剤12＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロルプラセボ錠：ピンク色のフィルムコート錠；50、100 及び 200 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ（製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	日本人及び白人健康被験者を来院 1 で均等に A 群（チカグレロル 50、200 及び 400 mg を漸増単回投与）又は B 群（チカグレロル 100、300 及び 600 mg を漸増単回投与）に割り付け、各群において来院 2 で適格性基準を満たす健康被験者をチカグレロル投与又はプラセボ投与のいずれかに無作為割付けした。増量は、A 群での最低用量 50 mg 投与の安全性を確認後、B 群での 100 mg 投与に移行（増量）し、以降も同様に、前用量での安全性を確認してから次用量へ移行（増量）した。各投与期の間にウォッシュアウト期間（5 日間以上）を設けた。 A 群（チカグレロル 50、200 及び 400 mg を漸増単回投与）： チカグレロル投与： チカグレロル 50、200 及び 400 mg を漸増的に、各投与期に単回経口投与した。 プラセボ投与： プラセボを各投与期に単回経口投与した。 B 群（チカグレロル 100、300 及び 600 mg を漸増単回投与）： チカグレロル投与： チカグレロル 100、300 又は 600 mg を漸増的に、各投与期に単回経口投与した。 プラセボ投与： プラセボを各投与期に単回経口投与した。 治験薬は一晩絶食後（10 時間以上）に投与し、その後 4 時間は絶食とした。
投与期間	単回投与×3 期
治験スケジュール	表 211を参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×3 期（各 5 日間）、各投与期の間のウォッシュアウト期間 5 日間以上とし、最終投与後 7～14 日に追跡調査を設定した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 210　試験方法の概略（試験 D5130C05266）

項目	内容
評価項目	安全性（主要評価項目） 有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見 薬物動態 チカグレロル：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-t}、消失速度定数λ_z、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 チカグレロルの用量比例性（C_{max} 及び AUC より検討） AR-C124910XX：C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{0-t}、λ_z、$t_{½}$ 薬力学 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（Simplate II™ 法）
解析方法	チカグレロルの AUC の主たる解析には、対数変換したデータに基づき、用量、人種及び用量と人種の交互作用を固定効果、BMI を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。このモデルでは、被験者を変量効果とした。A 群及び B 群それぞれを個々のモデルで解析した。ANCOVA モデルを用いて、人種別に、用量に対するチカグレロルの C_{max} 及び AUC の回帰によって用量比例性を検討した。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} モデルを用いて検討した。
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 211　治験スケジュール（試験 D5130C05266）

項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	投与期						追跡調査
	来院 1	来院 2 のみ	来院 2、来院 3 及び来院 4[a]（特記しない限り 3 つの来院共通）					来院 5
（日）	(−21～−1)	(−2)	(−1)	(1)	(2)	(3)	(4)	(7～14)
同意取得、人口統計学的特性、病歴	X							
選択・除外基準	X	X	X[b]					
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
HIV、HBsAg、HepC [c]	X							
薬物検査 [c, d]	X	X	X[b]					
妊娠検査 [e]	X	X	X[b]					X
A 群又は B 群への割当て	X							
治験薬の投与				X				
無作為割付け		X[f]						
有害事象		X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X	X[b]	X[g]	X[h]			X
診察 [i]	X	X	X[b, i]					X
12 誘導心電図	X		X[j]	X[k]	X[k]	X[k]	X[k]	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用検体採取 [l]				X	X	X	X	
ADP 誘発血小板凝集検査 [m]				X	X			
出血時間 [n]	X			X	X			
遺伝子採取		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　健康被験者は治験薬投与後 48 時間は実施医療機関に入院することとした

b　来院 3 及び来院 4 のみ実施

c　検査結果は症例報告書に記録せず、データベースに入力しなかった

d　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の乱用を調査

e　本試験に女性は組み入れられなかったため、妊娠検査は実施しなかった。

f　無作為割付けは来院 2 の投与 1 日目の治験薬投与直前のみ実施

g　治験薬投与前に採血し、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンを測定
h　血液及び尿検体を治験薬投与後 24 時間に採取
i　来院 3 及び来院 4 のみ簡易診察を、その他は通常の診察を実施
j　12 誘導心電図は、来院 2 では治験薬投与前 24、12、8、4、3、2、1 時間及び投与直前に 1 分間隔で 2 回測定。来院 3 及び来院 4 では治験薬投与前に 1 回測定。
k　12 誘導心電図は、治験薬投与後 1、2、3、4、8、12、24、48 及び 72 時間後に測定
l　薬物動態評価用血液検体は治験薬投与前、治験薬投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24、36、48 及び 72 時間に採取
m　血小板凝集能測定用血液検体は治験薬投与前、治験薬投与後 2, 4, 12 及び 24 時間に採取
n　出血時間はスクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与後 4.5 及び 24 時間に測定
試験 D5130C05266 の治験総括報告書、表 1 から引用

2.7.6.2.13.2 試験成績

2.7.6.2.13.2.1 被験者の内訳

57 例の健康被験者をスクリーニングし、うち 40 例を試験に組み入れた（A 群 20 例、B 群 20 例）。A 群及び B 群ともに日本人及び白人健康被験者をそれぞれ 10 例組み入れ、各群において日本人及び白人健康被験者ともに 10 例のうち 8 例をチカグレロル投与に、2 例をプラセボ投与に無作為に割り付けた。組み入れた 40 例のうち 38 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した。同意の撤回により試験を中止した A 群のチカグレロル投与の日本人 1 例はチカグレロル 50 mg のみ投与され、また、適格性が維持されなかったために試験を中止した B 群のチカグレロル投与の白人 1 例はチカグレロル 100 mg 及び 300 mg を投与された。したがって、チカグレロル 50、100、200、300、400 及び 600 mg が投与された被験者数は、日本人ではそれぞれ 8 例、8 例、7 例、8 例、7 例及び 8 例、白人ではそれぞれ 8 例、8 例、8 例、8 例、8 例及び 7 例であった。プラセボが投与された被験者数は、日本人及び白人で各 4 例であった。

試験に組み入れられた 40 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に採用された。また、40 例全例が治験実施計画書適合（PP）解析対象集団に採用され、除外例はなかった。安全性解析対象集団を主要評価項目（安全性）の解析対象集団とし、PP 解析対象集団を副次的評価項目（薬物動態及び薬力学）の解析対象集団とした。

組み入れられた被験者はすべて男性であった。日本人及び白人健康被験者 40 例の平均年齢は 34 歳（範囲：21～45 歳）、平均体重は 73.3 kg（範囲：55.8～95.7 kg）、平均 BMI は 24 kg/m^2（範囲：18～29 kg/m^2）であった。人口統計学的及び他の基準値の特性は、日本人及び白人健康被験者における A 群のチカグレロル投与、B 群のチカグレロル投与及びプラセボ投与（A 群及び B 群を統合）で概ね同様であった。

2.7.6.2.13.2.2 薬物動態の結果

日本人及び白人健康被験者にチカグレロル 50、100、200、300、400 及び 600 mg を単回投与したときのチカグレロルの C_{max} 及び AUC を比較した結果を表 212に示した。

チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量はともに、400 mg を除くすべての用量で白人健康被験者に比べて日本人健康被験者でやや高かった。チカグレロルの曝露量に有意差が認められた用量は 600 mg のみであり、600 mg 単回投与時のチカグレロルの C_{max} 及び AUC の幾何平均は、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者ではそれぞれ 48%及び 33%高かった。同様に、600 mg 単回投与時の AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC の幾何平均は、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者ではそれぞれ 62%及び 55%高かった。チカグレロルに対する AR-C124910XX の平均 C_{max} の比及び平均 AUC の比は、日本人と白人健康被験者で同様であった。

チカグレロルの曝露量は、日本人及び白人健康被験者ともに、検討した 50～600 mg の用量範囲で用量比以上に増加した。用量比からの乖離は日本人及び白人健康被験者とも約 24%であった。

表 212　日本人及び白人健康被験者にチカグレロル 50～600 mg を単回投与したときのチカグレロルの C_{max} 及び AUC の比較（試験 D5130C05266：PP 解析対象集団）

パラメータ	幾何平均の比（日本人健康被験者／白人健康被験者）					
	チカグレロル 50 mg 単回	チカグレロル 100 mg 単回	チカグレロル 200 mg 単回	チカグレロル 300 mg 単回	チカグレロル 400 mg 単回	チカグレロル 600 mg 単回
C_{max} (ng/mL)	1.21	1.21	1.28	1.21	1.05	1.48
(90%信頼区間)	(0.82, 1.78)	(0.92, 1.60)	(0.86, 1.93)	(0.92, 1.60)	(0.70, 1.57)	(1.11, 1.96)
AUC(ng·h/mL)	1.05	1.24	1.18	1.23	0.95	1.33
(90%信頼区間)	(0.68, 1.63)	(0.98, 1.57)	(0.76, 1.84)	(0.97, 1.55)	(0.61, 1.48)	(1.05, 1.70)

チカグレロルの C_{max} 及び AUC ともに、チカグレロル 50 mg、100 mg 及び 300 mg 単回投与は日本人及び白人健康被験者各 8 例、200 mg 及び 400 mg 単回投与は日本人健康被験者 7 例及び白人健康被験者 8 例、600 mg 単回投与は日本人健康被験者 8 例及び白人健康被験者 7 例のデータに基づく。

試験 D5130C05266 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.13.2.3　薬力学の結果

日本人及び白人健康被験者にチカグレロル 50、100、200、300、400 及び 600 mg を単回投与したときの血小板凝集阻害能及び出血時間を検討した。

最終凝集率及び最大凝集率のいずれを測定した場合でも、20 μmoL ADP 誘発 IPA は、検討したすべての用量において日本人と白人健康被験者で類似していた。

日本人及び白人健康被験者ともに、チカグレロル単回投与後 2 時間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は用量 50 mg でも約 80%、100 mg 以上の用量では 90%超であり、投与後 2 時間までに検討したすべての用量で十分に高い血小板凝集阻害作用が認められた。また、日本人及び白人健康被験者ともに、投与後 12 時間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、200 mg 以上の用量で 91～100%であった。チカグレロルの抗血小板作用は投与後 24 時間維持されており、投与後 24 時間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、日本人健康被験者では 300 mg 以上の用量で、白人健康被験者では 400 mg 以上の用量で 90%を超えていた。

チカグレロル投与前の平均出血時間には、日本人及び白人健康被験者で臨床的に明らかな差はなかった。また、チカグレロル単回投与後の出血時間の中央値及びベースライン値からの変化量の中央値は、50～400 mg の用量では日本人及び白人健康被験者で同様であった。投与後 4.5 時間の出血時間の中央値は、50～100 mg の用量範囲ではほぼ用量依存的に延長し、200 mg 以上の用量で頭打ちとなった。用量 600 mg では、投与後 4.5 時間の出血時間の中央値は白人健康被験者（61 分）に比べて日本人健康被験者（79 分）で 18 分長かった。この出血時間の延長は、チカグレロル 600 mg 単回投与時の血漿中濃度が白人健康被験者に比べて日本人健康被験者で高いことによる可能性が考えられた。また、投与後 24 時間の出血時間を評価した結果、一部の日本人健康被験者では用量 200 mg 以上で出血時間が延長することが示唆された。出血時間のベースライン値への回復を評価した結果から、検討したすべての用量でチカグレロルの抗血小板作用は可逆的であり、ほとんどの健康被験者で抗血小板作用は投与後 24 時間までに消失し、すべての健康被験者で投与後 48 時間までに消失することが示された。

2.7.6.2.13.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

日本人及び白人健康被験者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と 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）との関係をシグモイド E_{max} モデルを用いて検討した結果、日本人と白人健康被験者のモデルパラメータに明らかな差はみられなかった。

日本人と白人健康被験者別にチカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度に対して出血時間をプロットしたところ、出血時間の延長とチカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度との関連性はみられなかった。日本人及び白人健康被験者ともに出血時間の延長の程度には個人差がみられた。

2.7.6.2.13.2.5 安全性の結果

本試験で発現した有害事象の概略及び有害事象の事象別発現例数（%）をそれぞれ表 213及び表 214に示した。

全体で 22 例に有害事象が発現した。多く報告された有害事象は、緊張性頭痛及び血管迷走神経性反応であった。なお、有害事象名を MedDRA 基本語に読み替えて集計したため、血管迷走神経性反応は MedDRA 基本語の「血管迷走神経性失神」に読み替えられた。本試験で「血管迷走神経性失神（MedDRA 基本語）」として集計された有害事象はすべて血管迷走神経性反応であり、血管迷走神経性失神を発現した被験者はいなかった。血管迷走神経性失神（集計どおり MedDRA 基本語で記載、以下同様）を発現した被験者は合計 4 例であったが、すべてチカグレロル投与の日本人健康被験者であった。この 4 例では採血時又は出血時間評価時の手順に関連して血管迷走神経性失神が発現しており、これらの手順は血管迷走神経性失神を引き起こす刺激と考えられるため、有害事象発現と治験薬投与との関連は不明であった。

大半の有害事象の重症度は軽度であり、重度の有害事象の報告はなかった。検討した被験者数は少ないものの、日本人と白人健康被験者で有害事象の発現件数及び種類に明らかな違いはみられなかった。

試験期間中及び試験終了後 30 日間に死亡した被験者はなく、また、死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による試験中止例の報告はなかった。

その他の重要な有害事象は、血尿 1 例（チカグレロル 400 mg 単回投与の日本人健康被験者 1 例）、注射部位内出血 2 例（チカグレロル 50 mg 単回投与及び 100 mg 単回投与のいずれも日本人健康被験者、各 1 例）及び歯肉出血 1 例（チカグレロル 100 mg 単回投与の白人健康被験者 1 例）であった。このうち、治験薬との関連性ありと判断された有害事象は歯肉出血のみであった。血尿は潜在性の腎結石症によるものであった。

起立性低血圧が 2 例に認められた。1 例は、チカグレロル 400 mg 単回投与後 1 時間の薬物動態評価用採血時に発現した血管迷走神経性失神に起因するもので、有害事象として報告された。別の 1 例では臨床症状はみられなかった。

臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体所見に臨床的に重要な変化はみられなかった。治験薬投与によると判断された臨床検査値の変動はなかった。

表 213　日本人及び白人健康被験者における有害事象の発現例数（試験 D5130C05266：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	例数														
	チカグレロル													プラセボ	
	50 mg 単回		100 mg 単回		200 mg 単回		300 mg 単回		400 mg 単回		600 mg 単回		合計 [b]		
	C	J	C	J	C	J	C	J	C	J	C	J	C＋J	C	J
	8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	7 例	8 例	8 例	8 例	7 例	7 例	8 例	32 例	4 例	4 例
全有害事象	1	3	4	4	2	3	2	3	4	3	0	3	22	3	3
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
その他の重要な有害事象 [c]	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

C：白人健康被験者、J：日本人健康被験者

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　チカグレロルが投与された全被験者（〔日本人及び白人健康被験者〕×2 群〔A 群及び B 群〕×8 例）

c　重篤な有害事象又は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（すなわち、チカグレロルの薬理作用〔出血を増加させる可能性がある〕に関連する）有害事象をその他の重要な有害事象とした。

試験 D5130C05266 の治験総括報告書、表 23、表 11.3.2.1 及び表 11.3.2.2 から引用

表 214　日本人及び白人健康被験者において発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）（試験 D5130C05266：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数 (%) [a]														
	チカグレロル													プラセボ	
	50 mg 単回		100 mg 単回		200 mg 単回		300 mg 単回		400 mg 単回		600 mg 単回		合計 [b]		
	C	J	C	J	C	J	C	J	C	J	C	J	C＋J	C	J
	8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	7 例	8 例	8 例	8 例	7 例	7 例	8 例	32 例	4 例	4 例
全有害事象	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	3 (42.9)	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	3 (42.9)	0	3 (37.5)	22 (68.8)	3 (75.0)	3 (75.0)
神経系障害	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (42.9)	0	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (28.6)	0	2 (25.0)	11 (34.4)	1 (25.0)	3 (75.0)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (14.3)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (14.3)	0	2 (25.0)	7 (21.9)	0	1 (25.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	0	0	1 (14.3)	0	0	2 (6.3)	1 (25.0)	1 (25.0)
血管迷走神経性失神	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0	0	4 (12.5)	0	0
頭痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (50.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	7 (21.9)	1 (25.0)	1 (25.0)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	3 (9.4)	1 (25.0)	0
鼻咽頭炎	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3)	0	0
ｳｲﾙｽ性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)
毛包炎	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	3 (9.4)	2 (50.0)	0
節足動物咬傷	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
筋挫傷	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
処置後痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0	0
腱損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	0	0	4 (12.5)	0	1 (25.0)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (6.3)	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)

表 214　日本人及び白人健康被験者において発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）（試験 D5130C05266：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数 (%) [a]														
	チカグレロル													プラセボ	
	50 mg 単回		100 mg 単回		200 mg 単回		300 mg 単回		400 mg 単回		600 mg 単回		合計 [b]		
	C 8 例	J 8 例	C 8 例	J 8 例	C 8 例	J 7 例	C 8 例	J 8 例	C 8 例	J 7 例	C 7 例	J 8 例	C＋J 32 例	C 4 例	J 4 例
鼻炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)
全身障害および投与局所様態	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (14.3)	0	0	3 (9.4)	1 (25.0)	0
注射部位内出血	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3)	0	0
ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
注射部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
注射部位知覚異常	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.1)	0	0
胃腸障害	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	2 (6.3)	0	0
歯肉出血	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
悪心	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.1)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.1)	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.1)	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
発疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.1)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.1)	0	0

事象名：MedDRA/J ver.11.1、C：白人健康被験者、J：日本人健康被験者

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　　チカグレロルが投与された全被験者（〔日本人及び白人健康被験者〕×2 群〔A 群及び B 群〕×8 例）
試験 D5130C05266 の治験総括報告書、表 24、表 25 及び表 11.3.2.2 から引用

2.7.6.2.13.3 結論

日本人及び白人健康被験者を対象に、チカグレロル 50、100、200、300、400 及び 600 mg を用量漸増的に単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較検討した。

チカグレロルの忍容性は日本人及び白人健康被験者のいずれにおいても良好であった。バイタルサイン、12 誘導心電図（QT 間隔の評価を含む）、臨床検査値及び身体所見に臨床上問題となる変化はみられなかった。

チカグレロルの体内動態プロファイルは、最高用量の 600 mg 単回投与時に日本人と白人健康被験者で有意差が認められたが、その他の用量では有意差は認められなかった。600 mg 単回投与時の C_{max} 及び AUC は、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者でそれぞれ約 1.5 倍及び 1.3 倍高かった。

活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態プロファイルは、最高用量の 600 mg 単回投与時に日本人と白人健康被験者で有意差がみられたが、その他の用量では有意差はなかった。600 mg 単回投与時の C_{max} 及び AUC は、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者でそれぞれ約 1.6 倍及び 1.5 倍高かった。

チカグレロルの曝露量は、検討した 50～600 mg の用量範囲において、日本人及び白人健康被験者ともに用量比以上に増加した。用量比からの乖離は日本人及び白人健康被験者ともに約 24%であった。

最終凝集率又は最大凝集率のいずれを測定した場合でも、ADP 誘発 IPA に日本人と白人健康被験者の間で臨床的に明らかな差はみられなかった。

出血時間については、チカグレロル 50～400 mg 単回投与時には、日本人と白人健康被験者の間に臨床的に明らかな差はみられなかった。600 mg 単回投与時には、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者で出血時間の中央値がやや延長する傾向がみられた。

出血時間の延長とチカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度との間に関連性はないと推測された。日本人及び白人健康被験者ともに出血時間の延長の程度には個人差がみられた。

2.7.6.2.14 日本人を対象とした反復投与用量漸増試験（試験 D5130C05267）

2.7.6.2.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 215に示した。

表 215 試験方法の概略（試験 D5130C05267）

項目	内容
治験の標題	日本人及び白人健康男性被験者を対象とした AZD6140 反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する単盲検無作為化プラセボ対照第Ⅰ相試験
治験の目的	日本人及び白人健康男性被験者にチカグレロルを反復経口投与したときの以下について検討する。 主要目的： ・ チカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。 ・ チカグレロル反復投与時の薬物動態を検討する。 副次的目的： ・ チカグレロルの薬力学的作用を検討する。 ・ チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と ADP 誘発 IPA との薬物動態／薬力学的作用の関係を検討する。
治験デザイン	多施設共同、単盲検、無作為化、プラセボ対照、2 群（2 用量漸増）、反復投与試験
主要な選択基準	国内の実施医療機関の健康被験者は日本人男性、米国の実施医療機関の健康被験者は白人男性；年齢 20～45 歳；BMI 18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 未満；体重 50 kg 以上；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	来院 1 の 3 カ月前から無作為割付けまでに喫煙歴又はニコチン含有製剤使用歴がある者
目標症例数	無作為割付け例数として 72 例（日本人健康被験者 36 例、白人健康被験者 36 例） 日本人健康被験者： A 群（チカグレロル 100 mg を 1 日 2 回投与）18 例 B 群（チカグレロル 300 mg を 1 日 2 回投与）18 例 （各用量群〔A 群又は B 群〕につき、チカグレロル投与 15 例、プラセボ投与 3 例） 白人健康被験者： A 群（チカグレロル 100 mg を 1 日 2 回投与）18 例 B 群（チカグレロル 300 mg を 1 日 2 回投与）18 例 （各用量群につき、チカグレロル投与 15 例、プラセボ投与 3 例）
症例数の設定根拠	用量と人種群の間に有意な相互作用は無いと仮定し日本人健康被験者と白人健康被験者でチカグレロルの真の $C_{ss,max}$、$AUC_{ss,\tau}$が等しいという仮説のもと

表 215　試験方法の概略（試験 D5130C05267）

項目	内容
	で、両者の差の 90%信頼区間が 70～143%の範囲内に収まる確率を 90%以上にするために、チカグレロルの $C_{ss,max}$、$AUC_{ss,\tau}$の評価が可能な症例数が各群 12 例必要となる。白人健康被験者を対象とした過去の用量漸増反復投与試験 D5130C05239（13 の投与群の変動係数（CV）は、C_{max} が 12～69%、AUC_{τ}が 26～54%。各投与群の被験者数で重み付けした平均 CV は、C_{max} が 38.1%、AUC_{τ}が 37.8%）より、両パラメータとも被験者間 CV の推定値は 38.1%と仮定した。対数変換データに対する二つの片側有意水準 5%の t 検定に基づいて、症例数を算出した。72 例を無作為割付けする（12 例〔3 例／用量群〕がプラセボに割り付けられる）。少なくとも 48 例のチカグレロル投与健康被験者が試験を完了するよう、このうち 60 例をチカグレロル投与に割り付ける（脱落率は 20%と仮定する）。 有意な交互作用が検出され用量でプールできない場合は、日本人健康被験者と白人健康被験者に差がないという仮説が正しい場合、99%以上の検出力で両人種群の差の 90%信頼限界が 50～200%の範囲内にあることを示すことができる（人種群の用量倍増効果を上回る効果を否定）。
使用薬剤	チカグレロル錠 100 mg：即放錠（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：ピンク色のフィルムコート錠；100 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	各 36 例の日本人及び白人健康被験者を 18 例ずつチカグレロル 100 mg を 1 日 2 回投与する A 群又はチカグレロル 300 mg を 1 日 2 回投与する B 群に分け、各用量群とも、来院 2 の投与 1 日目に適格性基準を満たす健康被験者をチカグレロル投与又はプラセボ投与のいずれかに無作為に割り付けた。A 群での安全性を確認後、B 群へ移行（増量）した。 A 群（チカグレロル 100 mg を 1 日 2 回投与）： 投与 1 日目に治験薬（チカグレロル 100 mg 又はプラセボ）を単回経口投与、投与 4～9 日目に治験薬を 1 日 2 回経口投与、投与 10 日目の朝に治験薬を単回経口投与した。 B 群（チカグレロル 300 mg を 1 日 2 回投与）： 投与 1 日目に治験薬（チカグレロル 300 mg 又はプラセボ）を単回経口投与、投与 4～9 日目に治験薬を 1 日 2 回経口投与、投与 10 日目の朝に治験薬を単回経口投与した。 投与 1 日目及び 10 日目は一晩絶食後（10 時間）に治験薬を投与し、その後 4 時間は絶食とした。投与 4～9 日目は食事の 1 時間以上前に治験薬を投与した。
投与期間	8 日間（投与 1 日目及び 10 日目の単回投与、及び投与 4～9 日目の 6 日間の 1 日 2 回反復投与）
治験スケジュール	表 216を参照。 スクリーニング期間 3～28 日間、投与期 13 日間（単回投与期 3 日間、反復投与期 10 日間）とし、最終投与後 5～10 日に追跡調査を設定した。

表 215　試験方法の概略（試験 D5130C05267）

項目	内容
評価項目	安全性（主要評価項目） 有害事象、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、身体所見 薬物動態（主要評価項目） 投与 1～4 日目、6～9 日目（投与前トラフ濃度）、10～13 日目に採取した血液検体より、チカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。 チカグレロル：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 $AUC_{0\text{-}t}$、投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}12}$、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、定常状態における最低血漿中濃度 $C_{ss,min}$、定常状態における最高血漿中濃度 $C_{ss,max}$、定常状態における平均血漿中濃度 $C_{ss,av}$、定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$、定常状態における経口クリアランス CL_{ss}/F AR-C124910XX：C_{max}、t_{max}、AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}12}$、$t_{½}$、$C_{ss,min}$、$C_{ss,max}$、$C_{ss,av}$、$AUC_{ss,\tau}$、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 薬力学 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（Simplate® 法）、最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$、投与後 0 時間から無限大時間までの作用－時間曲線下面積 AUEC 薬物動態／薬力学的作用の関係 シグモイド型の濃度－作用曲線から得られる最大効果 E_{max}、50%有効濃度 EC_{50}、形状パラメータγ
解析方法	薬物動態：各人種群（日本人及び白人健康被験者）でチカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与及びチカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与を統合し、チカグレロル及び AR-C124910XX の対数変換した $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ のそれぞれについて、対数変換した投与量及び人種群を含む分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析を行った。幾何平均の比（日本人健康被験者／白人健康被験者）の点推定値と 90%信頼区間を求めた。90%信頼区間が 0.70～1.43 に完全に収まる場合に、日本人健康被験者と白人健康被験者の間に有意差はないと結論することとした。また、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与及びチカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与それぞれについても、人種群を含む ANOVA モデルに基づいた解析を行った。 BMI 及び体重をそれぞれ共変量としてモデルに追加し、探索的解析を行った。更に、単回投与時の AUC 及び C_{max} 並びに定常状態の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ について体重 70 kg で補正した解析も行った。 薬力学：AUEC 及び IPA_{max} について、同様に人種群を含む ANOVA モデルに

表 215　試験方法の概略（試験 D5130C05267）

項目	内容
	基づく解析を行った。 薬物動態／薬力学的作用の関係：チカグレロル、AR-C124910XX 及びチカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度と、ADP 誘発 IPA との関係をシグモイド E_{max} モデルを用いて検討した。
治験実施施設	日本及び米国の 2 カ国、2 施設
治験期間	20[redacted]年 [redacted]月～20[redacted]年 [redacted]月

表 216　治験スケジュール（試験 D5130C05267）

項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ 来院 1	来院 2															追跡調査 来院 3
（日）	1 日目の -28～-3 日	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	最終投与後 5～10 日
				単回投与期			反復投与期										
同意取得、E コード	X																
選択・除外基準	X	X		X[a]													
併用薬確認	X	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	X
病歴、手術歴、人口統計学的特性、体重・身長	X																
通常の診察[b]	X	X		X			X									X	X
簡易診察[b, c]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
HIV 抗体、HBsAg、C 型肝炎、梅毒検査	X																
薬物検査	X	X[d]															
呼気中アルコール検査		X[d]															
12 誘導心電図	X		X[e]	X	X[c]		X	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[e]	X		X	X
血圧、脈拍数、体温	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査、血液生化学検査、尿検査	X		X	X	X	X[f]	X			X			X	X	X[f]	X	X
便潜血検査[c, g]		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	
光透過血小板凝集能測定用検体	X	X		X	X								X	X	X	X	
出血時間検査	X			X	X								X	X	X[h]		
無作為割付け				X													
チカグレロル又はプラセボ投与				X			X	X	X	X	X	X	X				
有害事象		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
遺伝子検査用採血[i]				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

a　無作為割付けは来院 2 の投与 1 日目投与前のみに実施。無作為割付けを行う前に、健康被験者が選択基準を満たし、除外基準に抵触していないことを確認した。
b　このとき「有害事象に関して標準的な質問」も行った。
c　日本人健康被験者のみ
d　白人健康被験者のみ
e　連続 12 誘導心電図を記録した。
f　投与 3 日目又は 12 日目の投与後 48 時間の検査は、投与 2 日目又は 11 日目の投与後 24 時間の検査で問題となる異常が認められた健康被験者について行った。
g　投与 2 日前の便、投与 1～3 日目及び 10～13 日目の期間の便について実施した。
h　投与 12 日目の投与後 48 時間の検査は、投与 11 日目の投与後 24 時間の出血時間が 12 分を超えた健康被験者について行った。
i　遺伝子検査用採血が投与 1 日目の投与前に何らかの理由で実施できなかった場合は、来院 3 の投与 13 日目までのいずれかで実施した。
試験 D5130C05267 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.14.2 試験成績

2.7.6.2.14.2.1 被験者の内訳

143 例の健康男性被験者をスクリーニングし、うち 72 例を試験に組み入れた（A 群 36 例、B 群 36 例）。A 群及び B 群ともに日本人及び白人健康被験者をそれぞれ 18 例組み入れ、各用量群において日本人及び白人健康被験者ともに 18 例のうち 15 例をチカグレロル投与に、3 例をプラセボ投与に無作為に割り付けた。組み入れた 72 例のうち 69 例（チカグレロル投与 57 例、プラセボ投与 12 例）が試験を完了し、3 例が試験を中止した。内訳は、B 群のチカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与の白人 1 例が治験薬との関連性ありと判断された有害事象（排尿困難）により 3 回投与後に中止、B 群のチカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与の日本人 1 例が治験薬との関連性なしと判断された有害事象（扁桃炎）により 12 回投与後中止、A 群のチカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与の白人 1 例が初回投与のみで緊急の家庭の事情により試験を中止した（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。したがって、A 群（チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与）では、日本人健康被験者 15 例及び白人健康被験者 14 例が 14 回、白人健康被験者 1 例が初回のみチカグレロルを投与され、B 群（チカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与）では、日本人健康被験者及び白人健康被験者の各 14 例が 14 回、日本人健康被験者 1 例が 12 回、白人健康被験者 1 例が 3 回チカグレロルを投与された。

被験者の内訳及び解析対象集団の内訳を表 217に示した。

試験に組み入れられた 72 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に採用された。A 群及び B 群ともにチカグレロル投与に割り付けられた 60 例全例が評価可能な単回投与期の薬物動態及び薬力学データを有しており、薬物動態解析対象集団（初回投与時）及び薬力学解析対象集団（単回投与時）に採用された。また、チカグレロル投与に割り付けられた 60 例のうち試験を完了した 57 例が評価可能な反復投与期の薬物動態データを有しており、薬物動態解析対象集団（定常状態）に採用された。試験を完了した 57 例のうち、ADP 誘発 IPA データの欠測があったチカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与の白人健康被験者 1 例を除外した合計 56 例が薬力学解析対象集団（定常状態）に採用された（ただし、この ADP 誘発 IPA データの欠測があった 1 例のデータは出血時間の薬力学解析には採用された）。

表 217　被験者の内訳及び解析対象集団の内訳（試験 D5130C05267）

内訳	例数					
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1 日 2 回		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 300 mg 1 日 2 回		プラセボ 1 日 2 回	
	白人	日本人	白人	日本人	白人	日本人
無作為割付け例	15	15	15	15	6	6
治験薬投与例	15	15	15	15	6	6
安全性解析対象集団	15	15	15	15	6	6
薬物動態解析対象集団（初回投与時）	15	15	15	15	-	-
薬力学解析対象集団（単回投与時）	15	15	15	15	-	-
試験完了例	14	15	14	14	6	6
試験中止例	1	0	1	1	0	0
薬物動態解析対象集団（定常状態）	14	15	14	14	-	-
薬力学解析対象集団（定常状態）	14	15	13[a]	14	-	-

- プラセボ投与は薬物動態及び薬力学解析の対象外

a チカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与の白人健康被験者 1 例を ADP 誘発 IPA の解析から除外した（来院 2、投与 10 日目及び治験薬単回投与前の検体が溶血していたが再採取されていなかったため）。ただし、当該被験者の出血時間データは解析に含めたため、出血時間の解析に用いた薬力学解析対象集団（定常状態）は 14 例であった。

試験 D5130C05267 の治験総括報告書、8.2 項及び図 2 から引用

72 例の健康男性被験者（白人及び日本人健康被験者、各 36 例）の平均年齢は白人 28 歳（範囲：20～44 歳）及び日本人 22 歳（範囲：20～28 歳）であり、白人よりも日本人健康被験者で低かった。平均体重は白人 77.4 kg（範囲：62～90 kg）及び日本人 63.9 kg（範囲：52～78 kg）、平均 BMI は白人 24.6 kg/m^2（範囲：20～28 kg/m^2）及び日本人 21.7 kg/m^2（範囲：18～28 kg/m^2）であり、平均体重及び平均 BMI ともに白人よりも日本人健康被験者で低かった。

2.7.6.2.14.2.2　薬物動態の結果

日本人及び白人健康被験者にチカグレロル 100 mg 及び 300 mg を 1 日 2 回反復投与し、初回投与後及び定常状態（投与 10 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を求めた。

初回投与後のチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は、両用量群とも日本人では白人に比べて有意に高い値を示した。両用量群を統合した場合のチカグレロルの C_{max} 及び AUC の幾何平均は、日本人では白人に比べていずれも 42%高かった。

定常状態（投与 10 日目）におけるチカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$について日本人と白人とを比較した結果を表 218に示した。定常状態でのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は、両用量群とも日本人では白人に比べて有意に高かった。両用量群を統合した場合のチカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均は日本人では白人に比べてそれぞれ 44%及び 37%高く、いずれのパラメータの 90%信頼区間も予め規定した人種間差なしと判定する基準範囲（0.70～1.43）に収まらなかった。

BMI 及び体重を解析モデルに追加した場合、どちらも有意な共変量ではなかった。しかし、チカグレロルの曝露量を体重 70 kg 当たりに換算すると、両用量群を統合した場合のチカグレロル

の初回投与後の C_{max} 及び AUC の幾何平均は日本人では白人に比べてそれぞれ 18%及び 17%高く、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均はそれぞれ 20%及び 14%高かった。すなわち、体重 70 kg 当たりに換算することによって、初回投与後の C_{max} 及び AUC 並びに反復投与後（定常状態）の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の人種間差は減少し、差の点推定値の信頼区間は縮小した。このことから、体重差がチカグレロルの曝露量の人種間差の主な要因の一つと考えられた。

表 218　日本人及び白人健康被験者におけるチカグレロル 100 mg 1 日 2 回及び 300 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態（投与 10 日目）でのチカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の解析結果（試験 D5130C05267：薬物動態解析対象集団〔定常状態〕）

ﾊﾟﾗﾒｰﾀ	人種	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1 日 2 回			ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 300 mg 1 日 2 回			ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1 日 2 回及び 300 mg 1 日 2 回を統合		
		幾何平均	幾何平均の比 [a]	90% 信頼区間	幾何平均	幾何平均の比 [a]	90% 信頼区間	幾何平均	幾何平均の比 [a]	90% 信頼区間
$C_{ss,max}$	日本人	667	1.48	(1.16, 1.89)	2275	1.40	(1.12, 1.73)	1219	1.44	(1.23, 1.69)
(ng/mL)	白人	451			1629			848		
$AUC_{ss,\tau}$	日本人	4007	1.40	(1.11, 1.78)	13723	1.33	(1.05, 1.67)	7338	1.37	(1.16, 1.60)
(ng·h/mL)	白人	2854			10334			5371		

チカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ともに、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与は日本人健康被験者 15 例及び白人健康被験者 14 例、300 mg 1 日 2 回投与は日本人及び白人健康被験者各 14 例、これらの統合は日本人健康被験者 29 例及び白人健康被験者 28 例のデータに基づく。

a　幾何平均の比（日本人健康被験者／白人健康被験者）

試験 D5130C05267 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.14.2.3　薬力学の結果

日本人及び白人健康被験者にチカグレロル 100 mg 及び 300 mg を単回投与並びに 1 日 2 回反復投与（投与 10 日目）したときの血小板凝集阻害能及び出血時間を検討した。薬力学の主要評価項目は IPA_{max} 及び AUEC（いずれも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）とした。定常状態（投与 10 日目）での最終凝集率を測定した場合の IPA_{max} 及び AUEC を表 219に示した。

日本人及び白人健康被験者のいずれにおいても、チカグレロル 100 mg 及び 300 mg の単回投与及び 1 日 2 回反復投与により、ほぼ完全な血小板凝集阻害が認められた。チカグレロル 100 mg 及び 300 mg を単回及び反復投与したときの IPA_{max} 及び AUEC は、いずれも白人健康被験者に比べて日本人健康被験者で高かったが、そのすべての場合に白人健康被験者と日本人健康被験者の間に有意差が認められたのではなかった。チカグレロルの用量 100 mg のとき、単回投与では最終凝集率及び最大凝集率のいずれを測定した場合にも IPA_{max} 及び AUEC の両パラメータともに有意差が認められたが、反復投与で有意差が認められたのは、最終凝集率を測定した場合には IPA_{max} 及び AUEC の両パラメータであった（表 219）のに対して、最大凝集率を測定した場合には AUEC のみであった。また、用量 300 mg のときに有意差が認められたのは、単回投与では最終凝集率を測定した場合の AUEC のみ、反復投与では最終凝集率を測定した場合の IPA_{max} のみ（表 219）であった。この用量による違いは、チカグレロルの血漿中濃度が、日本人及び白人健康被験者ともにチカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与後では血漿中濃度と血小板凝集阻害能との関連

性が線形となる濃度域にあったのに対し、チカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与後では血小板凝集阻害能が頭打ちとなった濃度域にあったことを反映していると考えられた。

日本人及び白人健康被験者のいずれも、チカグレロルの血漿中濃度の低下に伴って ADP 誘発 IPA がベースライン値まで回復したことから、血小板凝集阻害反応の可逆性が示された。

表 219　日本人及び白人健康被験者におけるチカグレロル 100 mg 1 日 2 回及び 300 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態（投与 10 日目）での IPA_{max} 及び AUEC（最終凝集率を測定）の解析結果（試験 D5130C05267：薬力学解析対象集団〔定常状態〕）

用量群	パラメータ	日本人		白人		差	90%信頼区間
		例数	平均値	例数	平均値		(下限, 上限)
チカグレロル 100 mg	IPA_{max} (%)	15	99.1	14	84.8	14.2	(8.7, 19.8)
1 日 2 回	AUEC (%·h)	15	1157.1	14	940.4	216.7	(151.0, 282.4)
チカグレロル 300 mg	IPA_{max} (%)	14	100.0	13	97.4	2.6	(0.1, 5.1)
1 日 2 回	AUEC (%·h)	14	1183.1	13	1143.0	40.1	(-3.7, 83.9)

試験 D5130C05267 の治験総括報告書、表 36 から引用

チカグレロル投与後の出血時間（Simplate®法）には、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者でより大幅な延長がみられた。チカグレロル 100 mg 及び 300 mg のいずれの用量の単回投与後でも、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者では、出血時間（中央値）の延長がみられ、個人差がより大きく、ベースライン値への回復が緩徐であった。チカグレロル 100 mg 及び 300 mg の 1 日 2 回反復投与 10 日目の定常状態では、両用量ともに、トラフ時及び最高血漿中濃度時のいずれにおいても出血時間（中央値）が延長した。ベースライン値と比べてトラフ時には白人健康被験者で 3 倍、日本人健康被験者で 9～10 倍延長し、最高血漿中濃度時（投与後 4 時間）には白人健康被験者で 3～9 倍、日本人健康被験者で 11 倍延長した。また、定常状態において出血時間が 60 分を超える被験者数は、チカグレロル 100 mg 投与後 24 時間では白人健康被験者 1 例に対して日本人健康被験者 4 例であり、チカグレロル 300 mg 投与後 24 時間では白人健康被験者 1 例に対し、日本人健康被験者 7 例であった。

2.7.6.2.14.2.4　薬物動態／薬力学的作用の関係

日本人及び白人健康被験者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と 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）との関係は、日本人及び白人健康被験者のいずれにおいてもシグモイド E_{max} モデルで表された。最終凝集率を測定した場合の ADP 誘発 IPA の EC_{50} が白人健康被験者に比べて日本人健康被験者で 30%程度低かったのを除き、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のいずれの ADP 誘発 IPA を用いたときも、推定されたモデルパラメータは日本人と白人健康被験者で類似していた。

2.7.6.2.14.2.5　安全性の結果

本試験で発現した有害事象の概略及び有害事象の事象別発現例数（%）をそれぞれ表 220及び表 221に示した。

全体で、治験薬投与期間中に日本人健康被験者 3 例及び白人健康被験者 22 例に合計 56 件の有害事象が発現した。投与別の有害事象発現例数は、チカグレロル投与では白人 18 例（チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与で 9 例 15 件及び 300 mg 1 日 2 回投与で 9 例 32 件）及び日本人 3 例

（チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与で 2 例 2 件及び 300 mg 1 日 2 回投与で 1 例 1 件）であったのに対し、プラセボ投与では白人 4 例のみであった。

日本人及び白人健康被験者において、有害事象発現例数は各用量群（A 群及び B 群）間でほぼ同じであったことから、高用量のチカグレロル投与によって有害事象発現例数が増加しなかったことが示唆された。有害事象の発現率は A 群及び B 群ともに日本人健康被験者に比べ白人健康被験者で高かったが（チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与では白人健康被験者 60%に対し日本人健康被験者 13%、300 mg 1 日 2 回投与では白人健康被験者 60%に対し日本人健康被験者 7%）、白人健康被験者での有害事象発現率はチカグレロル投与（いずれの用量群でも 60%）とプラセボ投与（67%）でほぼ同じであった。多く発現した有害事象は、斑状出血、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、接触性皮膚炎及び結膜炎であった。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。

有害事象により中止に至った被験者は 2 例であった。1 例はチカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与の日本人健康被験者で扁桃炎（治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断）のために、他の 1 例はチカグレロル 300 mg 1 日 2 回投与の白人健康被験者で排尿困難のために中止に至った。排尿困難は、治験薬投与開始前より当該有害事象に関連した症状が報告されていたが、治験担当医師によりチカグレロル投与中に悪化したと判断され、治験薬との関連性ありと判断された有害事象であった。この排尿困難とは別に、治験担当医師によりチカグレロル投与との関連性ありと判断された有害事象が、白人健康被験者 6 例に 9 件発現した。日本人健康被験者では、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象はなかった。

その他の重要な有害事象は合計 10 例（すべて白人健康被験者）に 11 件発現した。1 例はプラセボ投与例であった。重症度はいずれも軽度であった。治験薬との関連性ありと判断されたのは 11 件中 1 件（プラセボ投与の白人健康被験者で発現した斑状出血）のみであった。

チカグレロル投与による臨床検査値の変動は認められず、バイタルサイン、12 誘導心電図（QT 間隔を含む）及び身体所見に臨床上問題となる変化は認められなかった。

表 220　日本人及び白人健康被験者における有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C05267：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	例数 (%)					
	チカグレロル 100 mg 1 日 2 回		チカグレロル 300 mg 1 日 2 回		プラセボ 1 日 2 回	
	白人 15 例	日本人 15 例	白人 15 例	日本人 15 例	白人 6 例	日本人 6 例
全有害事象	9 (60)	2 (13)	9 (60)	1 (7)	4 (67)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	1 [b] (7)	1 (7)	0	0
治験薬との関連性ありと判定された有害事象	2 (13)	0	5 [b] (33)	0	1 (17)	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
その他の重要な有害事象 [c]	3 (20)	0	6 (40)	0	1 (17)	0

a　同一カテゴリの複数事象を発現した健康被験者は、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健康被験者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。

b　排尿困難を報告した 1 例を含む。当該被験者では排尿困難に関連する症状は治験薬投与開始前より報告されていた。

c 出血に関連する有害事象を「その他の重要な有害事象」として集計した。
試験 D5130C05267 の治験総括報告書、表 48 から引用

表 221 日本人及び白人健康被験者において発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）（試験 D5130C05267：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 100 mg 1 日 2 回		チカグレロル 300 mg 1 日 2 回		プラセボ 1 日 2 回	
	白人 15 例	日本人 15 例	白人 15 例	日本人 15 例	白人 6 例	日本人 6 例
全有害事象	9 (60)	2 (13)	9 (60)	1 (7)	4 (67)	0
神経系障害	4 (27)	0	5 (33)	0	1 (17)	0
浮動性めまい	2 (13)	0	3 (20)	0	1 (17)	0
体位性めまい	0	0	3 (20)	0	0	0
頭痛	3 (20)	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (7)	0	0	0	0	0
血管迷走神経性失神	0	0	1 (7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (20)	0	5 (33)	0	2 (33)	0
斑状出血	2 (13)	0	4 (27)	0	1 (17)	0
接触性皮膚炎	1 (7)	0	1 (7)	0	1 (17)	0
多汗症	0	0	1 (7)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (7)	1 (7)	3 (20)	0	0	0
静脈穿刺部位内出血	0	0	2 (13)	0	0	0
無力症	1 (7)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (7)	0	0	0
異常感	0	1 (7)	0	0	0	0
冷感	0	0	1 (7)	0	0	0
熱感	0	0	1 (7)	0	0	0
静脈穿刺部位反応	0	0	1 (7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7)	0	3 (20)	0	1 (17)	0
背部痛	1 (7)	0	1 (7)	0	0	0
胸壁痛	0	0	0	0	1 (17)	0
筋骨格痛	0	0	1 (7)	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (7)	0	0	0
胃腸障害	2 (13)	0	2 (13)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (7)	0	0	0
歯肉炎	0	0	1 (7)	0	0	0
悪心	0	0	1 (7)	0	0	0
口腔内軟組織障害	1 (7)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (7)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (7)	0	1 (7)	0	1 (17)	0
結膜炎	1 (7)	0	1 (7)	0	1 (17)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7)	0	2 (13)	0	0	0

表 221　日本人及び白人健康被験者において発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）（試験 D5130C05267：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 100 mg 1 日 2 回		チカグレロル 300 mg 1 日 2 回		プラセボ 1 日 2 回	
	白人 15 例	日本人 15 例	白人 15 例	日本人 15 例	白人 6 例	日本人 6 例
呼吸困難 [a]	0	0	2 (13)	0	0	0
鼻出血	1 (7)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (7)	0	1 (7)	0	0
鼻炎	0	1 (7)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	1 (7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (13)	0	0	0
擦過傷	0	0	1 (7)	0	0	0
サンバーン	0	0	1 (7)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (7)	0	0	0
多幸気分	0	0	1 (7)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (7)	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (7)	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver.11.1、C：白人健康被験者、J：日本人健康被験者
a　MedDRA のコーディングにおいて、用語“shortness of breath（息切れ）”は“dyspnoea（呼吸困難）”であった。
試験 D5130C05267 の治験総括報告書、表 49 から引用

2.7.6.2.14.3　結論

日本人及び白人健康男性被験者を対象に、チカグレロル 100 mg 及び 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び薬物動態／薬力学的作用の関係を検討した。

日本人及び白人健康被験者のいずれにおいても、チカグレロル 100 mg 及び 300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は良好であった。バイタルサイン、12 誘導心電図（QT 間隔を含む）、臨床検査値及び身体所見に臨床上問題となる変化は認められなかった。

チカグレロル 100 mg 及び 300 mg 初回投与後のチカグレロルの C_{max} 及び AUC 並びに 1 日 2 回反復投与後（定常状態）の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$は、いずれも白人健康被験者に比べて日本人健康被験者では有意に高かった。両用量を統合した初回投与後のチカグレロルの C_{max} 及び AUC 並びに反復投与後の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$は、いずれも白人健康被験者に比べて日本人健康被験者で約 40%高かった。

初回投与後のチカグレロルの C_{max} 及び AUC、並びに反復投与後の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$を体重 70 kg 当たりに換算した場合、日本人と白人健康被験者で差が小さくなったことから、体重差がチカグレロルの曝露量の差の主な要因の一つと考えられた。

チカグレロル 100 mg 及び 300 mg の単回投与並びに 1 日 2 回反復投与により、日本人及び白人健康被験者のいずれにおいても、ほぼ完全な血小板凝集阻害が速やかに認められた。チカグレロ

ル 100 mg を単回及び反復投与したときの IPA_{max} 及び AUEC（いずれも最終凝集率を測定）は、いずれも白人健康被験者に比べて日本人健康被験者で有意に高かった。

チカグレロル単回及び反復投与後のいずれにおいても、出血時間は白人健康被験者に比べて日本人健康被験者でより大幅に延長し、ベースライン値への回復は緩徐であった。また、チカグレロル 100 mg 及び 300 mg のいずれの用量でも、投与後 24 時間に出血時間が 60 分を超える被験者数は、白人健康被験者に比べて日本人健康被験者で多かった。

チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と 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）との関係は、シグモイド E_{max} モデルで表された。最終凝集率を測定した場合の ADP 誘発 IPA の EC_{50} が白人健康被験者に比べて日本人健康被験者でやや低かったのを除き、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のいずれの ADP 誘発 IPA を用いたときも、推定されたモデルパラメータは日本人と白人健康被験者で類似していた。

2.7.6.2.15 日本人における薬物動態試験（試験 D5133C00001）

2.7.6.2.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 222に示した。

表 222 試験方法の概略（試験 D5133C00001）

項目	内容
治験の標題	日本人健康男性被験者を対象とした AZD6140 の単回経口投与時の薬物動態を検討する単施設オープン第 I 相試験
治験の目的	日本人健康被験者を対象にチカグレロル 90 mg を単回投与したときの未変化体及び活性を保持する代謝物（AR-C124910XX）の体内動態を評価すること
治験デザイン	オープン、単施設、第 I 相試験
主要な選択基準	20～45 歳の日本人健康男性被験者 （体重が 50.0 kg 以上 85.0 kg 以下、BMI が 18 kg/m^2 以上 27 kg/m^2 以下の者）
主要な除外基準	1. （10 分間安静後の）仰臥位収縮期血圧が 150 mmHg 超、仰臥位拡張期血圧が 95 mmHg 超、又は仰臥位脈拍が 90 bpm 超である者 2. 治験薬投与前 1 週間以内に市販薬（ビタミン及びミネラルを含む）を使用、あるいは漢方薬、クランベリージュース又はグレープフルーツジュースを摂取した者
目標症例数	12 例
症例数の設定根拠	該当なし
使用薬剤	チカグレロル 90 mg 市販予定製剤 （製剤番号 製剤22＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	一晩絶食（10 時間以上）条件下で治験薬を室温の水 240 mL とともに服用し、服用後 4 時間は絶食とし、服薬の 1 時間前から服薬 1 時間後までは服薬時の水以外の水分の摂取も不可とした。治験薬の投与は座位または半横臥位で行い、服薬後 2 時間は座位または半横臥位を維持することとした。
投与期間	単回投与

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 222　試験方法の概略（試験 D5133C00001）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th>投与期</th><th>追跡調査</th></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>Visit 1</td><td>Visit 2</td><td>Visit 3</td></tr>
<tr><td>試験日</td><td>-21 日～-2 日</td><td>-1 日～4 日</td><td>投与から 7～10 日後</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>人口統計学的データ</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴・手術歴</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HIV、B/C 型肝炎、梅毒検査</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿中薬物検査</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>被験者番号割付け</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血圧及び脈拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血液学的検査／血液生化学検査／尿検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態用採血</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象 [a]</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
a　重篤な有害事象は同意取得後から、重篤でない有害事象は治験薬投与後から記録する
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>安全性</u>
有害事象、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図、臨床検査

<u>薬物動態</u>
チカグレロル：最高血漿中濃度 C_{max}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、消失半減期 $t_{½}$、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、経口クリアランス CL/F、見かけの終末相分布容積 V_z/F、平均滞留時間 MRT
AR-C124910XX：C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、AUC_{0-t}、AUC、MRT
AZD6140 に対する AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} 比</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td><u>解析対象</u>
安全性：治験薬が 1 度でも投与された全被験者
薬物動態：チカグレロルの吸収・分布、代謝・排泄に影響を及ぼす逸脱がなく、それぞれの処方比較による投薬後のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータが適格に推定できた被験者
<u>統計解析法</u>
正式な仮説検定は実施しない。安全性、忍容性、薬物動態に関するデータは記述統計量を用いて提示する。適宜、表及び図を用いて提示する。</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>国内 1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>2012 年 5 月～2012 年 6 月</td></tr>
</table>

2.7.6.2.15.2 試験成績

2.7.6.2.15.2.1 被験者の内訳

12 例の日本人健康男性被験者が本試験に組み入れられ、全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。平均年齢は 26.7 歳（範囲：20～35 歳）、平均体重は 60.4 kg（範囲：53～71 kg）、平均 BMI は 21.4 kg/m^2（範囲：19～26 kg/m^2）であった。12 例すべてが薬物動態評価対象及び安全性評価対象とされた。

2.7.6.2.15.2.2 薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を表 223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 47及び図 48に示す。チカグレロル 90 mg 市販予定製剤を日本人健康男性被験者に投与したとき、チカグレロルの吸収は速やかで、チカグレロルの血漿中濃度は投与後 2 時間で C_{max}（703 ng/mL）に到達した。また、チカグレロルから AR-C124910XX の生成も速やかであり、AR-C124910XX の血漿中濃度は投与後 2.5 時間で C_{max}（263 ng/mL）に到達した。チカグレロル及び AR-C124910XX の AUC はそれぞれ 3720 ng·h/mL 及び 2290 ng·h/mL で、$t_{½}$はそれぞれ 8.65 時間及び 10.01 時間であった。

表 223　チカグレロル 90 mg 市販予定製剤投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態評価対象）

パラメータ	チカグレロル	AR-C124910XX
例数	12	12
C_{max} (ng/mL)	703 (26.2)	263 (20.2)
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 4.00)	2.50 (1.50, 4.00)
AUC (ng·h/mL)	3720 (29.8)	2290 (20.1)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	3700 (29.7)	2230 (20.6)
$t_{½}$ (h)	8.65 (24.0)	10.01 (30.0)
CL/F (L/h)	24.2 (29.8)	NA
V_z/F (L)	302 (29.0)	NA
MRT (h)	8.87 (15.8)	13.6 (18.8)
C_{max} 比 [a]	-	0.37 (20.4)
AUC 比 [a]	-	0.62 (16.8)

幾何平均（CV%）；t_{max}については中央値（範囲）
NA：該当なし
a チカグレロルに対する AR-C124910XX の比
試験 D5133C00001 の治験総括報告書 表 7、表 8 から引用

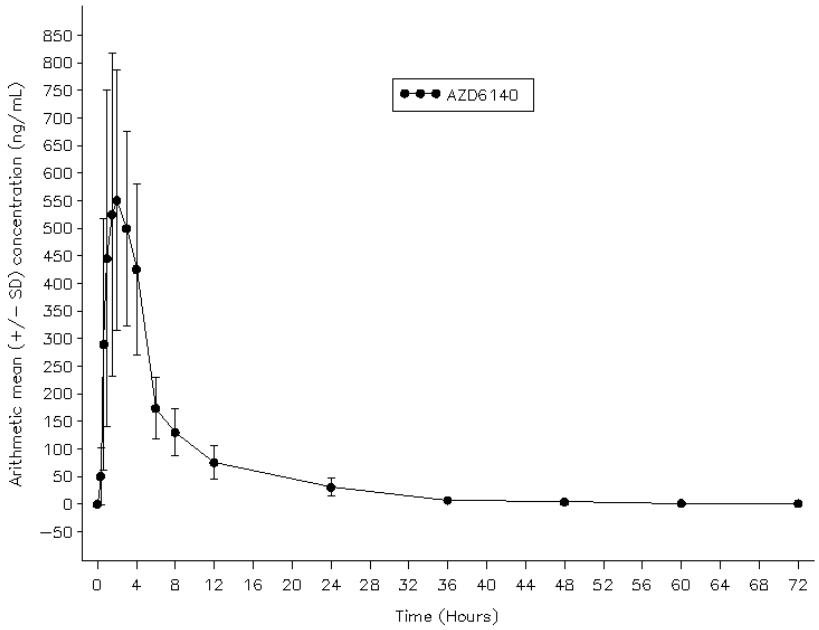


図 47　　チカグレロル 90 mg 市販予定製剤の投与後 72 時間までのチカグレロルの血漿中濃度推移（薬物動態評価対象集団）

試験 D5133C00001 の治験総括報告書 図 2 から引用

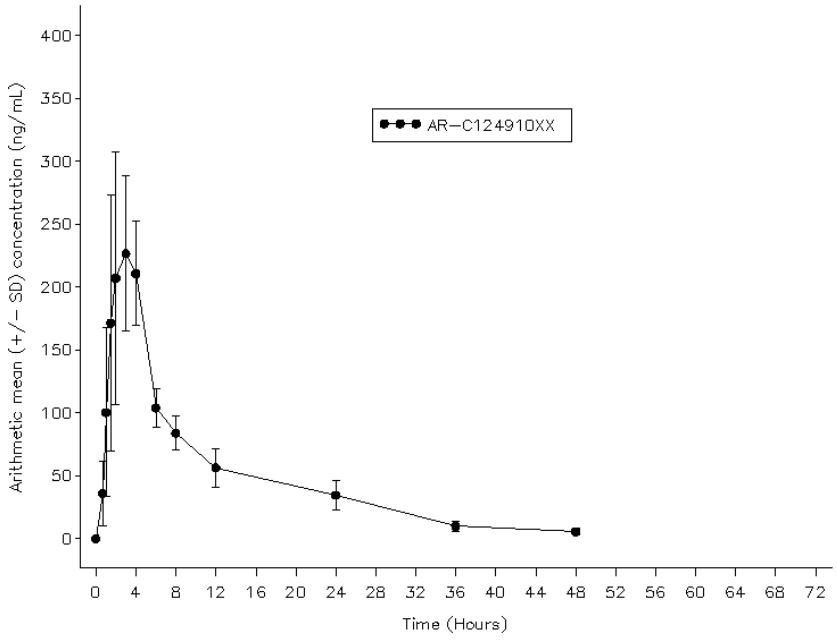


図 48　　チカグレロル 90 mg 市販予定製剤の投与後 72 時間までの AR-C124910XX の血漿中濃度推移（薬物動態評価対象集団）

試験 D5133C00001 の治験総括報告書 図 3 から引用

2.7.6.2.15.2.3 安全性の結果

チカグレロル 90 mg 市販予定製剤を日本人健康男性被験者に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、有害事象の発現はなかった。いずれの被験者においても、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見において、問題となるような変動又は所見は認められなかった。

2.7.6.2.15.2.4 薬力学の結果

該当なし

2.7.6.2.15.3 結論

チカグレロル 90 mg の市販予定製剤を日本人健康験者に単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータを得た。日本人健康被験者にチカグレロルの 90 mg を単回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.16 健康被験者における薬物動態及び忍容性検討試験（単回投与用量漸増試験 1）（試験 SC-532-5169）

2.7.6.2.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 224に示した。

表 224 試験方法の概略（試験 SC-532-5169）

項目	内容
治験の標題	経口 P_{2T} 受容体拮抗薬 AR-C126532XX[a] の安全性、忍容性、活性及び体内動態を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与用量漸増試験 a チカグレロルの治験薬コードは、当初 AR-C126532XX で、その後 AZD6140 とした。以下、「チカグレロル」に統一して表記した。
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルを 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 <u>副次的目的：</u> ・ チカグレロルの用量に対する血小板凝集阻害作用曲線の特徴を把握する。 ・ 投与後 12 時間及び／又は 24 時間の時点で維持されている ADP 誘発血小板凝集阻害の程度が最も大きい単回用量を同定する。 ・ 単回投与時のチカグレロルの体内動態を確認する。 ・ 反復投与の検討へ進めるチカグレロルの用量を（必要に応じて内挿法を用いて）3 用量以上特定する。 <u>三次的目的：</u> ・ 血小板凝集の測定法として、全血インピーダンス法を残存血小板計数法と比較する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、単回投与、用量漸増試験
主要な選択基準	年齢 18～55 歳の男性又は閉経後若しくは外科的避妊手術を施術されている女性；BMI 18～30 kg/m^2；身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図、ホルター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	チカグレロルと化学構造が類似した薬剤（例：アデニンヌクレオシド系抗ウイルス剤及び免疫抑制剤）又はその賦形剤に対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；1 日当たり 15 本を超える紙巻きタバコ若しくは 1 週間当たり½オンスを超える刻みタバコによる喫煙歴又はニコチン若しくはニコチン含有製品の使用歴があり、投与期に禁煙できない者
目標症例数	組入れ例数として 24 例（A、B 及び C の各群 8 例、各群の各投与順序〔4 投与順序〕2 例）
使用薬剤	チカグレロル経口懸濁液：チカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30、30（2 期目）又は 100 mg を 10 又は 30 g 中に含む（ロット番号：以上の検討用量順に [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]） チカグレロルプラセボ経口懸濁液：チカグレロルの代わりに結晶セルロース

表 224　試験方法の概略（試験 SC-532-5169）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>0、1 又は 3%を含む（ロット番号：対応するチカグレロルの検討用量順に[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>来院 2 の投与前日に被験者を以下に示す投与順序のいずれかに無作為割付けした。被験者を投与前夜 24 時から絶食させ、無作為割付けした投与順序に従って、来院 2～4 の各投与期の投与日に、規定の 1 用量のチカグレロル又はプラセボを含む経口懸濁液 10 又は 30 g を単回経口投与した。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。治験薬投与後には、被験者に 100 mL の水を与えた。
次の用量検討に進むには、投与後 48 時間までのすべての安全性データが安全性委員会によって評価されなければならないこととした。なお、用量 30 mg の場合は、2 期目の投与が完了し、その投与後 48 時間までのすべての安全性データが安全性委員会によって評価された後に、用量 100 mg を投与することとした。
<table>
<tr><th>群</th><th>投与順序</th><th colspan="3">投与期及び用量</th></tr>
<tr><td>A 群</td><td></td><td>第 1 期</td><td>第 4 期</td><td>第 8 期</td></tr>
<tr><td></td><td>A1</td><td>0.1 mg</td><td>3 mg</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>A2</td><td>0.1 mg</td><td>3 mg</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>A3</td><td>0.1 mg</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td></td><td>A4</td><td>プラセボ</td><td>3 mg</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td>B 群</td><td></td><td>第 2 期</td><td>第 5 期</td><td>第 8 期</td></tr>
<tr><td></td><td>B1</td><td>0.3 mg</td><td>10 mg</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>B2</td><td>0.3 mg</td><td>10 mg</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>B3</td><td>0.3 mg</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td></td><td>B4</td><td>プラセボ</td><td>10 mg</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td>C 群</td><td></td><td>第 3 期</td><td>第 6 期</td><td>第 7 期</td></tr>
<tr><td></td><td>C1</td><td>1 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>C2</td><td>1 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>C3</td><td>1 mg</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td></td><td>C4</td><td>プラセボ</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td></tr>
</table>
・ A、B 及び C の各群 8 例、各群の各投与順序〔4 投与順序〕2 例に投与することとし、チカグレロルの用量 0.1、0.3、1、3 及び 10 mg は各 6 例に、用量 30 mg は C 群の 6 例にウォッシュアウト期間を置いて 2 回（投与期第 6 期及び第 7 期）投与する計画とした。この計画遂行のため、中止例があれば、投与期第 1 期～第 6 期には被験者交替による補充をすることとした。補充例は、交替した中止例と同じ投与順序を継続することとした。ただし、投与期第 6 期以降の中止例に対しては被験者交替による補充をしないこととした。
・ A 群及び B 群の被験者に対して投与期第 8 期に投与する治験薬（チカグレロル又はプラセボ）は、それぞれ投与期第 4 期（A 群）及び第 5 期（B 群）に割り付けた治験薬と一致させた。</td></tr>
</table>

表 224　試験方法の概略（試験 SC-532-5169）

項目	内容
投与期間	各被験者につき単回投与×3 回 治験薬の初回投与前のスクリーニング期間 14 日間以内、各被験者が参加する投与期を最大 3 期（来院 2～4）として、本試験全体では投与期×8 期（各投与期とも、単回投与前日～投与 3 日目〔単回投与後 48 時間〕に入院）、各投与期の間のウォッシュアウト期間を 7 日間以上とし、各被験者の最終投与期（来院 4）後 7～10 日に追跡調査を設定した。
評価項目	安全性（主要評価項目） 有害事象、血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、血圧、脈拍数、12 誘導心電図、ホルター心電図、身体所見、点状出血所見 薬物動態 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-t}、消失半減期 $t_{½}$、最高血漿中濃度 C_{max}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、経口クリアランス CL/F 薬力学 全血インピーダンス法により測定した 3 μmol/L（用量 100 mg のみ）及び 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集度（PA〔単位：Ω〕）及び血小板凝集阻害率（100× (PAs－PA) / PAs〔単位：%〕） PAs は治験薬投与前の PA 残存血小板計数法により測定した 0.1、0.3、1、3、10、30、100 及び 300 μmol/L ADP 誘発血小板凝集時の残存血小板数（RPC〔単位：$\times 10^9$/L〕）及び血小板凝集阻害率（100× ($Diff_{bace}{}^{C}$－$Diff_t{}^{C}$) / $Diff_{bace}{}^{C}$〔単位：%〕） $Diff_{base}{}^{C}$＝ ($RPC_{base}{}^{EDTA}$－$RPC_{base}{}^{C}$) / $RPC_{base}{}^{EDTA}$ $Diff_t{}^{C}$＝ ($RPC_t{}^{EDTA}$－$RPC_t{}^{C}$) / $RPC_t{}^{EDTA}$ $RPC_{base}{}^{EDTA}$ 及び $RPC_t{}^{EDTA}$ はそれぞれ治験薬投与前及び治験薬投与後 t 時間の EDTA 添加血液検体の RPC $RPC_{base}{}^{C}$ 及び $RPC_t{}^{C}$ はそれぞれ治験薬投与前及び治験薬投与後 t 時間の ADP（濃度：C）誘発血小板凝集時のクエン酸添加血液検体の RPC Lancet 法による出血時間（単位：秒）及びその変化量（ベースライン値に対する延長倍率）
解析方法	本試験では、正式な統計学的解析は実施しなかった。探索的な検討として、チカグレロルの体内動態の用量線形性を検討し、また、投与量、薬物動態プロファイル及び関連する薬力学エンドポイントの間の関係を検討した。 チカグレロルの体内動態の用量線形性を、AUC、AUC_{0-t} 及び C_{max} について、対数変換した用量に対する対数変換した薬物動態パラメータの単回帰により検討した。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.16.2 試験成績

2.7.6.2.16.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 225に示した。

全体で 38 例の健康被験者が組み入れられ、うち 25 例が無作為割付けされて、治験薬を 1 回以上投与された。全体で 12 例が来院 2～4 に治験薬を合計 3 回投与されて試験を完了した。なお、本試験では、来院 2 終了以降の被験者交替により、A、B 及び C の各群 1 例ずつ、合計 3 例の被験者が補充された。治験薬投与後に試験を中止した被験者は合計 11 例であった。その中止理由別の内訳は、スケジュール調整により最終来院時に来院できなかった被験者が 8 例、有害事象による中止例が 2 例、適格基準に合致しなかった被験者が 1 例であった。

本試験では臨床的に重要と考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱はなく、治験薬を投与されたすべての被験者を安全性、薬物動態及び薬力学解析の対象とした。

治験薬を投与された健康被験者 25 例は全例が白人であり、男性 21 例及び女性 4 例であった。平均年齢は 32 歳（範囲：19～51 歳）、平均体重は 75.8 kg（範囲：57.0～101.0 kg）であった。

表 225 被験者の内訳（試験 SC-532-5169）

内訳	例数			
	A 群	B 群	C 群	合計
組入れ例	-	-	-	38
無作為割付け例	8	9	8	25
来院 2 治験薬投与例	7	8	7	22
来院 2 治験薬投与前中止例	0	0	0	0
来院 3 治験薬投与例	8	8	7	23
来院 3 治験薬投与前中止例	0	1	1	2
来院 4 治験薬投与例	3	4	7	14
来院 4 治験薬投与前中止例	5	5	1	11
補充例 [a]	1	1	1	3
全来院完了例	3	3	6	12
試験中止例	-	-	-	11
適格基準に合致せず	1	-	-	1
有害事象	-	1	1	
その他	4	4	-	8

a 来院 2 で治験薬を投与されていない被験者を補充例と定義した。
試験 SC-532-5169 の治験総括報告書、表 14.1.1 及び図 3 から引用

2.7.6.2.16.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与した結果、チカグレロル 0.1 及び 0.3 mg 投与後の血漿中濃度はほとんど定量下限を下回ったことから、これらの用量投与時の薬物動態パラメータを算出しないこととした。

チカグレロル 1.0、3.0、10、30 及び 100 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときのチカグレロルの血漿中濃度の推移を図 49に示した。チカグレロルの血漿中濃度が測定可能であったのは、用量 1.0 mg では投与後 6～8 時間まで、3.0 mg では投与後 18～24 時間まで、10 及び 30 mg では投与後 24～36 時間まで、100 mg では投与後 36 時間までであった。チカグレロル 1.0、3.0、10、30、30（2 期目）及び 100 mg を投与したときの $t_{½}$はそれぞれ 4.1、6.3、7.6、8.5、7.1 及び 8.3 時間であった。チカグレロルの $t_{½}$は用量 1.0 及び 3.0 mg では短いようにみえるが、この原因として、これらの用量投与時には $t_{½}$を正確に同定できる前に血漿中濃度が定量下限を下回るためと考えられた。

チカグレロル 1.0～100 mg を投与したときの全身曝露量は、C_{max} 及び AUC の値から、ほぼ用量比例的に増加すると推定された。全身曝露量の被験者間の差は比較的小さく、その変動係数は 16～44%であった。チカグレロル 30 mg を投与した 2 つの投与期の血漿中濃度推移及び推定された薬物動態パラメータは、1 期目と 2 期目とで同様であったことから、被験者内変動は小さいことが示唆された。

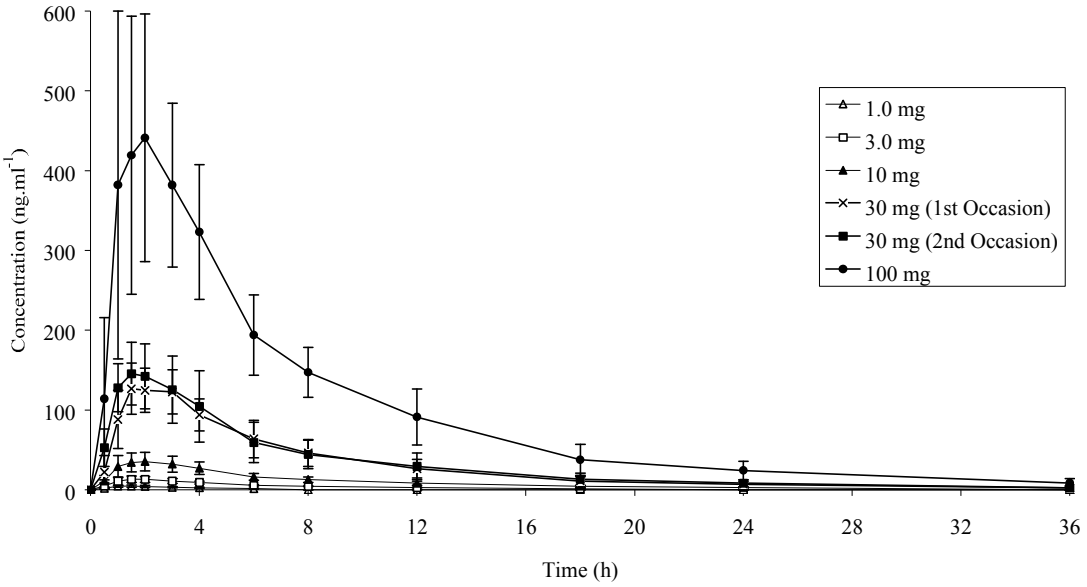


図 49　健康被験者にチカグレロル 1.0、3.0、10、30 及び 100 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときのチカグレロルの血漿中濃度の推移（試験 SC-532-5169：薬物動態解析対象集団）

縦軸：チカグレロルの血漿中濃度 (ng/mL)
用量 30 mg は、ウォッシュアウト期間を置いて 2 回投与した。
試験 SC-532-5169 の治験総括報告書、図 S1 から引用

2.7.6.2.16.2.3　薬力学の結果

健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの ADP 誘発血小板凝集阻害率を全血インピーダンス法に

よる測定値に基づき算出した。なお、測定に使用した ADP の濃度は 3 μmol/L（用量 100 mg のみ）及び 10 μmol/L であった。10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）の平均値の推移を図 50に示した。

投与後 2 時間における 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）の平均値は、チカグレロルの用量 30 mg では（2 つの投与期にそれぞれ）47%及び 43%、100 mg では 51%であり、同評価時点における 3 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率の平均値は、用量 100 mg では 76%であった。チカグレロル 30 mg 又は 100 mg を投与された各 5 例のうち、投与後 2 時間の時点で 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率が 80%超に達したのは各 1 例（各 20%）のみであった。血小板凝集の阻害はチカグレロル 30 mg 以上の用量でしか認められず、また、30 mg 以上の用量を経口懸濁液として投与する場合に 1 日 1 回投与は適切ではないと考えられた。

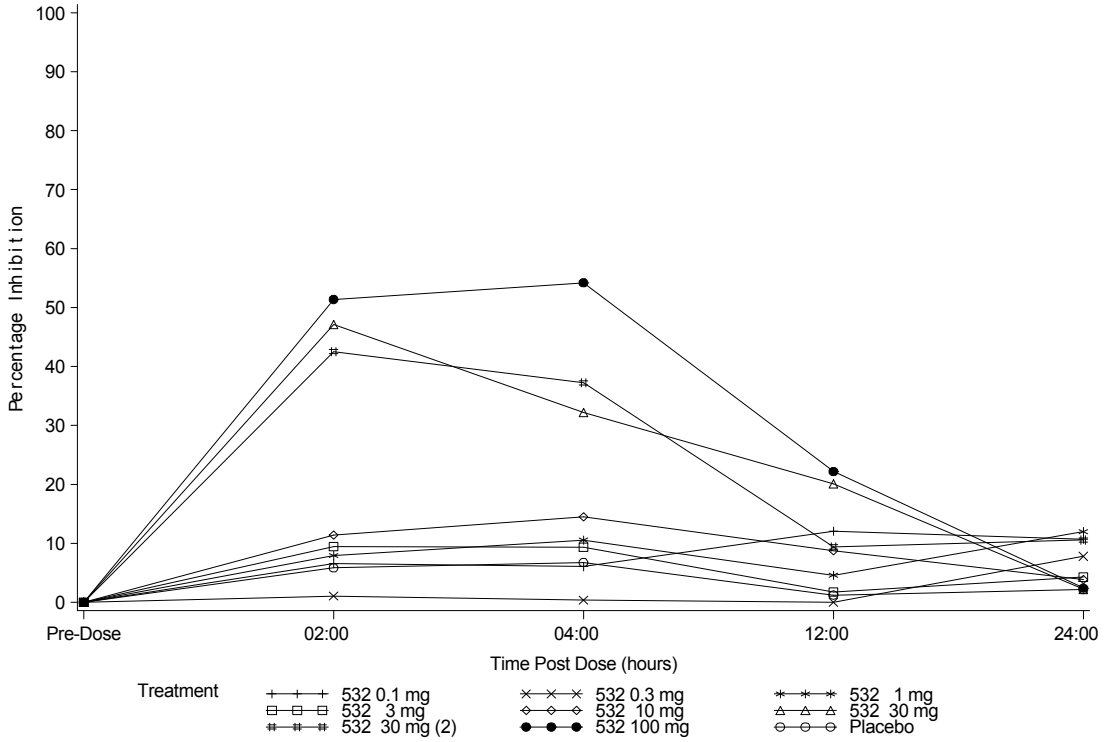


図 50　健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）の平均値の推移（試験 SC-532-5169：ITT 解析対象集団）

縦軸：血小板凝集阻害率 (%) 、532：チカグレロル
用量 30 mg は、ウォッシュアウト期間を置いて 2 回投与した。
試験 SC-532-5169 の治験総括報告書、図 S2 から引用

健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの ADP 誘発血小板凝集阻害率を残存血小板計数法による測定値に基づき算出した。なお、測定に利用できる血液量が限られており、使用できる ADP の

濃度は最多 6 種類であったため、各被験者で最初に使用した ADP の濃度は 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L であった。しかしながら、0.1 μmol/L では血小板凝集反応がみられなかったため血小板凝集阻害率が算出されなかった。更に、0.3 μmol/L 及び 1 μmol/L でも数例で投与前の血小板凝集反応が弱かったことより、十分な血小板凝集を誘発するために、投与後の検体及び以降のすべての来院時で使用した ADP の濃度は 1、3、10、30、100 及び 300 μmol/L とした。30 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出）の平均値の推移を図 51に示した。

30 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出）は、チカグレロルの用量増加に伴い高くなった。また、予測されたとおり、血小板凝集誘発に用いる ADP 濃度を上げるほど、血小板凝集阻害率の平均値は低下した。チカグレロルの用量に対する血小板凝集阻害率の用量反応性は、血小板凝集誘発に用いた ADP 濃度ごとに認められた。チカグレロル 100 mg を投与された 5 例のうち 4 例（80%）では、投与後 2 及び 4 時間の時点で 3 μmol/L 及び 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出）が 80%超に達した。

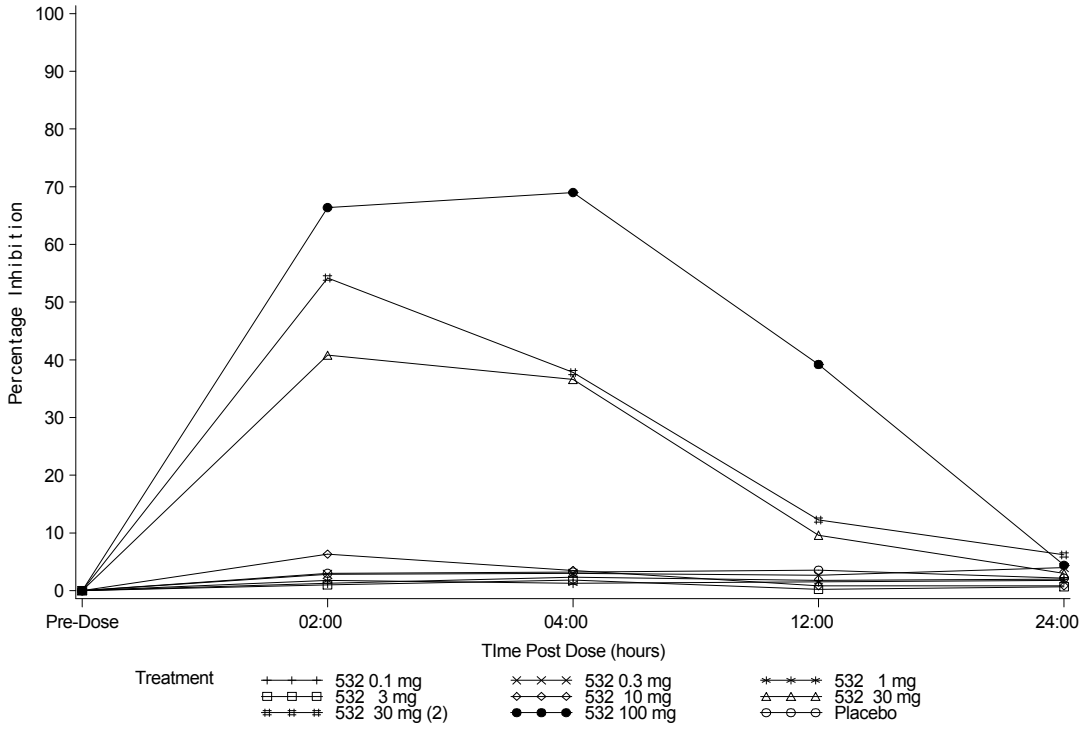


図 51　健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 30 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出）の平均値の推移（試験 SC-532-5169：ITT 解析対象集団）

縦軸：血小板凝集阻害率 (%) 、532：チカグレロル
用量 30 mg は、ウォッシュアウト期間を置いて 2 回投与した。
試験 SC-532-5169 の治験総括報告書、図 S3 から引用

10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）に対する各 ADP 濃度での血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出）の散布図を作成し、視覚的に全血インピーダンス法と残存血小板計数法とを比較した結果、血小板凝集誘発に用いる ADP 濃度の差が約 3 倍であれば、これら 2 つの方法による測定値から算出される血小板凝集阻害率が同程度であった。すなわち、10 μmol/L ADP を全血インピーダンス法に用いた場合の血小板凝集阻害率の平均値は、30 μmol/L ADP を残存血小板計数法に用いた場合と同程度であった。データのばらつきは、残存血小板計数法を用いた場合の方がかなり小さいようであった。

健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの出血時間（Lancet 法による）の平均値の推移を図 52に示した。

出血時間の延長は、チカグレロル 30 mg 以上の用量でみられた。用量 30 及び 100 mg では、投与後 2 時間における平均出血時間はそれぞれ 418 秒（2.2 倍）及び 817 秒（4 倍）まで延長し、最大でそれぞれ 915 秒（4.7 倍）及び 1800 秒（8 倍）まで延長した。100 mg を投与された 2 例では、少なくとも 1 回の測定で出血時間が 30 分を超えた。血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）が大きかった被験者と出血時間が長かった被験者との間には明らかな相関はなかった。

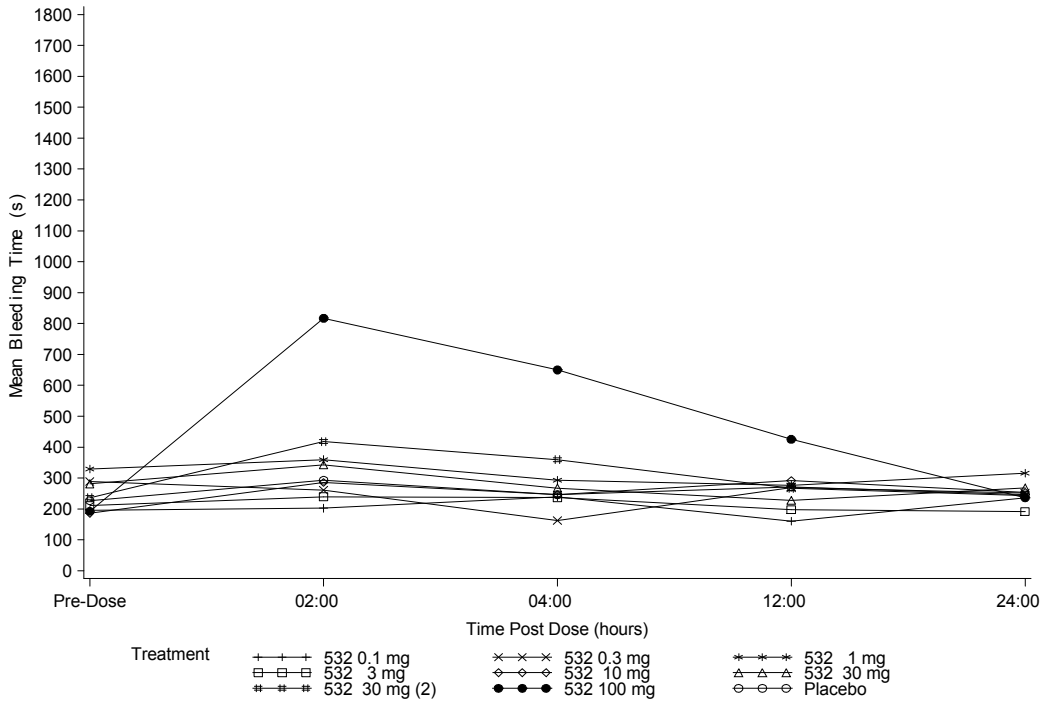


図 52　健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの出血時間（Lancet 法による）の平均値の推移（試験 SC-532-5169：ITT 解析対象集団）

532：チカグレロル
用量 30 mg は、ウォッシュアウト期間を置いて 2 回投与した。
試験 SC-532-5169 の治験総括報告書、図 S4 から引用

2.7.6.2.16.2.4 安全性の結果

有害事象の概略を表 226に示した。

全体で 25 例中 24 例（96%）に 94 件の有害事象が発現した。治験薬との関連性が「多分あり（probably）」及び「あるかもしれない（possibly）」と治験担当医師により判断された有害事象のみを対象とした場合又は全有害事象を対象とした場合のいずれでも、有害事象の発現率には、治験薬の用量増加に伴う明らかな傾向は認められなかった。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象により治験薬投与中止に至った被験者は 2 例であった。うち 1 例はチカグレロル 0.3 mg 投与時に発現した事故による外傷（医師記載名：deep cut to knee）（重度）により、別の 1 例はチカグレロル 1.0 mg 投与時に発現した血中乳酸脱水素酵素増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも軽度）により、試験中止に至った（事象名：AAED の基本語を MedDRA/J ver.11.1 を参考に和訳した、以下同様）。これら 3 件の有害事象はいずれも、治験担当医師により治験薬との関連性を「多分関連なし（unlikely）」と判断された。治験薬の作用機序と特に関連性ありと考えられるその他の重要な有害事象は 6 例に発現し、その重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値の経時推移には明らかな変動はみられず、また、投与された治験薬の用量との関連性ありと考えられる変動もみられなかった。治験薬投与中に発現した臨床的に明らかな異常値は、有害事象として、チカグレロル 1.0 mg 投与時の 3 例で報告された（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低蛋白血症、血中乳酸脱水素酵素増加、各 1 例）。

脈拍数及び 12 誘導心電図検査で測定された心拍数を除き、バイタルサイン、12 誘導心電図、ホルター心電図、身体所見及び点状出血所見の経時推移には明らかな変化はみられず、また、投与された治験薬の用量との関連性ありと考えられる変化もみられなかった。脈拍数及び 12 誘導心電図検査で測定された心拍数は、すべての用量で投与後 12 時間に明らかに最大値となったものの、この変動は単なる日内変動を示すものと考えられた。このような日内変動の影響は、程度は小さいながらも PQ 間隔にも認められた。また、皮膚の点状出血について、特に投与後 12 及び 24 時間の時点で、プラセボ投与と比較してチカグレロル投与での発現率は幾分上昇したものの、チカグレロルの用量上昇に伴う点状出血発現率の明らかな上昇はみられなかった。

本試験を通して、安全性の問題は認められなかった。

表 226　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 SC-532-5169：安全性解析対象集団）

処方	例数	例数 (%)					件数
		重篤な有害事象	死亡	治験薬投与中止に至った有害事象	その他の重要な有害事象 [a]	全有害事象	合計
治験薬初回投与前	25 例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	4 (16)	5
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 0.1 mg 単回	5 例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	6
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 0.3 mg 単回	6 例	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	5
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 1 mg 単回	6 例	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	5 (83)	14
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 3 mg 単回	6 例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (83)	6
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 10 mg 単回	6 例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	4 (67)	10
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 30 mg 単回	5 例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	4 (80)	13
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 30 mg 単回：2 回目	5 例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	2 (40)	5
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 単回	5 例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (80)	6
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	15 例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)	15 (100)	24
合計	25 例	0 (0)	0 (0)	2 (8)	6 (24)	24 (96)	94

用量 30 mg は、ウォッシュアウト期間を置いて 2 回投与した。
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 SC-532-5169 の治験総括報告書、表 5 から引用

2.7.6.2.16.3　結論

健康被験者にチカグレロル（本試験当時の治験薬コード：AR-C126532XX）0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較検討するとともに、チカグレロルの血小板凝集阻害作用及び体内動態を検討した。

健康被験者にチカグレロル 0.1、0.3、1.0、3.0、10、30 及び 100 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したとき、いずれの安全性評価項目でも、投与された用量と安全性データとの明らかな関連性はみられなかった。血小板凝集の測定法として全血インピーダンス法を用いた場合、血小板凝集の阻害はチカグレロル 30 mg 以上の用量でしか認められなかった。血小板凝集の測定法として残存血小板計数法を用いた場合、チカグレロルの用量に対する血小板凝集阻害率の用量反応性は、血小板凝集誘発に用いた ADP 濃度ごとに認められ、また、血小板凝集誘発に用いる ADP 濃度を高めるほど、血小板凝集阻害率の平均値は低下した。ADP 濃度と血小板凝集阻害率との関係から考えると、血小板凝集誘発に用いる ADP 濃度の差が約 3 倍であれば、（10 μmol/L ADP を用いた）全血インピーダンス法と（30 μmol/L ADP を用いた）残存血小板計数法とで、算出された血小板凝集阻害率の平均値は同程度であった。出血時間の延長は、チカグレロルの用量 100 mg で認められた。チカグレロルの C_{max} 及び AUC は、チカグレロル 1.0～100 mg を投与したとき用量比例的に増加し、チカグレロルの $t_{½}$ は 4～8.5 時間と推定された。

2.7.6.2.17 健康被験者における薬物動態及び忍容性検討試験（単回投与用量漸増試験 2）（試験 SC-532-5171）

2.7.6.2.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 227に示した。

表 227 試験方法の概略（試験 SC-532-5171）

項目	内容
治験の標題	経口 P_{2T} 受容体拮抗薬 AR-C126532XX[a] の安全性、忍容性、活性及び体内動態を更に検討する無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与用量漸増試験 a チカグレロルの治験薬コードは、当初 AR-C126532XX で、その後 AZD6140 とした。以下、「チカグレロル」に統一して表記した。
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルを 100、200、300 及び 400 mg 並びに 500 mg [b] 又は 30 mg [b] 単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 b 治験実施計画書 amendment 4（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）において、チカグレロル 500 mg 投与（来院 6）へ移行する前に最大耐量が決定された場合、来院 6 で投与するチカグレロルの用量を 500 mg から 30 mg へ換えることに変更した。最高用量を、より低用量と入れ換えることにより、副次的目的（チカグレロルの用量に対する ADP 誘発血小板凝集阻害作用の特徴の把握）について更なる情報が得られる可能性があった。 <u>副次的目的：</u> ・ チカグレロルの用量に対する血小板凝集阻害作用曲線の特徴を、3 種類の血小板凝集能測定法（全血インピーダンス法、残存血小板計数法及び多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法）を用いて更に把握する。 ・ 単回投与時のチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を確認する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、単回投与、用量漸増試験
主要な選択基準	年齢 18～55 歳の男性又は閉経後若しくは外科的避妊手術を施術されている女性；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	チカグレロルと化学構造が類似した薬剤（例：アデニンヌクレオシド系抗ウイルス剤及び免疫抑制剤）に対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；1 日当たり 15 本を超える紙巻きタバコ若しくは 1 週間当たり½オンスを超える刻みタバコによる喫煙歴又はニコチン若しくはニコチン含有製品の使用歴があり、投与期に禁煙できない者
目標症例数	無作為割付け例数として 13 例（チカグレロル投与群 9 例、プラセボ投与群 4 例）
使用薬剤	チカグレロル経口懸濁液：チカグレロル 30、100、200 又は 300 mg を 10 g 中又は 30 g 中に含む（ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）； チカグレロル 400 mg は 200 mg 経口懸濁液を 2 剤使用し、チカグレロル 500 mg は 200 mg 経口懸濁液及び 300 mg 経口懸濁液を使用した。

表 227　試験方法の概略（試験 SC-532-5171）

項目	内容
	チカグレロルプラセボ経口懸濁液：チカグレロルの代わりに結晶セルロース 0、1 又は 3%を含む（ロット番号：[redacted]、[redacted]）
用法・用量	被験者を来院 2 に、以下に示すチカグレロル投与群又はプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付けた。 チカグレロル投与群：各投与期（来院 2、3、4、5 及び 6）の投与 1 日目に投与前夜 24 時から絶食後に、それぞれチカグレロル 100、200、300 及び 400 mg 並びに 500 mg 又は 30 mg を含む経口懸濁液 10 g 又は 30 g を単回経口投与 プラセボ投与群：各投与期（来院 2、3、4、5 及び 6）の投与 1 日目に投与前夜 24 時から絶食後に、プラセボ経口懸濁液 10 g 又は 30 g を単回経口投与 治験薬投与後には、被験者に 100 mL の水を与えた。 各投与期の間にウォッシュアウト期間（7 日間）を設けた。次の用量検討に進むには、投与後 48 時間までのすべての安全性データが安全性委員会によって評価されなければならないこととした。更に、被験者ごとの中止基準として、治験薬投与後の連続する 2 時点以上の測定時点において出血時間が 30 分を超えた被験者には、次の用量を投与しないこととした。
投与期間	単回投与×5 期 治験薬の初回投与前のスクリーニング期間（来院 1）21 日以内、各投与期 4 日間（投与前日～投与 3 日目）×5 期、各投与期の間のウォッシュアウト期間を 7 日間とし、来院 6 の 7～10 日後に追跡調査を設定した。
評価項目	<u>安全性（主要評価項目）</u> 有害事象、12 誘導心電図、血圧、脈拍数、血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値 <u>薬物動態</u> 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-t}、消失半減期 $t_{½}$、最高血漿中濃度 C_{max}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、経口クリアランス CL/F <u>薬力学</u> 全血インピーダンス法により測定した 3 μmol/L 及び 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集度（単位：Ω）並びに血小板凝集阻害率（単位：%）（計算式は試験 SC-532-5169 を参照） 残存血小板計数法により測定した 10 μmol/L 及び 30 μmol/L ADP 誘発血小板凝集時の残存血小板数（単位：$\times 10^9$/L）並びに血小板凝集阻害率（単位：%）（計算式は試験 SC-532-5169 を参照）。抗凝固剤としてクエン酸及びヘパリンを用いた。 多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により測定した 5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集及び血小板凝集阻害率（立ち上がり速度、最終凝集率及び最大凝集率を測定した場合を算出） Lancet 法による出血時間（単位：秒）及びその変化量（ベースライン値に対

表 227　試験方法の概略（試験 SC-532-5171）

項目	内容
	する延長倍率）
解析方法	3 種類の血小板凝集能測定法（全血インピーダンス法、残存血小板計数法及び多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法）間の類似性を評価するために、得られた結果を図示し、比較した。 チカグレロルの体内動態の用量線形性を、AUC、AUC_{0-t} 及び C_{max} について、対数変換した用量に対する対数変換した薬物動態パラメータの単回帰により検討した。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted]月

2.7.6.2.17.2　試験成績

2.7.6.2.17.2.1　被験者の内訳

33 例の健康被験者が組み入れられ、うち 13 例が無作為割付けされ、チカグレロル投与群に 9 例、プラセボ投与群に 4 例が割り付けられた。13 例全例に治験薬が 1 回以上投与されたが、このうち 11 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した。試験を中止した 2 例はいずれもチカグレロル投与群に割り付けられた被験者で、1 例はチカグレロル 100 mg 投与時（来院 2）に有害事象のために、別の 1 例はチカグレロル 300 mg 投与時（来院 4）に、出血時間の延長に関する被験者ごとの中止基準に合致したために試験を中止した。本試験では、治験薬投与後の連続する 2 時点以上の測定時点において出血時間が 30 分を超えた被験者には、当該被験者に次の用量を投与しないこととし、4 例以上で治験薬投与後の連続する 2 時点以上の測定時点において出血時間が 30 分を超えた場合は試験を中止することとした。チカグレロル 400 mg 投与時（来院 5）では、出血時間の投与前値が低く（各被験者で 1 分未満）、治験薬投与後に投与前値に比べて 6 倍以上に延長した被験者が 4 例認められ、うち 2 例は 20 倍を超えて延長したが、中止基準に該当する 30 分を超えた被験者はなかった。このため安全性委員会は、400 mg 投与時（来院 5）の出血時間データの解釈は難しいため、来院 6 で予定していた 500 mg に移行することは適切でないと判断し、安全な 30 mg を投与することを決定した。チカグレロル投与群 9 例において各用量を投与された被験者数は、チカグレロル 100 mg（来院 2）9 例、チカグレロル 200 mg（来院 3）及び 300 mg（来院 4）各 8 例、チカグレロル 400 mg（来院 5）及び 30 mg（来院 6）各 7 例であった。プラセボ投与群 4 例は全例が試験を完了した。

治験薬を投与された 13 例全例を安全性、薬物動態及び薬力学解析の対象とした。

治験薬を投与された 13 例は全例が白人であり、男性 12 例及び女性 1 例であった。平均年齢は 39 歳（範囲：24～55 歳）、平均体重は 77 kg（範囲：59～95 kg）であった。

2.7.6.2.17.2.2　薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを表 228に示した。

いずれのチカグレロルの用量においても、類似した血漿中濃度時間プロファイルが得られ、曝露量は用量の増加に伴い増加した。チカグレロルの血漿中濃度は、いずれの用量でも代謝物である AR-C124910XX の血漿中濃度に比べて全体的に約 4 倍高く、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度はともに、30 mg 以外のすべての用量で最長で最終検体採取時点である投与後 36 時間まで測定可能であった。被験者間変動は比較的小さく、血漿中濃度は用量に応じて増加した。

通常、用量に依存しない薬物動態パラメータ（t_{max}、$t_{½}$及び CL/F）は、チカグレロル及び AR-C124910XX のパラメータともに用量に非依存的で、被験者全体及びチカグレロルの全用量を通じてほぼ一定であり、チカグレロルに比べて AR-C124910XX のパラメータがより高値であった。用量に依存する薬物動態パラメータ及び全身曝露量の指標（C_{max} 及び AUC）には明確な用量線形関係が認められ、被験者間変動は比較的小さかった。

表 228　健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg を経口懸濁液としてそれぞれ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-532-5171：薬物動態解析対象集団）

被験物質 チカグレロルの用量	例数	平均値 (標準偏差) [a]							
		C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)		$t_{½}$ (h)		CL/F (mL/min/kg)	
チカグレロル										
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 30 mg 単回	7	161	(33)	1.5	1005	(144)	7.77	(1.01)	6.72	(1.19)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 単回	9	586	(169)	1.5	3683	(753)	7.30	(1.38)	6.52	(1.46)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 単回	8	1295	(417)	1.49	8213	(2114)	8.09	(1.14)	5.71	(1.37)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 300 mg 単回	8	1746	(317)	1.5	13170	(2983)	7.57	(1.06)	5.31	(1.25)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 単回	7	2711	(569)	1.5	18547	(4405)	7.88	(1.04)	5.03	(1.30)
AR-C124910XX										
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 30 mg 単回	7	42.1	(13.3)	2.0	376	(98)	9.39	(2.12)	18.25	(2.82)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 単回	9	166	(45)	3.0	1460	(408)	8.63	(1.71)	16.71	(3.65)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 単回	8	367	(128)	1.5	3722	(1668)	10.05	(1.78)	13.10	(3.13)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 300 mg 単回	8	462	(149)	2.49	4611	(1173)	8.54	(1.48)	14.99	(2.51)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 単回	7	713	(155)	1.97	6577	(2121)	8.77	(1.32)	14.13	(2.57)

a　t_{max} は中央値を示した。
試験 SC-532-5171 の治験総括報告書、表 S1 及び S2 から引用

2.7.6.2.17.2.3　薬力学の結果

<u>全血インピーダンス法</u>

健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）の平均値の推移を図 53に示した。

血小板凝集誘発に用いた ADP 濃度が 3 μmol/L 及び 10 μmol/L のいずれの場合も、チカグレロルの用量 30～400 mg における ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）にはチカグレロルの用量との相関がみられた。チカグレロル 100～400 mg 投与後

2 時間における 3 μmol/L 及び 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）の平均値はそれぞれ 98%以上及び 95%以上であったが、時間経過に伴って血小板凝集阻害作用の低下がみられた。

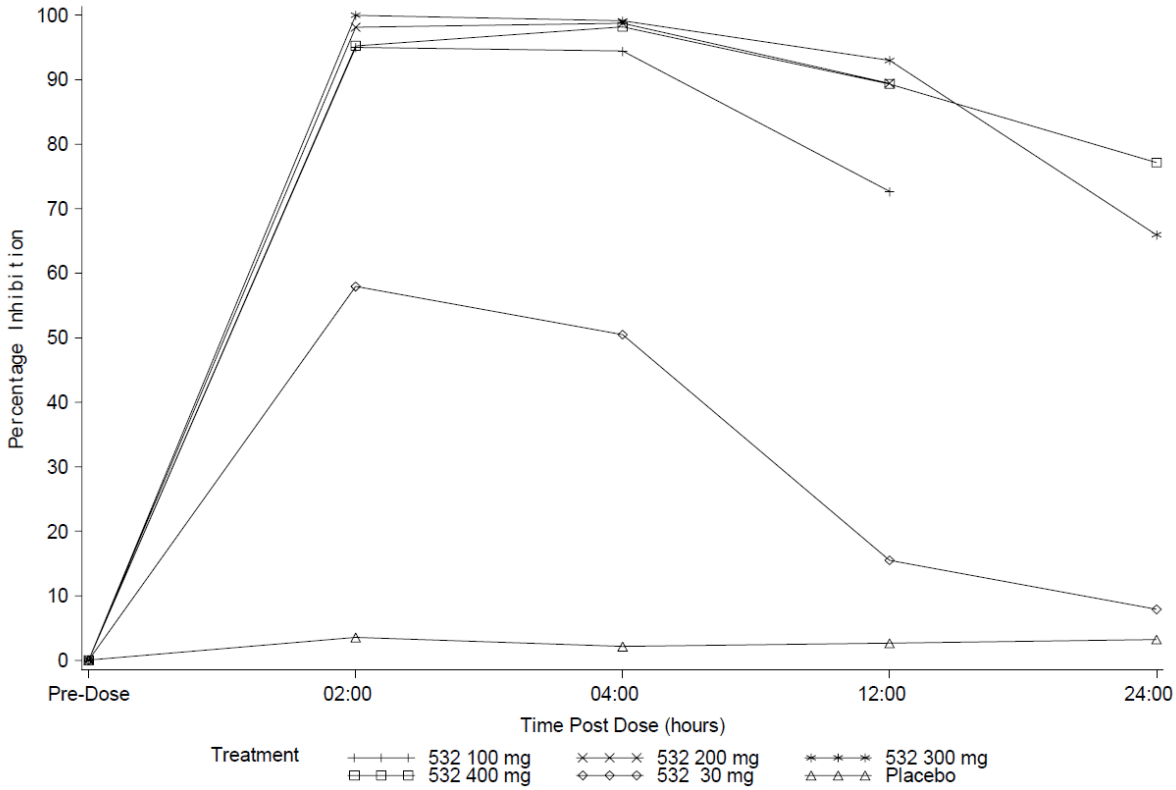


図 53　健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（全血インピーダンス法による測定値に基づき算出）の平均値の推移（試験 SC-532-5171：ITT 解析対象集団）

縦軸：血小板凝集阻害率 (%)
532：チカグレロル
試験 SC-532-5171 の治験総括報告書、図 S1 から引用

残存血小板計数法

健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出、抗凝固剤としてクエン酸を使用）の平均値の推移を図 54に示した。

血小板凝集誘発に用いた ADP 濃度が 10 μmol/L 及び 30 μmol/L のいずれの場合も、また、抗凝固剤としてクエン酸及びヘパリンのいずれを使用した場合も、ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出）の平均値はチカグレロルの用量増加に伴い高くなり、チカグレロルの用量 30～400 mg においてチカグレロルの用量との相関がみられた。予測されたとおり、血小板凝集誘発に用いる ADP 濃度を上げるほど、血小板凝集阻害率の平均値は低下した。クエン酸を抗凝固剤として使用したとき、チカグレロル 100～400 mg 投与後 2 時間における

10 μmol/L 及び 30 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出）の平均値はそれぞれ 63～90%及び 50～84%であり、また、時間経過に伴って血小板凝集阻害作用の低下がみられた（図 54）。ヘパリンを抗凝固剤として使用したときの同平均値はそれぞれ 64～87%及び 46～83%であり、同様の結果であった。

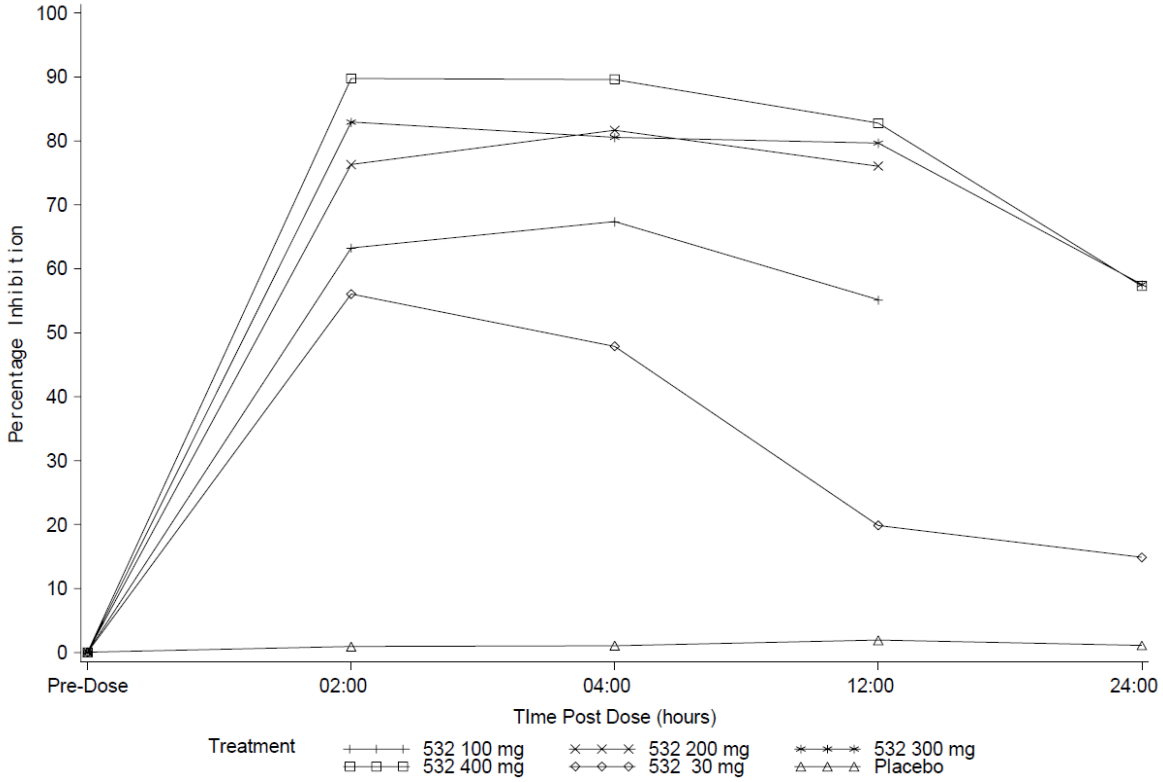


図 54　健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 10 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（残存血小板計数法による測定値に基づき算出、抗凝固剤としてクエン酸を使用）の平均値の推移（試験 SC-532-5171：ITT 解析対象集団）

縦軸：血小板凝集阻害率 (%)
532：チカグレロル
試験 SC-532-5171 の治験総括報告書、図 S2 から引用

多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法

健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 5 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）の平均値の推移を図 55に示した。

血小板凝集誘発に用いた ADP 濃度が 5 μmol/L 及び 20 μmol/L のいずれの場合も、チカグレロルの用量 30～400 mg における 3 通りの ADP 誘発血小板凝集阻害率（立ち上がり速度、多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率及び最大凝集率を測定した場合を算出）にはチカグレロルの用量との相関がみられた。5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（立ち上がり速度）の平均値は、チカグレロル 100～400 mg 投与後 12 時間でそれぞれ 45

～76%及び 34～68%であった。また、5 µmol/L 及び 20 µmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（最終凝集率を測定）の平均値は、チカグレロル 100～400 mg 投与後 2 時間でそれぞれ 94～97%（図 55）及び 88～95%であり、5 µmol/L 及び 20 µmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（最大凝集率を測定）の平均値は、チカグレロル 100～400 mg 投与後 2 時間でそれぞれ 77～81%及び 67～75%であった。3 通りの ADP 誘発血小板凝集阻害率（立ち上がり速度、最終凝集率及び最大凝集率を測定した場合を算出）のいずれにおいても、時間経過に伴って血小板凝集阻害作用は低下した。

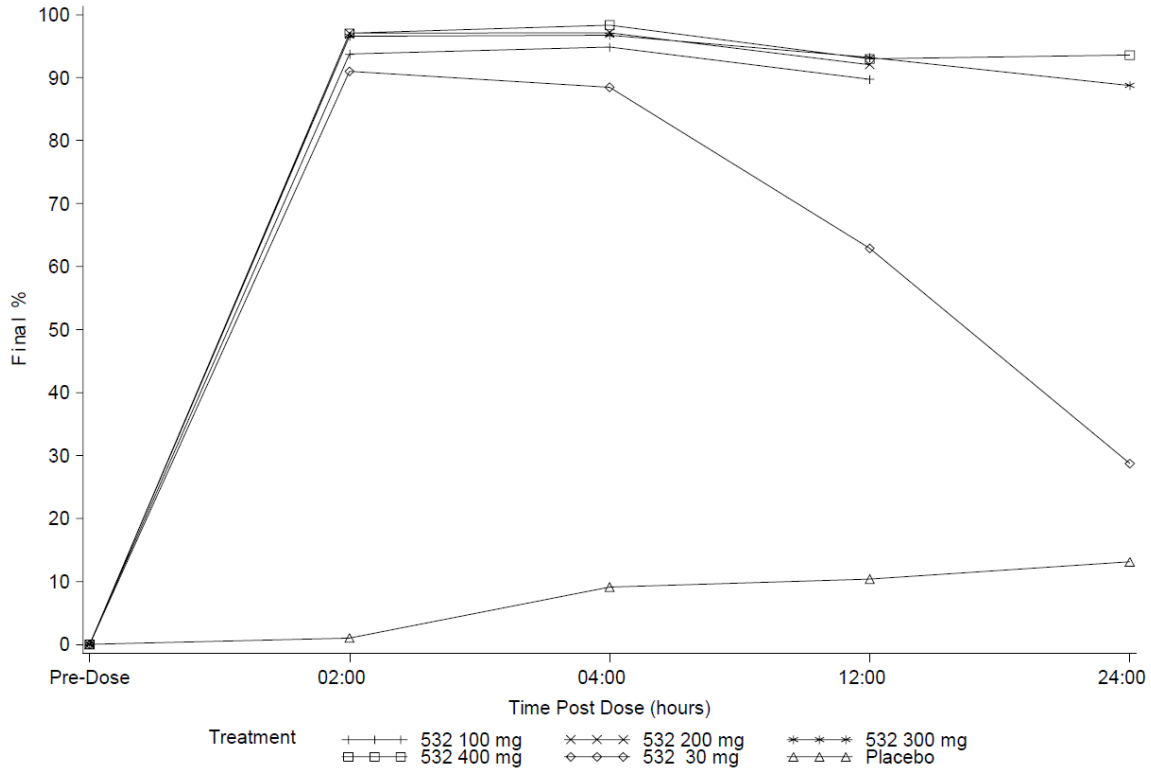


図 55　健康被験者にチカグレロル 30、100、200、300 及び 400 mg 又はプラセボを経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの 5 µmol/L ADP 誘発血小板凝集阻害率（多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）の平均値の推移（試験 SC-532-5171：ITT 解析対象集団）

縦軸：血小板凝集阻害率 (%)
532：チカグレロル
試験 SC-532-5171 の治験総括報告書、図 S3 から引用

チカグレロル投与により出血時間が延長したが、明らかな用量反応関係はみられなかった。チカグレロル 100、200、300 及び 400 mg 投与後 2 時間における平均出血時間はそれぞれ 462 秒（3.0 倍；倍率は当該用量投与時の投与前値との比較、以下同様）、473 秒（2.6 倍）、436 秒（2.5 倍）及び 341 秒（7.4 倍）まで延長し、最大（同評価時点で出血時間の延長の程度が最大であった被験者の値〔3 回繰り返し測定の平均値〕）でそれぞれ 925 秒（5.3 倍）、985 秒（5.2 倍）、1800 秒（7.2 倍）及び 595 秒（20.3 倍）まで顕著に延長した。また、チカグレロル 100、200、300 及び 400 mg 投与後 4 時間における平均出血時間はそれぞれ 294 秒（1.9 倍）、468 秒（3.1 倍）、370 秒（2.2 倍）及び 281 秒（3.8 倍）まで延長し、最大でそれぞれ 470 秒（3.3 倍）、

1080 秒（7.7 倍）、1620 秒（6.5 倍）及び 975 秒（8.7 倍）まで顕著に延長した。ただし、チカグレロル 400 mg 投与時の投与前値が低かったのに対し、投与後の出血時間はチカグレロル 300 mg 投与時と 400 mg 投与時でほぼ同じであったため、400 mg 投与時には出血時間の延長倍率はより高くなった。30 分を超える出血時間が、1 例でチカグレロル 300 mg 投与後 2 時間及び 4 時間に認められたため、同被験者には用量 400 mg は投与しなかった。チカグレロル 400 mg 投与では出血時間が 30 分を超えることはなかったが、出血時間データの解釈は難しいため、用量 500 mg には移行しなかった。

2.7.6.2.17.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

薬物動態／薬力学的作用の関係を、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 3 種類の測定法（全血インピーダンス法、残存血小板計数法及び多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法〔立ち上がり速度、最終凝集率及び最大凝集率を測定した場合を算出〕）での測定値に基づいて算出した血小板凝集阻害率並びに出血時間の散布図を作成し、予備的に検討した。血小板凝集阻害率とチカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度の関係は、いずれも血小板凝集阻害率と用量との間に認められた相関を反映するものであったが、出血時間とチカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度の間にはほとんど相関が認められなかった。

2.7.6.2.17.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 229に示した。

本試験全体で 13 例全例に 72 件の有害事象が発現し、このうち 21 件はプラセボ投与時の発現であった。有害事象の発現率には、チカグレロルの用量増加に伴う明らかな傾向は認められなかった（表 229）。最も多く認められた有害事象は紫斑（事象名：AAED の基本語を MedDRA/J ver.11.1 を参考に和訳した、以下同様）で、全体で 12 例（92%）に発現し、チカグレロルの各用量の投与時とプラセボ投与群での発現率は同程度であった。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。重度の有害事象（チカグレロル 100 mg の投与後 10 日目に報告された失神）のために試験を中止した被験者が 1 例あった。その他の重要な有害事象として、中等度の有害事象が 1 例に 2 件（チカグレロル 200 mg 投与時に低血圧、チカグレロル 400 mg 投与時に体位性低血圧）発現した。

脈拍数及び 12 誘導心電図検査で測定された心拍数を除き、安全性評価項目の経時推移には明らかな変化はみられず、また、投与された治験薬との関連性ありと考えられる変化もみられなかった。脈拍数及び 12 誘導心電図検査で測定された心拍数は、プラセボを含むすべての治験薬の投与後 12 時間に明らかに最大値となったものの、この変動は単なる日内変動を示すものと考えられた。このような日内変動の影響は、程度は小さいながらも PR 間隔及び QT 間隔にも認められた。皮膚の点状出血の発現率の上昇が認められたが、これは血圧計のカフが原因で起こったものであった。

表 229　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 SC-532-5171：安全性解析対象集団）

処方	例数	例数 (%)			件数
		治験薬投与中止に至った有害事象	その他の重要な有害事象[a]	全有害事象	合計
治験薬初回投与前	13	0	0	0	0
チカグレロル 100 mg 単回	9	1 (11)	0	9 (100)	16
チカグレロル 200 mg 単回	8	0	1 (13)	6 (75)	14
チカグレロル 300 mg 単回	8	0	0	4 (50)	8
チカグレロル 400 mg 単回	7	0	1 (14)	5 (71)	9
チカグレロル 30 mg 単回	7	0	0	3 (43)	4
プラセボ	20	0	0	14 (70)	21
合計	13	1 (8)	1 (8)	13 (100)	72

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 SC-532-5171 の治験総括報告書、表 S3 から引用

2.7.6.2.17.3　結論

健康被験者にチカグレロル（本試験当時の治験薬コード：AR-C126532XX）30、100、200、300 及び 400 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較検討するとともに、チカグレロルの血小板凝集阻害作用及び体内動態を検討した。

チカグレロルの用量 30～400 mg を経口懸濁液としてそれぞれ単回経口投与したときの忍容性は良好で、いずれの安全性評価項目でも、投与した用量と安全性データとの明らかな関連性はみられなかった。3 種類の測定法（全血インピーダンス法、残存血小板計数法及び多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法〔立ち上がり速度、最終凝集率及び最大凝集率を測定した場合を算出〕）を用いて測定した ADP 誘発血小板凝集能に対して、チカグレロルは用量 30～400 mg で用量依存的な阻害効果を示し、高用量で最大の血小板凝集阻害率に達した。出血時間については、チカグレロル投与により出血時間が延長したが、明らかな用量反応関係は認められなかった。通常、用量に依存しない薬物動態パラメータ（t_{max}、$t_{½}$及び CL/F）は、チカグレロル及び AR-C124910XX のパラメータともに用量に非依存的で、被験者全体及びチカグレロルの全用量を通じてほぼ一定であり、チカグレロルに比べて AR-C124910XX のパラメータがより高値であった。用量に依存する薬物動態パラメータ及び全身曝露量の指標（C_{max} 及び AUC）には明確な用量線形関係が認められ、被験者間変動は比較的小さかった。

2.7.6.2.18 健康被験者における薬物動態及び忍容性検討試験（単回投与用量漸増試験 3）（試験 D5130C00049）

2.7.6.2.18.1 試験方法

試験方法の概略を表 230に示した。

表 230 試験方法の概略（試験 D5130C00049）

項目	内容
治験の標題	年齢 18～45 歳の健康被験者を対象に、AZD6140 の安全性、忍容性、体内動態及び薬力学を更に評価する無作為化二重盲検単回投与用量漸増プラセボ対照試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> 健康被験者を対象として、チカグレロルを用量漸増的に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 <u>副次的目的：</u> ・ チカグレロルを用量漸増的に単回経口投与したときのチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の体内動態を評価する。 ・ チカグレロルを用量漸増的に単回経口投与したときの薬力学を評価する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、単回投与、用量漸増試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の健康な男性又は女性（女性の場合、外科的避妊手術を施術されている、又は二重バリア避妊法の使用に同意する者）；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	投与期に月経が予定される女性；賦形剤（[redacted]又は[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；第 1 度、第 2 度又は第 3 度心ブロックの既往がある者；スクリーニング時又は投与前日の心電図に、第 1 度の房室ブロック（PR 間隔が 0.2 秒超）又は QTc 480 ms 超を含む臨床的に問題となる異常が認められた者
目標症例数	最大 24 例 （8 例〔チカグレロル投与 6 例及びプラセボ投与 2 例〕×3 用量群）
使用薬剤	チカグレロル錠 180 mg：うすい黄色、円形のフィルムコート錠（製剤番号 製剤20＊） チカグレロル錠プラセボ：うすい黄色、円形のフィルムコート錠；180 mg 錠と識別不能なプラセボ（製剤番号 製剤21＊）
用法・用量	被験者を 3 用量群（A、B 又は C 群）に分け、各用量群内で治験薬投与日の投与前にチカグレロル投与群又はプラセボ投与群のいずれかに無作為割付けした。各用量群の完了時に、安全性、薬物動態及び薬力学データをレビューし、事前に規定した試験の中止基準に該当しなければ、次用量群へ移行（増量）した。 【試験の中止基準（本試験の結果に関連する基準を抜粋）】 ・ 各用量群で、チカグレロル投与の 2 例以上に重度の消化器系の有害事象が

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 230　試験方法の概略（試験 D5130C00049）

項目	内容
	発現し（又はチカグレロル投与の 3 例に中等度の消化器系の有害事象が発現し）、プラセボ投与では発現しなかった場合 ・ 投与したチカグレロル用量での曝露量の平均値が、C_{max} 15 μg/mL 若しくは AUC 150 μg·h/mL に達した、又は次の用量群で上回ると予測された場合 A 群： チカグレロル投与群：チカグレロル 900 mg（錠剤×5）を単回経口投与 プラセボ投与群：プラセボ（錠剤×5）を単回経口投与 B 群： チカグレロル投与群：チカグレロル 1260 mg（錠剤×7）を単回経口投与 プラセボ投与群：プラセボ（錠剤×7）を単回経口投与 C 群*： チカグレロル投与群：チカグレロル 1620 mg（錠剤×9）を単回経口投与 プラセボ投与群：プラセボ（錠剤×9）を単回経口投与 * B 群で発現した消化器系の有害事象が試験の中止基準に該当したため、計画した 3 番目の用量群（C 群）の 8 例は無作為割付けされず、結果的に試験を中止した。 治験薬は一晩絶食後（10 時間以上）に投与し、投与後 4 時間以上絶食とした。
投与期間	単回投与 用量群ごとに、スクリーニング期間 21 日間以内、投与期 5 日間、退院後 4～7 日に追跡調査を設定した。 被験者を投与前日に実施医療機関に入院させ、投与後 72 時間の出血時間が 10 分未満であれば退院させることとした。
評価項目	<u>安全性（主要評価項目）</u> 有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止、血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査値、バイタルサイン、心電図（QT 評価を含む）、身体所見（挫傷又は点状出血の観察を含む） <u>薬物動態</u> チカグレロル：最高血漿中濃度 C_{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-t}、消失半減期 $t_{½}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、経口クリアランス CL/F AR-C124910XX 及び AR-C133913XX：C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、$t_{½}$、t_{max}、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> 出血時間（Surgicutt™ bleeding time device を使用）、呼吸数、1 回換気量 V_T、分時換気量 V_E、平均吸気圧、最大吸気圧、パルスオキシメトリーSpO_2、スパイロメトリー（FEV_1、FVC、FEV_1/FVC）

表 230 試験方法の概略（試験 D5130C00049）

項目	内容
解析方法	本試験のデータは、特記しない限り、被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値及び最大値を含む記述統計量を用いて解析した。 チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の体内動態パラメータ及び血漿中濃度データは記述統計量を用いて、チカグレロルの用量別に要約した。t_{max} を除くすべてのパラメータの要約統計は、幾何平均及び変動係数（CV）も含めた。t_{max} は被験者数、最小値、中央値及び最大値のみを用いて要約した。血漿中濃度の平均値及び個々の被験者の血漿中濃度の濃度－時間プロファイルをチカグレロルの用量別に示した。 薬力学評価項目（出血時間、スパイロメトリー）は、記述統計量を用いてプラセボ及びチカグレロルの用量別に要約した。補正した QTc 間隔も同様に要約した。
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

2.7.6.2.18.2 試験成績

2.7.6.2.18.2.1 被験者の内訳

チカグレロル 900 mg 及び 1260 mg をそれぞれ検討する A 群及び B 群ともに、健康被験者 8 例が割り付けられ、各群において 8 例のうち 6 例をチカグレロル投与に、2 例をプラセボ投与に無作為に割り付けた。無作為割付けされたすべての被験者に治験薬（チカグレロル又はプラセボ）が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

本試験は B 群完了後に、消化器系の有害事象の中止基準に該当したため試験を中止した。B 群のチカグレロル 1260 mg 投与の 3 例に中等度の消化器系の有害事象（悪心、嘔吐）が発現し、プラセボ投与の被験者にはこれらの中等度の消化器系の有害事象は発現しなかった（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。更に B 群では、重篤な有害事象として心障害（治験担当医師記載名：失神を伴う洞停止、高度 AV ブロック及び心室補充調律）が発現し、また、有害事象として呼吸困難が 1 件発現した。消化器系の有害事象がチカグレロル投与例で発現したか否かを確認するために、B 群の処方コードを開鍵した。

無作為割付けされた 16 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に採用された。本試験では、薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱はなかったので、薬力学解析対象集団には 16 例全例が採用され、薬物動態解析対象集団にはチカグレロルを投与された 12 例が採用された。

無作為割付けされた 16 例の内訳は男性 10 例及び女性 6 例であり、平均年齢は 27.4 歳（範囲：19～41 歳）、平均体重は 75.1 kg（範囲：52.6～92.8 kg）、平均 BMI は 25.6 kg/m^2（範囲：20.2～29.3 kg/m^2）であった。人種別では黒人 4 例、白人 9 例、東洋人 1 例、その他（ヒスパニック／ラテン系）2 例であった。チカグレロル 900 mg 投与例（A 群）、チカグレロル 1260 mg 投与例（B 群）及びプラセボ投与例は、年齢、身長及び体重について同様であり、その他の違いは試験結果に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.6.2.18.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル 900 mg 又は 1260 mg を単回経口投与したときの、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の体内動態パラメータを表 231に示した。

表 231 チカグレロル 900 mg 又は 1260 mg を単回経口投与したときの、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00049：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	幾何平均（変動係数%）	
	チカグレロル 900 mg 単回 6 例	チカグレロル 1260 mg 単回 6 例
チカグレロル		
C_{max} (ng/mL)	5153 (42)	5799 (24)
AUC (ng·h/mL)	39153 (38)	56256 (34)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	38938 (38)	55161 (33)
$t_{½}$ (h) [a]	12 (11～17)	16 (12～35)
t_{max} (h) [a]	1.25 (1～4)	2.76 (1～6)
CL/F (L/h)	23 (38)	22 (34)
AR-C124910XX		
C_{max} (ng/mL)	1407 (23)	1585 (30)
AUC (ng·h/mL)	18412 (28)	25976 (11)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18190 (28)	29250 (41)
$t_{½}$ (h) [a]	11 (10～13)	16 (15～19)
t_{max} (h) [a]	3.0 (1.5～4.0)	4.0 (2.0～6.0)
チカグレロルに対する C_{max} 比	0.27 (21.44)	0.27 (20.48)
チカグレロルに対する AUC 比	0.47 (15.20)	0.51 (27.53)
AR-C133913XX		
C_{max} (ng/mL)	529 (29)	574 (27)
AUC (ng·h/mL)	4399 (22)	6577 (29)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	4345 (23)	6421 (28)
$t_{½}$ (h) [a]	9.8 (7.9～13.7)	19.1 (13.0～28.0)
t_{max} (h) [a]	3.0 (1.5～4.0)	4.0 (1.5～6.0)
チカグレロルに対する C_{max} 比	0.10 (26.90)	0.10 (20.51)
チカグレロルに対する AUC 比	0.11 (22.96)	0.12 (23.37)

a $t_{½}$及び t_{max}：中央値（範囲）
試験 D5130C00049 の治験総括報告書、表 S1 から引用

チカグレロル 900 mg を単回投与したとき、投与後 1.25 時間（中央値）（範囲：1～4 時間）で最高血漿中濃度に到達した。C_{max} の幾何平均は 5153 ng/mL（変動係数 42%）、AUC の幾何平均は 39153 ng·h/mL（変動係数 38%）であった。チカグレロル 900 mg 投与での薬物動態データの平均値の解析結果に基づき、チカグレロル 1260 mg 投与では、事前に規定した曝露量の上限（C_{max} 15 μg/mL 又は AUC 150 μg·h/mL）を超えないと予測した。

チカグレロル 1260 mg を単回投与したとき、投与後約 3 時間（中央値）（範囲：1～6 時間）に最高血漿中濃度に到達した。C_{max} の幾何平均は 5799 ng/mL（変動係数 24%）、AUC の幾何平均は 56256 ng·h/mL（変動係数 34%）であった。

チカグレロルの AUC には用量比例的な増加がみられたが、C_{max} には用量比例的な増加はみられなかった。チカグレロル 900 mg 投与に比べて 1260 mg 投与では、t_{max} の中央値は 2 倍以上となり、$t_{½}$は 12 時間から 16 時間へわずかではあるが明らかに延長した。チカグレロル 1260 mg を投与された個々の被験者の薬物動態プロファイルは、多数の錠剤投与（チカグレロル錠 180 mg×7 錠）に伴って起こる 2 峰性の吸収パターンを示し、一部の被験者ではこの影響の一因が消化器系の有害事象（嘔吐）である可能性が考えられた。チカグレロル 1260 mg 投与によって、いずれの被験者でも、事前に規定した曝露量の上限を超えなかった。チカグレロルに対する代謝物の C_{max} 比及び AUC 比には、用量に関連した変化はみられなかった。

2.7.6.2.18.2.3 薬力学の結果

出血時間

チカグレロル 900 mg 投与例（6 例）の出血時間の中央値は、投与前の 4.6 分から投与後 48 時間では 10.3 分（このうち 2 例の出血時間は 20 分以上）に延長した。出血時間は、チカグレロル投与後 72 時間以内に 10 分未満まで回復した。投与後 72 時間の時点で、3 例の出血時間は 10 分未満ではあったが、ベースライン値の約 2 倍であった。

チカグレロル 1260 mg 投与例のうち数例は、出血時間がベースライン値に回復するまでに、チカグレロル 900 mg 投与例よりも長い時間を要した。チカグレロル 1260 mg 投与例（6 例）の出血時間の中央値は、投与前の 6.0 分から投与後 48 時間では 20 分に延長した。出血時間は、6 例中 3 例では投与後 72 時間以内に 10 分未満に回復したが、残りの 3 例では投与後 72 時間の時点で 20 分以上であった。1 例では投与後 96 時間の時点で 10 分を超える出血時間の延長がみられたが、その 24 時間後に出血時間は 10 分未満となり、被験者は退院した。

プラセボ投与例（4 例）の出血時間は、試験期間を通じて一定に維持され、3.2～6.5 分の範囲にあった。

呼吸パラメータ

チカグレロル 900 mg 又は 1260 mg のいずれを投与された被験者でも、呼吸数又は分時換気量の平均値のベースラインからの変化は、投与後 4 時間及び 8 時間の両時点でみられなかった。1 回換気量の平均値は、チカグレロル 900 mg 投与例で投与後に増加したとみられたが、プラセボ投与例でも同様に増加し、これらと比べてチカグレロル 1260 mg 投与例でみられた変化は小さかった。プラセボ投与例の個々の被験者でみられた増加は、チカグレロル投与例でみられた変化と同程度であった。呼吸パラメータではその他の違いは認められなかった。

2.7.6.2.18.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の平均血漿中濃度に対して各呼吸パラメータの平均値をプロットし、薬物動態／薬力学的作用の関係を検討した。いずれの呼吸パラメータでもチカグレロルの血漿中濃度との間に関連性はみられなかった。しかしながら、次の点に注目すべきと考えられた。すなわち、チカグレロル 1260 mg 投与例のうち 1 例は、他のチカグレロル 1260 mg 投与例に比べてチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量が大きく、曝露時間が長

かった被験者であり、投与後約 3 時間に軽度の息切れ（有害事象名「呼吸困難」として集計）及びあくびを発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。

2.7.6.2.18.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 232に示した。

チカグレロル 900 mg 投与例の 6 例中 5 例に合計 15 件の有害事象が発現した。このうち 2 例に発現した 8 件は治験薬との関連性ありと判断された。チカグレロル 1260 mg 投与例では 6 例すべてに合計 46 件の有害事象が発現し、このうち 40 件は治験薬との関連性ありと判断された。プラセボ投与例では 4 例中 3 例に 9 件の有害事象が発現した。本試験で発現した有害事象の大部分は軽度で、重篤ではなく、すべての有害事象は試験終了までに回復した。チカグレロル 1260 mg 投与例 1 例に発現した重篤な有害事象「心障害（治験担当医師記載名：失神を伴う洞停止、高度 AV ブロック及び心室補充調律）」は、チカグレロルとの関連性ありと判断された（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。心電図電極の皮膚用剤による接触性皮膚炎は、チカグレロル及びプラセボ投与のいずれでも発現した。軽度の呼吸困難がチカグレロル 1260 mg 投与の 1 例に発現した。

死亡、出血に関連する有害事象は発現せず、すべての被験者が追跡調査まで試験を完了した。チカグレロル 1260 mg 投与の 3 例に消化器系の有害事象が発現し、試験の中止基準に該当したため、試験を中止した。

表 232 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00049：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 900 mg 単回 6 例	チカグレロル 1260 mg 単回 6 例	プラセボ 4 例
有害事象発現例数	**例数 (%)**	**例数 (%)**	**例数 (%)**
全有害事象	5 (83)	6 (100)	3 (75)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	2 (33)	6 (100)	2 (50)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (17)	0
出血に関連する有害事象	0	0	0
有害事象発現件数	**件数**	**件数**	**件数**
全有害事象	15	46	9
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	8	40	3

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。

試験 D5130C00049 の治験総括報告書、表 22 から引用

チカグレロル 1260 mg 投与例の白血球分画には、チカグレロル 900 mg 投与例及びプラセボ投与例では認められなかった若干の変動が認められた。これらの変動は投与 3 日目又は 4 日目までに回復した。

血清中尿酸値の上昇が、過去のチカグレロルの試験と同様に認められた。基準範囲外の値はなく、いずれもベースライン値付近まで回復した。

チカグレロル 1260 mg 投与例の 1 例では、総ビリルビン値が投与前日の 15.4 μmol/L（基準範囲：3.4～22.2 μmol/L）から投与 4 日目には 27.4 μmol/L に上昇し、追跡調査時に基準範囲内（6.8 μmol/L）に回復した。この被験者の総ビリルビン値（27.4 μmol/L）は基準値上限の 1.5 倍未満であり、他の肝機能検査値は基準範囲内であった。その他の個々の臨床検査値には臨床的に問題となる変動は認められなかった。

チカグレロル（900 mg 及び 1260 mg）を投与された被験者の血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査結果について、ベースラインからの変化又はプラセボ投与との比較にて、その他の明らかな傾向は認められなかった。

バイタルサインでは、チカグレロル 1260 mg 投与例に心拍数の増加傾向が認められ、これはデジタル心電図データと一致していた。チカグレロル 1260 mg 投与例にその他のバイタルサイン項目の変動傾向は認められなかった。

チカグレロル 900 mg 投与例のデジタル心電図データはすべて、正常な生理的に起こりうる範囲内であり、この用量では、治験薬に関連した心電図への影響を示す傾向は認められなかった。チカグレロル 1260 mg 投与例のうち 1 例では、投与後 1 時間以内に 2 回の洞休止（約 10 秒間）が認められた（この心電図異常は他の異常所見と併せて、重篤な有害事象「心障害」として報告された）。RR 間隔パターンの明らかな違いが、チカグレロル 1260 mg 投与例と B 群のプラセボ投与例との比較及び A 群のチカグレロル 900 mg 投与例との比較で認められた。チカグレロル 1260 mg 投与例でみられた RR 間隔の振動パターンは、悪心の波に起因する可能性があると考えられた。テレメトリーの結果より、A 群及び B 群ともに、チカグレロル 900 mg 又は 1260 mg 単回投与後 24 時間以内の心電図の変化には、プラセボ投与後との顕著な違いはみられなかった。

2.7.6.2.18.3 結論

健康被験者を対象に、チカグレロル 900 mg 及び 1260 mg を用量漸増的に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価するとともに、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の体内動態を評価し、薬力学を評価した。

チカグレロル 900 mg 単回投与を健康被験者における最大耐量とした。

チカグレロルの AUC には用量比例的な増加がみられたが、C_{max} には用量比例的な増加はみられなかった。チカグレロル 900 mg 投与に比べて 1260 mg 投与では、t_{max} の中央値は 2 倍以上となり、$t_{½}$は 12 時間から 16 時間へわずかではあるが明らかに延長した。チカグレロル 1260 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC はともに、いずれの被験者でも、事前に規定した曝露量の上限を超えなかった。また、チカグレロルに対する代謝物の C_{max} 比及び AUC 比には、用量に関連した変化はみられなかった。

出血時間は、チカグレロル 900 mg 単回投与に比べてチカグレロル 1260 mg 単回投与で延長した。呼吸パラメータに対するチカグレロルの影響は、チカグレロル 900 mg 投与例又は 1260 mg 投与例とプラセボ投与例との比較から認められなかった。デジタル心電図の結果から、測定した QTc パラメータに対するチカグレロルの影響はないと考えられた。

2.7.6.2.19 健康被験者における薬物動態及び忍容性検討試験（反復投与用量漸増試験）（試験 SC-532-5239）

2.7.6.2.19.1 試験方法

試験方法の概略を表 233に示した。

表 233 試験方法の概略（試験 SC-532-5239）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象に AZD6140 用量漸増反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的特性をクロピドグレル投与時と比較検討する単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> チカグレロルを複数の異なる投与スケジュールで連日反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 <u>副次的目的：</u> ・ チカグレロルを錠剤として複数の異なる投与スケジュールで経口投与したときの薬物動態特性を評価する。 ・ チカグレロルを錠剤として複数の異なる投与スケジュールで経口投与したときの薬力学的特性を、クロピドグレルを経口投与したときと比較検討する。 ・ クロピドグレルを 1 日 1 回投与したときの安全性を、チカグレロルを複数の異なる投与スケジュールで投与したときと比較する。 ・ チカグレロルの体内動態への食事の影響を検討する。 ・ チカグレロルの薬力学への食事の影響を検討する。
治験デザイン	単施設、単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、用量漸増、反復投与試験
主要な選択基準	年齢 18～65 歳の男性又は女性（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	化学構造が類似している薬剤（例：アデニンヌクレオシド系抗ウイルス剤及び免疫抑制剤）又はその賦形剤に対して不耐性又は過敏症の既往がある者；1 日当たり 10 本を超える紙巻きタバコ若しくは 1 週間当たり 12.5 g を超える刻みタバコによる喫煙歴又はニコチン若しくはニコチン含有製品の使用歴があり、投与期に禁煙できない者

表 233　試験方法の概略（試験 SC-532-5239）

項目	内容
目標症例数	48 例（16 例×3 群） A 群　チカグレロル 1 日 1 回投与群　7 例 チカグレロル 1 日 2 回投与群　7 例 プラセボ投与群　2 例 B 群　チカグレロル 1 日 1 回投与群　7 例 チカグレロル 1 日 2 回投与群　7 例 プラセボ投与群　2 例 C 群　クロピドグレル投与群　14 例 クロピドグレルプラセボ投与群　2 例
使用薬剤	チカグレロル錠 100 mg：初期製剤（製剤番号　製剤8＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠 50 mg：初期製剤（製剤番号 製剤9＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：100 mg 錠及び 50 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ（製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]） クロピドグレル[redacted]：スウェーデンオレンジ色の[redacted]、クロピドグレル錠 75 mg（Plavix®）[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：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11＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	来院 1 にて被験者を 3 群（A 群、B 群又は C 群）に分け、来院 2 にて各群内で以下の投与群のいずれかに無作為割付けした。A 群完了後に安全性をレビューし、B 群を開始した。C 群は A 群及び B 群と並行して実施した。A 群及び B 群では、チカグレロル 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の盲検性を確保するために、ダブルダミー法により治験薬を投与した。 A 群： 投与 1～15 日目には、朝は絶食下で、夕は食後に、治験薬（割付け用量に該当するチカグレロル錠及びチカグレロル錠プラセボの組合せ）を投与した。投与 16 日目朝には、高脂肪食摂取後に治験薬を投与した。 チカグレロル 1 日 1 回投与群 5 日間：投与 1～5 日目　チカグレロル　50 mg 1 日 1 回（朝） 5 日間：投与 6～10 日目　チカグレロル 100 mg 1 日 1 回（朝） 5 日間：投与 11～15 日目　チカグレロル 200 mg 1 日 1 回（朝） 1 日間：投与 16 日目　チカグレロル 200 mg 1 日 1 回（朝） チカグレロル 1 日 2 回投与群 5 日間：投与 1～5 日目　チカグレロル　50 mg 1 日 2 回（朝夕）1 日用量 100 mg 5 日間：投与 6～10 日目　チカグレロル 100 mg 1 日 2 回（朝夕）1 日用量 200 mg 5 日間：投与 11～15 日目　チカグレロル 200 mg 1 日 2 回（朝夕）1 日用量 400 mg 1 日間：投与 16 日目　チカグレロル 200 mg 1 日 1 回（朝）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 233　試験方法の概略（試験 SC-532-5239）

項目	内容
	プラセボ投与群 15 日間：投与 1～15 日目　チカグレロルプラセボ 1 日 2 回（朝夕） 1 日間：投与 16 日目　チカグレロルプラセボ 1 日 1 回（朝） B 群 投与 1～20 日目のすべての投与日に、朝は絶食下で、夕は食後に治験薬（割付け用量に該当するチカグレロル錠及びチカグレロル錠プラセボの組合せ）を投与した。 チカグレロル 1 日 1 回投与群 5 日間：投与 1～5 日目　チカグレロル 200 mg 1 日 1 回（朝） 5 日間：投与 6～10 日目　チカグレロル 300 mg 1 日 1 回（朝） 5 日間：投与 11～15 日目　チカグレロル 400 mg 1 日 1 回（朝） 5 日間：投与 16～20 日目　チカグレロル 600 mg 1 日 1 回（朝） チカグレロル 1 日 2 回投与群 5 日間：投与 1～5 日目　チカグレロル 50 mg 1 日 2 回（朝夕）1 日用量 100 mg 5 日間：投与 6～10 日目　チカグレロル 100 mg 1 日 2 回（朝夕）1 日用量 200 mg 5 日間：投与 11～15 日目　チカグレロル 200 mg 1 日 2 回（朝夕）1 日用量 400 mg 5 日間：投与 16～20 日目　チカグレロル 300 mg 1 日 2 回（朝夕）1 日用量 600 mg プラセボ投与群 20 日間：投与 1～20 日目　チカグレロルプラセボ 1 日 2 回（朝夕） C 群： 投与 1～14 日目のすべての投与日に、絶食下で治験薬（割付け用量に該当するクロピドグレル[redacted]及びクロピドグレル[redacted]プラセボの組合せ）を投与した。 クロピドグレル投与群 1 日間：投与 1 日目　クロピドグレル 300 mg（初回負荷量）1 日 1 回 13 日間：投与 2～14 日目　クロピドグレル 75 mg（維持用量）1 日 1 回 プラセボ投与群 14 日間：投与 1～14 日目　クロピドグレルプラセボ 1 日 1 回
投与期間	A 群：16 日間、B 群：20 日間、C 群：14 日間 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期を各群の投与前日～最終投与日とし、投与期完了後 7～14 日に追跡調査を設定した。
評価項目	<u>安全性（主要評価項目）</u> 有害事象、12 誘導心電図、血圧、脈拍数、血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査値 <u>薬力学</u> 5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（多血小板血漿を用いた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）

表 233　試験方法の概略（試験 SC-532-5239）

項目	内容
	薬物動態 血漿中濃度プロファイル、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC、最高血漿中濃度 C_{max}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL/F、見かけの終末相分布容積 V_z/F、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}（1 日 1 回投与：AUC_{0-24}、1 日 2 回投与 AUC_{0-12}）
解析方法	チカグレロルの体内動態の用量線形性は、チカグレロル及びその代謝物の AUC_{0-12}（1 日 2 回投与）、AUC_{0-24}（1 日 1 回投与）及び C_{max}（両処方）のデータを適切な一般線形モデルに当てはめることにより評価した。この解析には、定常状態（各処方期間中の投与 5 日目）の薬物動態データのみを含めた。 食事の影響の有無については、A 群の投与 15 日目及び 16 日目に得られた薬物動態の要約パラメータを比較することにより評価した。これらのパラメータの正式な解析は計画しなかった。 本試験では、正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。
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

2.7.6.2.19.2　試験成績

2.7.6.2.19.2.1　被験者の内訳

全体で 48 例の健康被験者が無作為割付けされた（チカグレロル投与群 28 例、チカグレロルプラセボ投与群 4 例、クロピドグレル投与群 14 例、クロピドグレルプラセボ投与群 2 例）。無作為割付けされた被験者全例が、治験薬の投与を 1 回以上受けた。中止例は、A 群 1 例（チカグレロル 50 mg 1 日 2 回にて 9 回投与後〔投与 5 日目〕に中止）及び B 群 1 例（チカグレロル 200 mg 1 日 1 回 5 日間及び 300 mg 1 日 1 回 5 日間投与後〔投与 10 日目〕に中止）であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 48 例すべてを安全性解析対象集団に採用した。なお、本試験では当初、安全性及び薬物動態の解析には安全性解析対象集団を、薬力学の解析には治験実施計画書適合（PP）解析対象集団を用いる計画であったが、盲検下レビューにて、薬物動態及び薬力学に重要な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱はなく、安全性解析対象集団と PP 解析対象集団とは一致すると判断された。したがって、すべてのデータの解析に安全性解析対象集団を用いた。

安全性解析対象集団の 48 例中 43 例（90%）が男性であり、女性 5 例のうち 4 例は A 群、残り 1 例は C 群であった。人種別では、白人が 44 例（92%）と大半を占め、残りは黒人 3 例（A 群 2 例及び C 群 1 例）及びその他 1 例（A 群）であった。全体の平均年齢は 37 歳（範囲：20～64 歳）であり、群別では A 群 43 歳（範囲：20～64 歳）、B 群 33 歳（範囲：22～57 歳）及び C 群 35 歳（範囲：23～59 歳）と、A 群でやや高かった。全体の平均体重は 75 kg（範囲：50～106 kg）であった。

2.7.6.2.19.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル 50、100、200、300、400 及び 600 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、及び、チカグレロル 50、100、200 及び 300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロルの血漿中濃度の推移を、それぞれ図 56及び図 57に示した。チカグレロル及び主要代謝物 AR-C124910XX の投与 1 日目及び 5 日目の体内動態パラメータの要約を、それぞれ表 234及び表 235に示した。

チカグレロルの血漿中濃度は投与後 1.5～3 時間（中央値）以内に最高値に到達し、1 投与間隔より算出した $t_{½}$の平均値は約 6～13 時間であった。AR-C124910XX の平均曝露量は、チカグレロルの約 1/3 であった。

チカグレロルを反復投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態は、ともに予測可能な値を示し、チカグレロルの用量が 2 倍になると、曝露量は約 2.2～2.4 倍に増加した。薬物動態に関して、チカグレロルの臨床使用に対して懸念を生じさせるような結果はなかった。

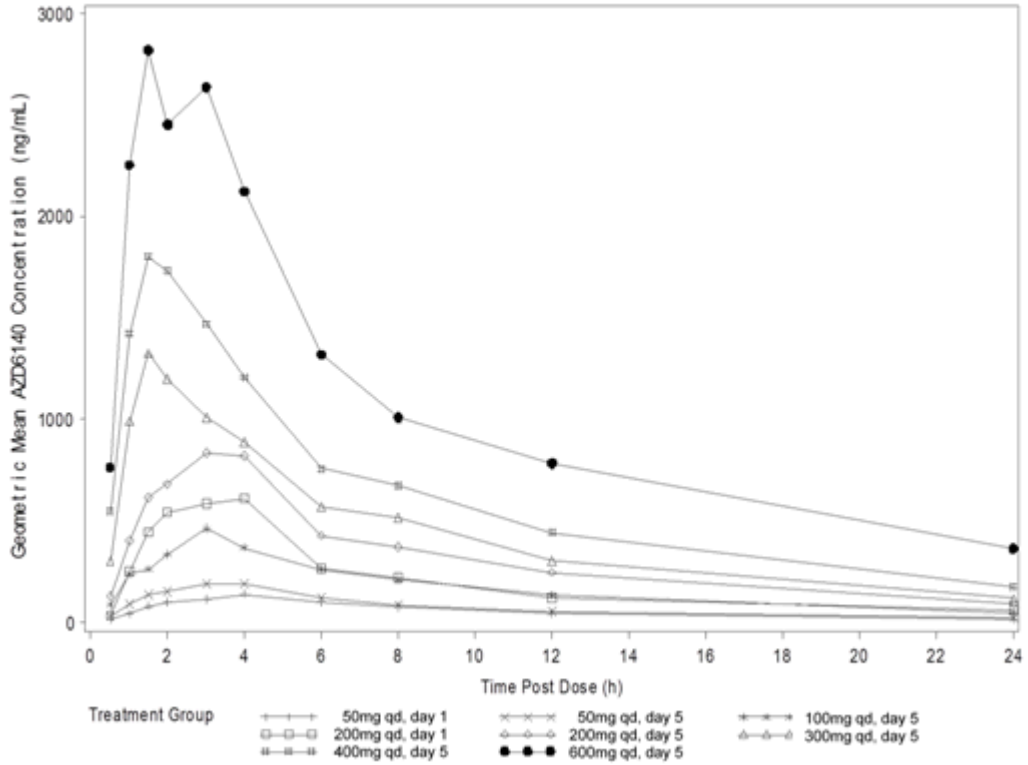


図 56 チカグレロル 50～600 mg を 1 日 1 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロルの血漿中濃度（平均値）の推移（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル、qd：1 日 1 回投与
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、図 S4 から引用

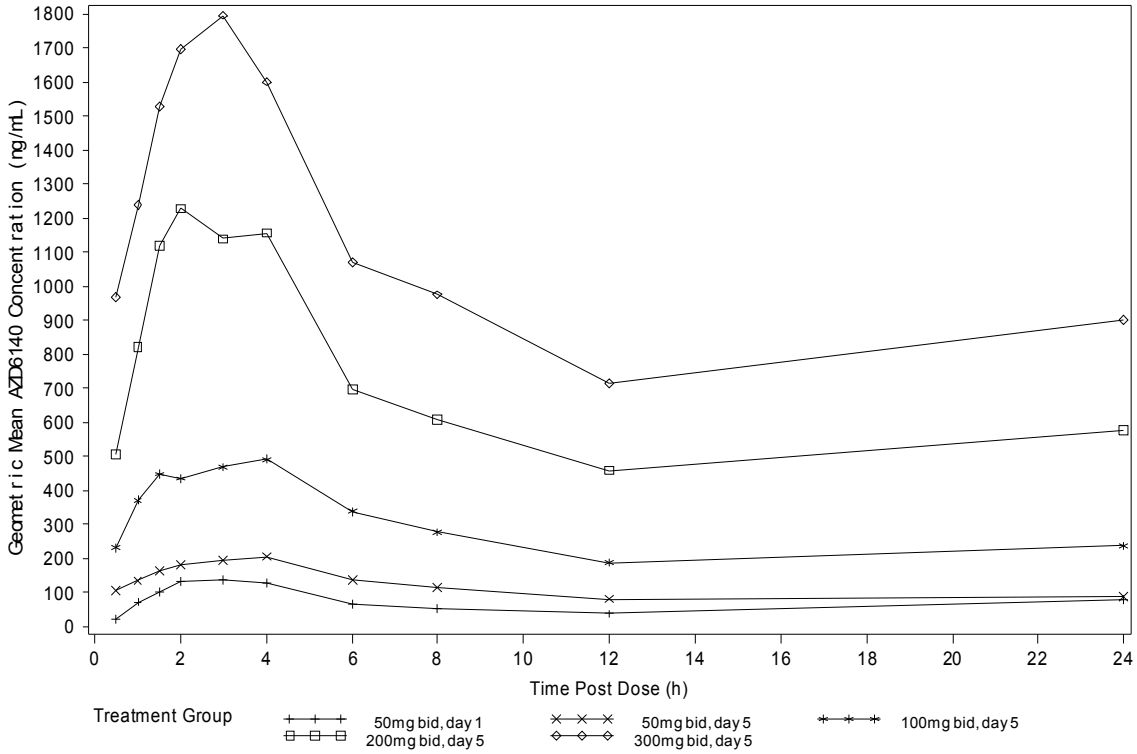


図 57　チカグレロル 50～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロルの血漿中濃度（平均値）の推移（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル、bid：1 日 2 回投与
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、図 S5 から引用

表 234　チカグレロル 50～600 mg を 1 日 1 回又は 50～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロルの体内動態パラメータ（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

処方		例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)	$t_{½}$ (h)
50 mg qd	投与 1 日目	7	219 (60)	2.00 (1.50～6.00)	1531 (40)	490 (40)	293 (37)	6.9 (16)
50 mg qd	投与 5 日目	7	222 (33)	3.00 (2.00～4.00)	1877 (34)	417 (32)	279 (37)	7.7 (27)
100 mg qd	投与 5 日目	7	557 (50)	3.00 (1.50～4.00)	4295 (43)	388 (43)	262 (32)	7.8 (22)
200 mg qd	投与 1 日目	7	785 (27)	2.00 (1.50～4.00)	4970 (29)	629 (29)	336 (32)	6.2 (12)
200 mg qd	投与 5 日目	14	1030 (42)	2.00 (1.50～4.00)	7884 (48)	423 (48)	299 (38)	8.2 (28)
300 mg qd	投与 5 日目	7	1354 (23)	1.50 (1.50～2.00)	10611 (32)	471 (32)	316 (24)	7.8 (26)
400 mg qd	投与 5 日目	6	1862 (12)	1.50 (1.00～2.00)	14963 (26)	446 (26)	332 (19)	8.6 (35)
600 mg qd	投与 5 日目	6	2958 (33)	1.75 (1.00～3.00)	24088 (33)	415 (33)	471 (27)	13.1 (23)
50 mg bid	投与 1 日目	14	172 (38)	2.00 (1.50～4.00)	942 (37)	659 (38)	374 (58)	6.6 (33)
50 mg bid	投与 5 日目	14	251 (34)	3.00 (1.00～4.00)	1682 (35)	511 (36)	298 (44)	6.7 (28)
100 mg bid	投与 5 日目	13	626 (46)	2.00 (1.00～6.00)	4108 (43)	406 (45)	234 (90)	6.7 (45)
200 mg bid	投与 5 日目	13	1440 (27)	2.00 (1.50～4.00)	9436 (30)	362 (32)	284 (90)	9.1 (62)
300 mg bid	投与 5 日目	7	1936 (69)	3.00 (2.00～4.00)	14203 (54)	378 (55)	282 (91)	8.6 (37)

qd：1 日 1 回投与、bid：1 日 2 回投与
AUC_{τ}：1 日 1 回投与時は AUC_{0-24}、1 日 2 回投与時は AUC_{0-12}
t_{max}：中央値（範囲）；その他のパラメータ：幾何平均（変動係数）
CL/F 及び V_z/F は投与 1 日目の AUC データを用いて算出した。
（注）投与 1 日目又は 5 日目は試験期間内での日ではなく、当該処方期間内での日を示す。
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、表 S3 から引用

表 235　チカグレロル 50～600 mg を 1 日 1 回又は 50～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目の AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

処方		例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)
50 mg qd	投与 1 日目	7	57 (65)	4.00 (2.00～8.00)	542 (52)	9.4 (20)
50 mg qd	投与 5 日目	7	71 (40)	3.00 (3.00～6.00)	744 (40)	10.6 (36)
100 mg qd	投与 5 日目	7	171 (50)	4.00 (2.00～4.00)	1880 (42)	11.3 (20)
200 mg qd	投与 1 日目	7	215 (36)	3.00 (1.50～4.00)	1671 (40)	8.0 (20)
200 mg qd	投与 5 日目	14	293 (45)	3.00 (2.00～4.12)	3053 (48)	12.5 (46)
300 mg qd	投与 5 日目	7	362 (31)	2.00 (1.50～3.00)	3941 (26)	9.9 (8)
400 mg qd	投与 5 日目	6	508 (15)	2.00 (2.00～3.00)	5577 (31)	12.3 (39)
600 mg qd	投与 5 日目	6	791 (30)	2.50 (1.50～3.00)	8962 (34)	16.6 (19)
50 mg bid	投与 1 日目	14	55 (39)	2.50 (2.00～4.00)	336 (35)	6.4 (37)
50 mg bid	投与 5 日目	14	81 (28)	3.00 (1.50～6.00)	639 (29)	7.5 (25)
100 mg bid	投与 5 日目	13	219 (49)	3.00 (1.50～6.00)	1701 (47)	9.2 (95)
200 mg bid	投与 5 日目	13	462 (48)	3.00 (1.50～6.00)	3693 (49)	12.4 (54)
300 mg bid	投与 5 日目	7	592 (42)	3.00 (2.00～4.00)	5111 (31)	10.7 (49)

qd：1 日 1 回投与、bid：1 日 2 回投与
AUC_{τ}：1 日 1 回投与時は AUC_{0-24}、1 日 2 回投与時は AUC_{0-12}
t_{max}：中央値（範囲）；その他のパラメータ：幾何平均（変動係数）
（注）投与 1 日目又は 5 日目は試験期間内での日ではなく、当該処方期間内での日を示す。
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、表 S4 から引用

チカグレロルの食後投与時に、チカグレロルの血漿中濃度及び AUC がやや高くなった。AR-C124910XX に対する食事の影響は認められなかった。しかしながら、本試験のデザインより、これらのデータから正確な食事の影響の程度は推定できなかった。

2.7.6.2.19.2.3　薬力学の結果

多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法

チカグレロルの用量漸増反復投与時及びクロピドグレル反復投与時の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を図 58及び表 236に示した。

チカグレロルのすべての用量で十分な血小板凝集阻害が認められ、用量の増加に伴って、血小板凝集阻害の程度は大きくなり、その持続時間も長くなった。朝投与後 24 時間の血小板凝集阻害率は、1 日 2 回投与によって、同じ 1 日用量を 1 日 1 回投与するよりも良好に維持された。朝投与後 24 時間の時点で、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 1 回投与の効果は、投与 14 日目のクロピドグレル投与と同程度とみられた。チカグレロルを 100 mg 以上 1 日 2 回投与したとき及び 300 mg 以上 1 日 1 回投与したとき、クロピドグレルと比較して平均して高い血小板凝集阻害を示し、また、その日内の変動は小さかった。

以上と同様の結果のパターンが、最大凝集率を測定した場合及び血小板凝集誘発に 5 μmol/L ADP を用いた場合にもみられた。

チカグレロル 200 mg 投与時の薬力学的作用に対して、臨床的に重要な食事の影響は見られなかった。

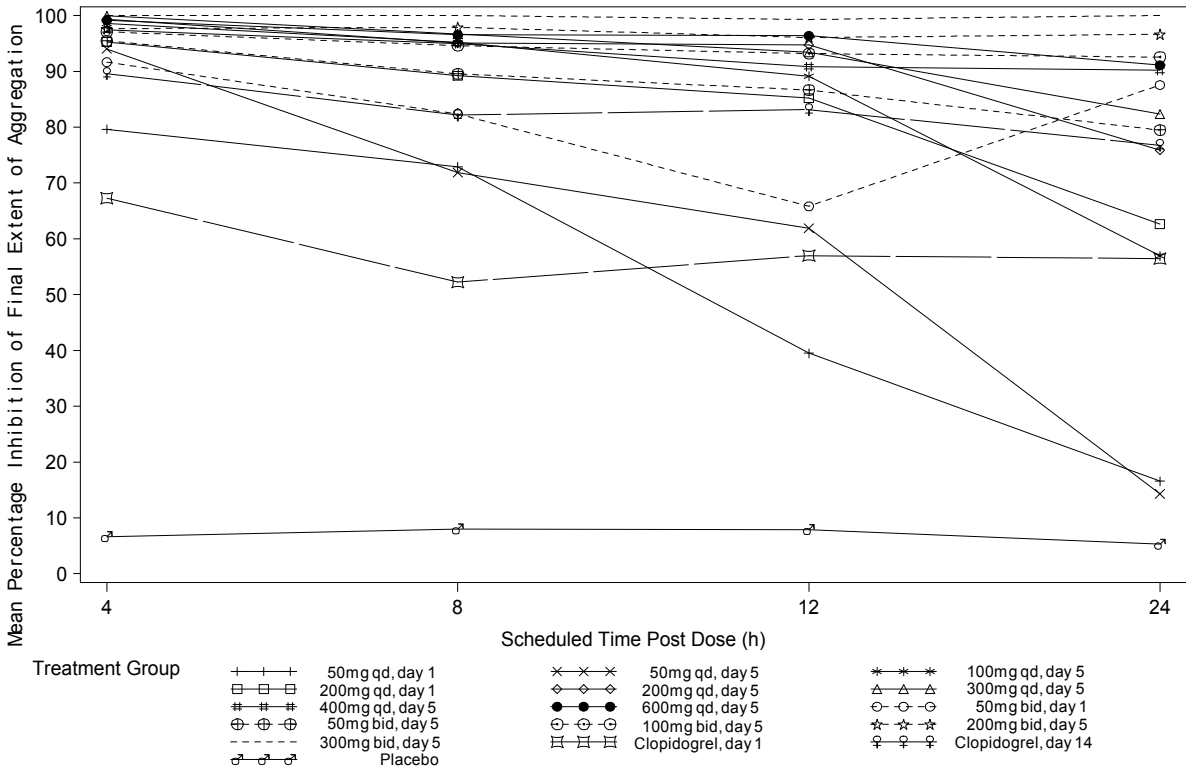


図 58　チカグレロルの用量漸増反復投与時及びクロピドグレル反復投与時の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）の平均値の推移（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

qd：1 日 1 回投与、bid：1 日 2 回投与
処方：
チカグレロル投与群：50、100、200、300、400 若しくは 600 mg を 1 日 1 回、又は、50、100、200 若しくは 300 mg を 1 日 2 回反復投与
クロピドグレル投与群：初回負荷量 300 mg 及び維持用量 75 mg を 1 日 1 回反復投与
チカグレロルプラセボ投与群：チカグレロルプラセボを 1 日 2 回反復投与
クロピドグレルプラセボ投与群：クロピドグレルプラセボを 1 日 1 回反復投与
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、図 S2 から引用

表 236　チカグレロルの用量漸増反復投与時及びクロピドグレル反復投与時の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（多血小板血漿を用いた光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率を測定）（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

処方		例数	20 μmol/L ADP 誘発 IPA (%) 平均値 (範囲)			
			投与後 4 時間	投与後 8 時間	投与後 12 時間	投与後 24 時間
50 mg qd	投与 1 日目	7	80 (10-100)	73 (53-100)	39 (8-76)	17 (0-38)
50 mg qd	投与 5 日目	7	94 (85-100)	72 (11-100)	62 (2-98)	14 (0-40)
100 mg qd	投与 5 日目	7	99 (93-100)	95 (87-100)	89 (80-100)	57 (15-97)
200 mg qd	投与 1 日目	7	95 (81-100)	89 (62-100)	85 (49-100)	63 (17-97)
200 mg qd	投与 5 日目	14	99 (97-100)	95 (83-100)	95 (76-100)	76 (17-100)
300 mg qd	投与 5 日目	7	100 (99-100)	97 (86-100)	93 (80-100)	82 (61-97)
400 mg qd	投与 5 日目	6	97 (90-100)	95 (84-100)	91 (77-100)	90 (72-100)
600 mg qd	投与 5 日目	6	99 (95-100)	97 (88-100)	96 (88-100)	91 (74-100)
50 mg bid	投与 1 日目	14	92 (55-100)	82 (19-100)	66 (0-100)	88 (45-100)
50 mg bid	投与 5 日目	14	95 (62-100)	90 (27-100)	87 (13-100)	79 (3-100)
100 mg bid	投与 5 日目	13	97 (72-100)	95 (63-100)	93 (43-100)	93 (65-100)
200 mg bid	投与 5 日目	13	98 (85-100)	98 (89-100)	96 (79-100)	97 (76-100)
300 mg bid	投与 5 日目	7	100 (100-100)	100 (100-100)	99 (97-100)	100 (100-100)
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	投与 1 日目	14	67 (0-100)	52 (0-98)	57 (0-100)	56 (0-100)
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	投与 14 日目	14	90 (35-100)	82 (14-100)	83 (30-100)	77 (11-100)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ		39	7 (0-25)	8 (0-38)	8 (0-48)	5 (0-28)

qd：1 日 1 回投与、bid：1 日 2 回投与
処方：
チカグレロル投与群：50、100、200、300、400 若しくは 600 mg を 1 日 1 回、又は、50、100、200 若しくは 300 mg を 1 日 2 回反復投与
クロピドグレル投与群：初回負荷量 300 mg 及び維持用量 75 mg を 1 日 1 回反復投与
チカグレロルプラセボ投与群：チカグレロルプラセボを 1 日 2 回反復投与
クロピドグレルプラセボ投与群：クロピドグレルプラセボを 1 日 1 回反復投与
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、表 S2 から引用

出血時間

チカグレロルの用量漸増反復投与時及びクロピドグレル反復投与時の出血時間（Lancet 法による）の延長倍率の散布図を図 59に示した。

出血時間の中央値は、チカグレロル投与時に約 1.1～3.3 倍延長したのに対し、プラセボ投与時には約 1.1～1.2 倍であった。出血時間とチカグレロルの用量又は血漿中濃度との間に明らかな関連性は認められなかった。出血時間が 30 分を超えた被験者が認められた評価時点は、本試験期間中に 2 時点のみであった。うち 1 時点は、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回 4 日間投与後であり、別の 1 時点はクロピドグレル 14 日間投与後であった。チカグレロルとクロピドグレルとの間に出血時間に関する顕著な違いはみられなかった。

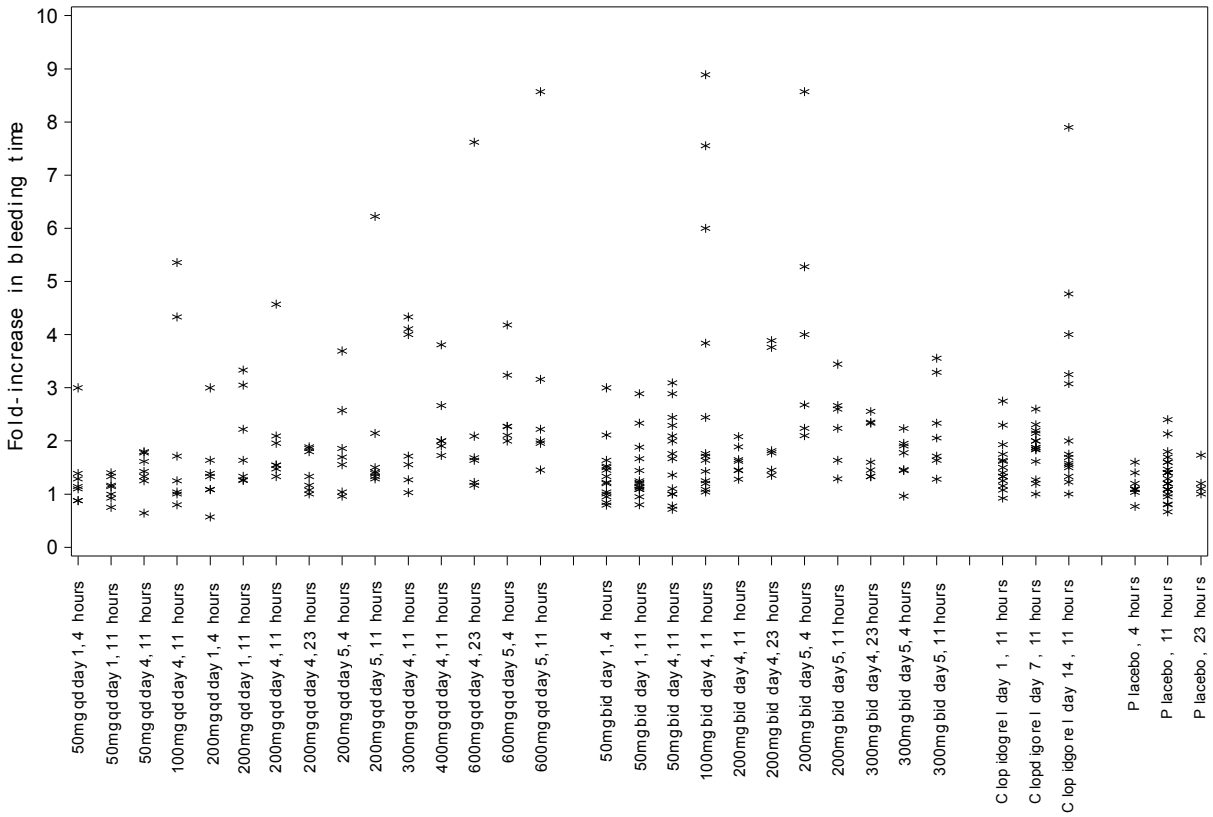


図 59　チカグレロルの用量漸増反復投与時及びクロピドグレル反復投与時の出血時間（Lancet 法による）の延長倍率の散布図（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

qd：1 日 1 回投与、bid：1 日 2 回投与
処方：
チカグレロル投与群：50、100、200、300、400 若しくは 600 mg を 1 日 1 回、又は、50、100、200 若しくは 300 mg を 1 日 2 回反復投与
クロピドグレル投与群：初回負荷量 300 mg 及び維持用量 75 mg を 1 日 1 回反復投与
チカグレロルプラセボ投与群：チカグレロルプラセボを 1 日 2 回反復投与
クロピドグレルプラセボ投与群：クロピドグレルプラセボを 1 日 1 回反復投与
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、図 S3 から引用

2.7.6.2.19.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロルの血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図を図 60に示した。チカグレロルの血漿中濃度の上昇により、より高く血小板凝集阻害が引き起こされた。

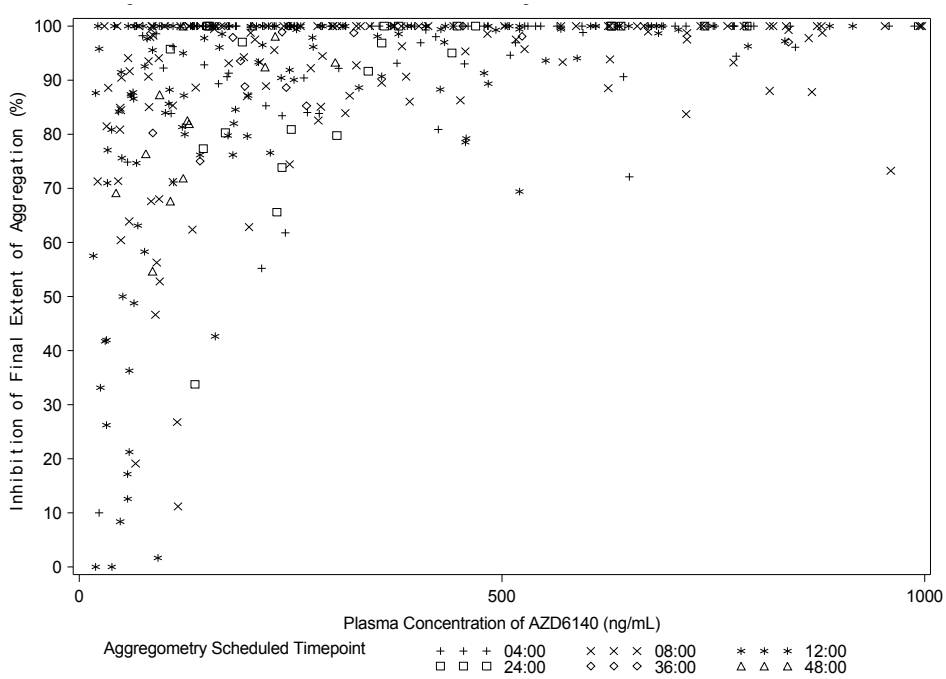


図 60 チカグレロルの血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル
04:00：投与後 4 時間、08:00：投与後 8 時間、12:00：投与後 12 時間、24:00：投与後 24 時間、36:00：投与後 36 時間、48:00：投与後 48 時間
処方：
チカグレロル投与群：50、100、200、300、400 若しくは 600 mg を 1 日 1 回、又は、50、100、200 若しくは 300 mg を 1 日 2 回反復投与
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、図 S6 から引用

2.7.6.2.19.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 237に示した。

全体で 48 例中 24 例（50%）に合計 61 件の有害事象が発現した。このうち 15 例（31%）に発現した有害事象は、治験薬との関連性ありと判断された事象であった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現はなかった。2 例の被験者が有害事象により中止に至り、また、1 例の被験者がその他の重要な有害事象を 1 件発現した。

中止理由となった有害事象は、1 例ではトランスアミナーゼ上昇（無症候性でアラニン・アミノトランスフェラーゼ〔ALT〕266 IU/L 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〔AST〕

141 IU/L）であり、チカグレロル 300 mg 1 日 1 回 4 日間投与後（投与 10 日目）に発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。その重症度は中等度で、治験薬との関連性ありと判断された。これらの検査値は 24 日間で正常値に回復した。トランスアミナーゼ上昇は別の被験者でも発現し（ALT 110 IU/L 及び AST 64 IU/L）、この 1 例ではその他の重要な有害事象として報告された。その他の重要な有害事象として報告されたトランスアミナーゼ上昇は、チカグレロル 200 mg 1 日 2 回 4 日間投与後（投与 15 日目）に発現し、治験薬との関連性ありと判断されたが、重症度は軽度であった。この被験者では試験は継続され、AST 及び ALT 値は用量 300 mg の投与中に軽快して、14 日後に回復した。これら 2 例のほかに、4 例の被験者では ALT 値が基準値上限（50 IU/L）を超えたものの、有害事象としては報告されなかった。4 例中 2 例はクロピドグレル投与中（それぞれの ALT 61 IU/L 及び 53 IU/L）、残り 2 例はチカグレロル投与中（それぞれの ALT 68 IU/L 及び 89 IU/L）であった。以上の 6 例に、総ビリルビン又はアルカリホスファターゼが上昇した被験者はなかった。

別の 1 例で中止理由となった有害事象は、喘息 NOS 及び気管支炎 NOS であり、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回 5 日間投与後（投与 5 日目）に発現した。これらの有害事象の重症度は中等度で、治験薬との関連性なしと判断された。

すべての処方の合計で 2 例以上に発現した有害事象の基本語別発現例数（%）を表 238に示した。

最も多く認められた有害事象は筋肉痛及び歯肉出血であった。筋肉痛は A 群の 3 例（1 日用量 100 mg 未満）で報告された。B 群では筋肉痛の報告はなかった。歯肉出血は 3 例で報告され、うち 2 例はクロピドグレル投与例であった。

有害事象の発現率は、クロピドグレル投与群とチカグレロル投与群とで同程度であり、有害事象の発現率とチカグレロルの用量との関連性は認められなかった。

表 237　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

処方	例数	例数 (%)					件数
		重篤な有害事象	死亡	治験薬投与中止に至った有害事象	その他の重要な有害事象 [a]	全有害事象	
合計	48	0	0	2 (4)	1 (2)	24 (50)	61
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg qd	7	0	0	0	0	3 (43)	12
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg qd	7	0	0	0	0	1 (14)	2
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg qd	14	0	0	0	0	1 (7)	1
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg qd 食後	7	0	0	0	0	1 (14)	1
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 300 mg qd	7	0	0	1 (14)	0	2 (29)	3
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg qd	6	0	0	0	0	0	0
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 600 mg qd	6	0	0	0	0	2 (33)	3
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg bid	14	0	0	1 (7)	0	3 (21)	6
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg bid	13	0	0	0	0	2 (15)	5
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg bid	13	0	0	0	1 (8)	3 (23)	5
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg bid 食後	6	0	0	0	0	0	0
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 300 mg bid	7	0	0	0	0	1 (14)	1
クロピドグレル	14	0	0	0	0	8 (57)	17
プラセボ	6	0	0	0	0	3 (50)	4
治験薬投与前	48	0	0	0	0	1 (2)	1

qd：1 日 1 回投与、bid：1 日 2 回投与
複数の有害事象が発現した被験者、複数の用量で有害事象が発現した被験者があった。
処方：
チカグレロル投与群：50、100、200、300、400 若しくは 600 mg を 1 日 1 回、又は、50、100、200 若しくは 300 mg を 1 日 2 回反復投与。A 群のチカグレロル 1 日 1 回投与群及び 1 日 2 回投与群では、用量 200 mg の朝投与を、最初の 5 日間には絶食下で実施後、6 日目には高脂肪食摂取後に実施した。
クロピドグレル投与群：初回負荷量 300 mg 及び維持用量 75 mg を 1 日 1 回反復投与
チカグレロルプラセボ投与群：チカグレロルプラセボを 1 日 2 回反復投与
クロピドグレルプラセボ投与群：クロピドグレルプラセボを 1 日 1 回反復投与
チカグレロルプラセボ投与群及びクロピドグレルプラセボ投与群の合計を「プラセボ投与群」として表示した。
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 SC-532-5239 の治験総括報告書、表 S5 から引用

表 238　すべての処方の合計で 2 例以上に発現した有害事象 [a] の基本語別発現例数（%）（試験 SC-532-5239：安全性解析対象集団）

基本語	例数（%）														
	チカグレロル												クロピドグレル	プラセボ	合計 [b]
	50 mg qd	100 mg qd	200 mg qd	200 mg qd 食後	300 mg qd	400 mg qd	600 mg qd	50 mg bid	100 mg bid	200 mg bid	200 mg bid 食後	300 mg bid			
	7 例	7 例	14 例	7 例	7 例	6 例	6 例	14 例	13 例	13 例	6 例	7 例	14 例	6 例	48 例
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	2 (14)	0	3 (6)
筋肉痛	2 (29)	1 (14)	0	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	3 (6)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (8)	0	0	0	0	2 (4)
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	1 (7)	0	2 (4)
浮動性めまい	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	2 (4)
血腫 NOS	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (7)	0	2 (4)
ﾄﾗﾝｽｱﾐﾅｰｾﾞ上昇	0	0	0	0	1 (14)	0	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0	2 (4)

事象名：MedDRA/J ver.11.1
qd：1 日 1 回投与、bid：1 日 2 回投与
処方：
チカグレロル投与群：50、100、200、300、400 若しくは 600 mg を 1 日 1 回、又は、50、100、200 若しくは 300 mg を 1 日 2 回反復投与。A 群のチカグレロル 1 日 1 回投与群及び 1 日 2 回投与群では、用量 200 mg の朝投与を、最初の 5 日間には絶食下で実施後、6 日目には高脂肪食摂取後に実施した。
クロピドグレル投与群：初回負荷量 300 mg 及び維持用量 75 mg を 1 日 1 回反復投与
チカグレロルプラセボ投与群：チカグレロルプラセボを 1 日 2 回反復投与
クロピドグレルプラセボ投与群：クロピドグレルプラセボを 1 日 1 回反復投与
チカグレロルプラセボ投与群及びクロピドグレルプラセボ投与群の合計を「プラセボ投与群」として表示した。
a　すべての処方の合計での発現率が 4%以上の有害事象が本表に含まれる。
b　複数の有害事象が発現した被験者、複数の用量で有害事象が発現した被験者があった。
試験 SC-532-5239 の治験総括報告書、表 36 から引用

2.7.6.2.19.3 結論

健康被験者にチカグレロル 50～600 mg を 1 日 1 回又は 50～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的特性を、クロピドグレルを初回負荷量 300 mg 及び維持用量 75 mg として 1 日 1 回反復投与したとき並びにプラセボを投与したときと比較検討した。

全般的に、チカグレロル反復投与の忍容性は良好であり、本試験においてチカグレロルの開発継続に対する新たな安全性の問題は認められなかった。今後の試験によって、チカグレロルとトランスアミナーゼ上昇との関連性を明らかにする必要があると考えられた。

チカグレロルを複数の投与スケジュールで投与したときにみられた有害事象は、クロピドグレル 1 日 1 回投与時にみられたものと同様であった。

チカグレロルのすべての用量で十分な血小板凝集阻害が認められ、用量の増加に伴って、血小板凝集阻害の程度は大きくなり、その持続時間も長くなった。チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 1 回投与の効果は、定常状態のクロピドグレル投与でのトラフ時（投与後 24 時間の時点）と同程度とみられた。チカグレロルを 100 mg 以上 1 日 2 回投与したとき及び 300 mg 以上 1 日 1 回投与したとき、クロピドグレルと比較して平均して高い血小板凝集阻害を示し、また、その日内の変動は小さかった。

チカグレロルのすべての用量で出血時間は穏やかに延長した。出血時間とチカグレロルの用量との間に明らかな関連性は認められなかった。また、チカグレロルとクロピドグレルとの間に出血時間に関する重要な違いはみられなかった。

チカグレロルの血漿中濃度は投与後 1.5～3 時間以内に最高値に達し、1 投与間隔より算出した $t_{½}$の平均値は約 6～13 時間であった。活性を保持する代謝物の平均曝露量は、チカグレロルの約 1/3 であった。チカグレロルを反復投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態は、ともに予測可能な値を示し、チカグレロルの用量が 2 倍になると、曝露量は約 2.2～2.4 倍に増加した。薬物動態に関して、チカグレロルの臨床使用に対して懸念を生じさせるような結果はなかった。

チカグレロルの曝露量は、空腹時投与時と比較して食後投与時にやや増加したが、臨床上の重要性はほとんどないと考えられた。

2.7.6.2.20 吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験（試験 D5130C00013）

2.7.6.2.20.1 試験方法

試験方法の概略を表 239に示した。

表 239 試験方法の概略（試験 D5130C00013）

項目	内容
治験の標題	健康男性被験者を対象に ^{14}C-AZD6140 を経口投与したときの、吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）を検討する試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> ^{14}C-チカグレロルをヒトに経口投与したときの排泄速度及び主要な排泄経路を特定し、代謝プロファイルを解明する。 「代謝プロファイルの解明」は別の治験実施計画書に基づいて実施し、結果も別に報告したため、今回の結果には含めなかった。 <u>副次的目的：</u> 1. 血漿中及び全血中の放射能、血漿中チカグレロル及び AR-C124910XX 濃度、並びに全血に対する血漿中放射能の比を測定する。 2. チカグレロル及び AR-C124910XX の腎排泄量を評価する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、単回投与試験
主要な選択基準	年齢 40～55 歳の男性；規則的な（1 回/日以上）便通がある者；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	BMI が 18 kg/m^2 未満又は 30 kg/m^2 超；体重 50 kg 未満；職業被曝が確認された者；自然被曝量以外（X 線検査等による）の放射線曝露量が前年に 5 mSv、過去 5 年間に 10 mSv 又は生涯の累積で 1 mSv/年を超える者；喫煙者又は来院 2 の前 3 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	組入れ例数として 8 例以下、評価例数として 6 例
症例数の設定根拠	本試験の目的のために十分な症例数として 6 例を設定した。
使用薬剤	^{14}C-チカグレロル経口懸濁液（20 mg/g）：放射能 222.7 kBq/g を含む （製剤番号 製剤16＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	^{14}C-チカグレロル経口懸濁液（20 mg/g）10 g として、^{14}C-チカグレロル 200 mg（放射能量 2.23 MBq）を単回経口投与。 ^{14}C-チカグレロル経口懸濁液（20 mg/g）10 g はボトルに入れて提供した。被験者は、室温の精製水 50 mL とともに治験薬をボトルから直接飲用した。その後ボトルを室温の精製水 10 mL で 5 回すすぎ、すすいだ精製水を飲用した。更に室温の精製水 100 mL を飲用した（精製水の合計量 200 mL）。治験薬の投与 12 時間前から投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	単回投与

表 239　試験方法の概略（試験 D5130C00013）

<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（来院 2）7 日間とし、来院 2 終了後 7～14 日に追跡調査を設定した。
投与期の投与 1 日目に ^{14}C-チカグレロルを単回経口投与し、投与後約 168 時間（7 日間）は、検体（血液、尿及び糞）採取のために被験者を入院させた。

<table>
<tr><th>項目</th><th>来院 1
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ／適格検査</th><th>来院 2
投与期</th><th>来院 3
追跡調査／退院</th></tr>
<tr><td>同意取得、病歴・手術歴、人口統計学的特性</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td>X[a]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>ウイルス検査</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼気中アルコール検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>遺伝子検査用採血</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>HIV 検査</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿中薬物検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血圧、心拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</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></tr>
<tr><td>薬物動態評価用検体採取（全血、血漿、尿、糞）</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>^{14}C-チカグレロル投与</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象／併用薬の質問</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス
a　来院 2 は簡易診察を実施</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>薬物動態</u>
放射能（主要評価項目）：
血漿及び全血：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及び全血中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}t}$、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中及び全血中濃度－時間曲線下面積 AUC、最高血漿中及び全血中濃度 C_{max}、最高血漿中及び全血中濃度到達時間 t_{max}、全血に対する血漿中濃度の比、消失半減期 $t_{½}$
尿：投与した放射能量に対する尿中回収率（%）
糞：投与した放射能量に対する糞中回収率（%）
放射能の総回収率（%）（各排泄経路からの放射能の回収率の合計）
チカグレロル：</td></tr>
</table>

表 239 試験方法の概略（試験 D5130C00013）

項目	内容
	血漿：AUC_{0-t}、AUC、C_{max}、t_{max}、経口クリアランス CL/F、腎クリアランス CL_R（Ae/AUC より算出する）、$t_{½}$ 尿：無限大時間までの尿中累積排泄量 Ae（未変化体のチカグレロルの尿中総排泄量）、尿中排泄率 AR-C124910XX： 血漿：AUC_{0-t}、AUC、C_{max}、t_{max}、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、$t_{½}$ 尿：Ae（AR-C124910XX の尿中総排泄量）、尿中排泄率 安全性 有害事象、身体所見、12 誘導心電図、血圧、心拍数、臨床検査値（血液及び尿）
解析方法	全血中及び血漿中放射能濃度の体内動態パラメータを、幾何平均及び変動係数とともに記述統計量を用いて要約し、各被験者データを一覧表に示した。投与した放射能量に対する尿中回収率及び糞中回収率並びに総回収率を同様の方法で要約し、一覧表に示した。 血漿中チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを、幾何平均及び変動係数とともに記述統計量を用いて要約し、各被験者データを一覧表に示した。同様に、未変化体のチカグレロルの尿中累積排泄量、尿中排泄率及び糞中排泄率も要約し、一覧表に示した。 血漿中及び全血中放射能濃度並びにチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度を、幾何平均及び変動係数とともに記述統計量を用いて要約した。各被験者データを一覧表に示し、経時推移を図示した。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted]月～20[redacted] 年 [redacted]月

2.7.6.2.20.2 試験成績

2.7.6.2.20.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた 11 例中 6 例に ^{14}C-チカグレロルが投与され、6 例すべてが試験を完了した。^{14}C-チカグレロルが投与された 6 例すべてを安全性の解析対象とし、また、全例で薬物動態評価が可能と考えられたため、6 例すべてを薬物動態の解析対象とした。

6 例の平均年齢は 45.7 歳（範囲：41～54 歳）、平均体重は 78.9 kg（範囲：63.3～91.0 kg）、平均 BMI は 25.8 kg/m^2（範囲：23.7～29.4 kg/m^2）であった。人種別では白人 5 例、その他 1 例であった。

2.7.6.2.20.2.2 薬物動態の結果

^{14}C-チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの血漿中チカグレロル、血漿中 AR-C124910XX、血漿中及び全血中放射能の体内動態パラメータを表 240に示した。

チカグレロル及び AR-C124910XX の t_{max}（中央値）はそれぞれ投与後 1.5 時間及び 3.0 時間であり、そのときの C_{max}（幾何平均）はそれぞれ 923 ng/mL 及び 264 ng/mL であった。その後、濃度は徐々に低下し、いずれも投与後 48 時間に定量下限未満となった。チカグレロル及び AR-C124910XX の $t_{½}$（算術平均値）はそれぞれ約 8 時間及び約 12 時間、AUC_{0-t}（幾何平均）はそれぞれ 6591 ng·h/mL 及び 2477 ng·h/mL であった。チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比は平均してそれぞれ 29%及び 40%であった。未変化体のチカグレロル及び AR-C124910XX の尿中累積排泄量（算術平均値）はそれぞれ 41.5 μg（投与量の 0.02%）及び 81.3 μg（投与量の 0.04%）であった。

血漿中及び全血中放射能の t_{max}（中央値）はそれぞれ投与後 2.5 時間及び 3.0 時間であり、そのときの C_{max}（幾何平均）はそれぞれ 1534 ng.equiv/mL 及び 1129 ng.equiv/mL であった。その後、血漿中及び全血中放射能濃度は徐々に低下し、それぞれ投与後 20 時間及び 12 時間には大部分の被験者で検出されなくなった。血漿中及び全血中放射能濃度の $t_{½}$（算術平均値）はそれぞれ約 6 時間及び約 5 時間、AUC_{0-t}（幾何平均）はそれぞれ 9007 ng.equiv·h/mL 及び 5331 ng.equiv·h/mL であった。全血に対する血漿中 AUC_{0-t} の幾何平均の比は 1.69 であり、放射能の大部分が血漿中に存在していることから、チカグレロル及びその代謝物は広範囲に組織中に移行しない、又は血球と結合しないと考えられた。

表 240　^{14}C-チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの、血漿中チカグレロル、血漿中 AR-C124910XX、血漿中及び全血中放射能の体内動態パラメータ（試験 D5130C00013：薬物動態解析対象集団）

パラメータ [a]	血漿中 チカグレロル 6 例	血漿中 AR-C124910XX 6 例	血漿中 放射能 6 例	全血中 放射能 6 例
t_{max} (h)	1.5 (1.0～3.0)	3.0 (2.0～3.0)	2.5 (2.0～3.0)	3.0 (2.0～4.0)
C_{max} (ng/mL)	923 (35.6)	264 (22.0)	-	-
C_{max} (ng.equiv/mL)	-	-	1534 (21.0)	1129 (17.0)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	6591 (44.8)	2477 (28.4)	-	-
AUC_{0-t} (ng.equiv·h/mL)	-	-	9007 (34.1)	5331 (15.2)
AUC (ng·h/mL)	6675 (44.7)	2538 (28.4)	-	-
AUC (ng.equiv·h/mL)	-	-	11042 (35.4)	7132 (18.1)
$t_{½}$ (h)	8.4 (2.3)	11.5 (4.5)	6.3 (4.1)	4.6 (2.2)
CL/F (L/h)	32.3 (13.3)	-	-	-
Ae (μg)	41.5 (22.9)	81.3 (21.4)	-	-
CL_R (L/h)	0.00584 (0.00252)	-	-	-
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対する C_{max} 比	-	0.29 (0.064)	-	-
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対する AUC 比	-	0.40 (0.124)	-	-

a　t_{max}：中央値（範囲）、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC：幾何平均（変動係数%）、他のパラメータ：算術平均値（標準偏差）

試験 D5130C00013 の治験総括報告書、表 S2 から引用

投与した ^{14}C-チカグレロルの放射能量に対する、尿中及び糞中へのそれぞれの回収率並びに尿中及び糞中への総回収率を表 241に、累積回収率の推移（投与後 0～168 時間）を図 61に示した。

投与した放射能量に対する総回収率の算術平均値は 84.3%で、放射能は尿中よりも糞中に多く回収された。尿中及び糞中からの回収率はそれぞれ 26.5%及び 57.8%であった。

表 241　^{14}C-チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの、投与した放射能量に対する投与後 0～168 時間の回収率（%）（試験 D5130C00013：薬物動態解析対象集団）

排泄経路	例数	算術平均値（標準偏差）	最小	最大
尿	6	26.5 (4.1)	21.6	31.8
糞	6	57.8 (4.4)	50.1	61.8
尿＋糞	6	84.3 (5.5)	77.5	89.5

試験 D5130C00013 の治験総括報告書、表 S3 から引用

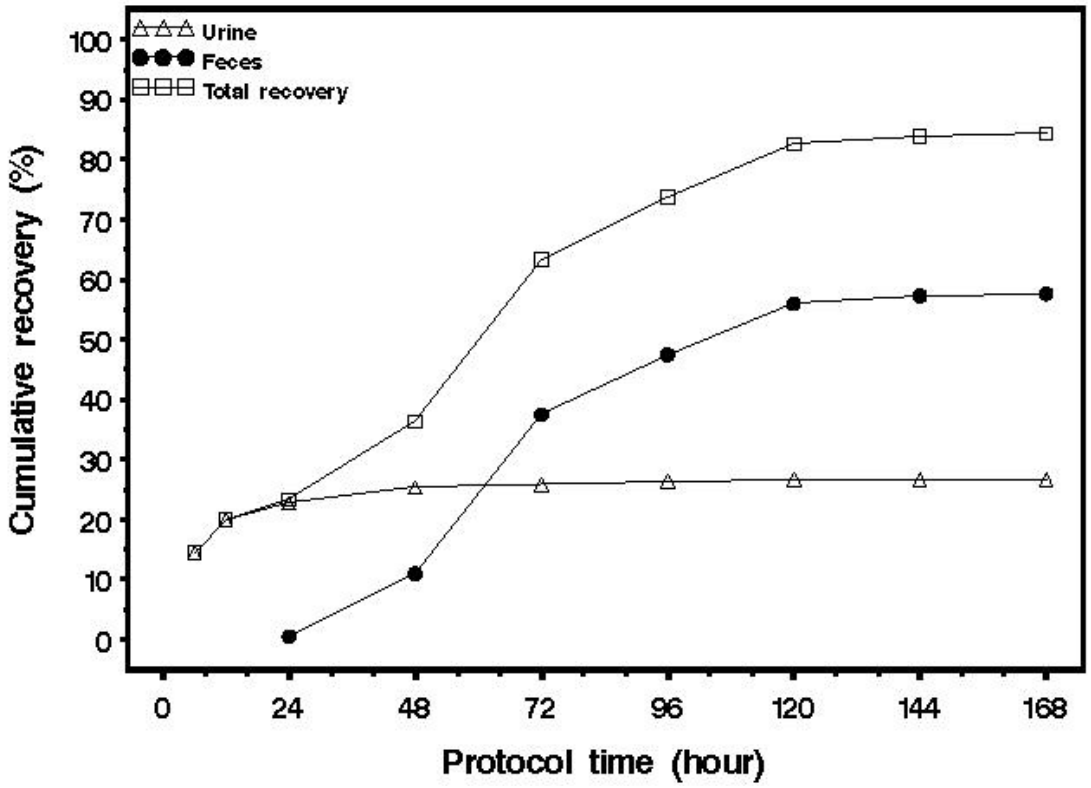


図 61　^{14}C-チカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの、投与した放射能量に対する累積回収率（%）の投与後 0～168 時間における推移（試験 D5130C00013：薬物動態解析対象集団）

試験 D5130C00013 の治験総括報告書、図 S1 から引用

2.7.6.2.20.2.3　安全性の結果

有害事象の概略を表 242に示した。

有害事象は 6 例中 2 例に 2 件発現した。発現した有害事象は、頭痛 1 例及び斑状丘疹状皮疹 1 例であった（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。いずれも発現日は ^{14}C-チカグレロルの投与日であり、有害事象の重症度は軽度、治験薬との関連性なしと判断された。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象による中止例、治験薬との関連性ありと判断された有害事象及びその他の重要な有害事象の報告はなかった。

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。

表 242　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00013：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）[a]
	^{14}C-チカグレロル 200 mg 単回 6 例
全有害事象	2 (33.3)
重篤な有害事象	0
死亡以外の重篤な有害事象	0
死亡	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	0
その他の重要な有害事象[b]	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 D5130C00013 の治験総括報告書、表 20 から引用

2.7.6.2.20.3　結論

健康男性被験者に ^{14}C-チカグレロル 200 mg を懸濁液として単回経口投与したときの排泄速度及び主要な排泄経路を特定するとともに、血漿中及び全血中放射能、血漿中チカグレロル及び AR-C124910XX 濃度、並びに全血に対する血漿中放射能の比を測定し、チカグレロル及び AR-C124910XX の腎排泄量を評価した。

^{14}C-チカグレロルを投与された 6 例の人口統計学的特性は本試験の目的に適していた。

血漿中チカグレロル及び AR-C124910XX の t_{max}（中央値）はそれぞれ投与後 1.5 時間及び 3.0 時間で、C_{max}（幾何平均）はそれぞれ 923 ng/mL 及び 264 ng/mL、$t_{½}$（算術平均値）はそれぞれ約 8 時間及び約 12 時間であった。

未変化体のチカグレロル及び AR-C124910XX の尿中累積排泄量（算術平均値）はそれぞれ 41.5 µg（投与量の 0.02%）及び 81.3 µg（投与量の 0.04%）であった。

血漿中及び全血中放射能の t_{max}（中央値）はそれぞれ投与後 2.5 時間及び 3.0 時間で、C_{max}（幾何平均）はそれぞれ 1534 ng.equiv/mL 及び 1129 ng.equiv/mL であった。血漿中及び全血中放射能の $t_{½}$（算術平均値）はそれぞれ約 6 時間及び約 5 時間と推定されたが、血漿中及び全血中放射能濃度が予想より早く定量下限未満に到達したことから、これらの推定値は頑健ではないと考えられた。

全血に対する血漿中放射能濃度の AUC_{0-t} の幾何平均の比は 1.69 であり、放射能の大部分が血漿中に存在していることから、チカグレロル及び代謝物は広範囲に組織中に移行しない、又は血球と結合しないと考えられた。

投与した放射能量に対する総回収率（尿中及び糞中からの回収率の合計）の算術平均値は84.3%で、放射能は尿中よりも糞中に多く回収された。尿中及び糞中からの回収率はそれぞれ26.5%及び 57.8%であった。

^{14}C-チカグレロル 200 mg を単回経口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。

2.7.6.2.21 海外第Ⅱ相臨床試験（DISPERSE2 試験、試験 D5130C00002）

2.7.6.2.21.1 試験方法

試験方法の概略を表 243に示した。

表 243 試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
治験の標題	非 ST 上昇型急性冠症候群患者を対象に AZD6140 とアセチルサリチル酸（アスピリン）の併用をクロピドグレルとアスピリンの併用と比較検討する無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較での用量確認及びフィージビリティ試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> 非 ST 上昇型急性冠症候群患者を対象に、異なる用量のチカグレロルをアスピリンと併用したときの安全性及び忍容性を、クロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較検討する。 <u>副次的目的：</u> 1. クロピドグレル未投与患者を対象に、チカグレロルをアスピリンと併用したときの薬力学作用を、クロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較検討する。 2. チカグレロル投与 1 日目の血小板凝集に対するチカグレロルの阻害作用を、クロピドグレル未投与患者と試験前からクロピドグレル投与中の患者とで比較する。 3. チカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を検討する。 4. チカグレロルの体内動態と血小板凝集阻害能との関係を検討する。 5. チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量と Major bleeding 及び Minor bleeding の発現との関係を検討する。 6. チカグレロルとアスピリンを併用したときの安全性及び忍容性をクロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較検討する。 7. チカグレロルの初回負荷量の安全性及び忍容性を検討する。 8. 炎症マーカー（CRP、CD40 リガンド〔CD40L〕、ミエロペルオキシダーゼ〔MPO〕、インターロイキン-6〔IL-6〕）に対するチカグレロルの効果をクロピドグレルと比較検討する。 <u>三次的目的：</u> 1. 心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を含む）、死亡、脳卒中及び重度の再発性虚血の各イベントの発現率及び複合イベントの発現率を観測する。また、第Ⅲ相試験計画の参考にするため、エンドポイントの報告手順を検証する。 2. 無作為割付け後 4～7 日間連続のホルター心電図測定により虚血の総持続期間を検出して、チカグレロルとアスピリンを併用したとき及びクロピドグレルとアスピリンを併用したときの再発性虚血の発現率を観測する。

表 243　試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
	3. 臨床エンドポイント（心筋梗塞、死亡、脳卒中及び重度の再発性虚血）に関連した医療資源の利用（HCRU）を評価し、投与群間で比較する。 4. Major bleeding に関連した HCRU を評価し、投与群間で比較する。 5. 労働生産性測定及び労働／活動制限に関する質問票を用いて、臨床的転帰及び労働状況における投与群間の差を探索的に評価する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験（投与群は図 62参照）
選択基準	1. 過去 48 時間以内に非 ST 上昇型急性冠症候群の症状が確認された患者で、安静時に 10 分間以上虚血症状が記録されており、かつ、以下の a 又は b の少なくとも 1 つに合致する者： a. 心筋梗塞の証拠となる血液生化学マーカー： – 急性冠症候群の臨床症状発症のために入院してから最初の 24 時間以内に、少なくとも 1 時点で、トロポニン T 又は I の値が各地域の検査機関における心筋梗塞判断基準値を超える – 急性冠症候群の臨床症状発症のために入院してから最初の 24 時間以内に、少なくとも 1 時点で、心筋型クレアチンキナーゼ（CK-MB）分画の値（CK-MB 定量値であればより望ましい）が各地域の検査機関における心筋梗塞判断基準値を超える – トロポニン又は CK-MB が欠測の場合、急性冠症候群の臨床症状発症のために入院してから最初の 24 時間の総クレアチンキナーゼ（CK）が各地域の検査機関における心筋梗塞判断基準値の 2 倍を超える b. 虚血を示す心電図の変化： – 連続する 2 誘導以上で認められる 0.5 mm（0.05 mV）以上の ST 下降 – 連続する 2 誘導以上で認められる、20 分未満、1 mm（0.1 mV）以上の一過性の ST 上昇 – 連続する 2 誘導以上で認められる、1 mm（0.1 mV）以上の陰性 T 波 2. 文書による同意が得られている者 3. 18 歳以上の女性又は男性 <u>用語の定義</u> 虚血症状：首、顎、腕等に放射状に広がる胸痛又は胸部不快感 安静時：自然に始まり、安静にしても回復しない 各地域の検査機関における心筋梗塞判断基準値：心筋壊死の確定診断に用いられる値。
除外基準	1. 20 分以上の持続的な ST 上昇を認める者 2. 非 ST 上昇型急性冠症候群の発症から治療開始（治験薬初回投与）までの経過時間が 48 時間を超えると予測される者 3. 急性冠症候群による心筋虚血症状発症前 48 時間以内に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受けた者、又は、無作為割付け前 48 時間以内に

表 243　試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
	PCI を受けた者 4. 無作為割付け前 48 時間以内の冠動脈造影の結果、冠動脈に重要な狭窄又は直径 50%未満の狭窄が認められなかった者 5. 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. 無作為割付け前 6 カ月以内に消化管出血が認められた者 c. 無作為割付け前 6 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. 持続性のコントロール不能な高血圧：収縮期 180 mmHg 又は拡張期 100 mmHg を超える者（降圧治療の有無は問わない；無作為割付け前の最終測定時を含む再測定で、収縮期／拡張期血圧 180/100 mmHg を超えることを示すこと） e. 出血性素因を有する者 f. 無作為割付け前 30 日以内に大手術又は外傷歴を有する者 g. 頭蓋内動脈瘤又は血管奇形を有する者 6. 経口抗凝固薬の長期投与を受けている者（心房細動、僧帽弁狭窄症、リウマチ性弁疾患、人工弁の患者など）、又は無作為割付け前 7 日以内に経口抗凝固療法を併用した者 7. 非選択性非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の長期連日投与を必要とする者（関節リウマチ患者など） 8. 無作為割付け前 7 日以内に ST 上昇型心筋梗塞又は他の状態に対して血栓溶解療法を実施した者 9. アスピリンの治療が禁忌である者（アレルギー又は試験期間中の使用に耐えられないと考えられる者を含む） 10. 治験実施計画書 Amendment 2（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）以前：ジゴキシン又は強力な CYP3A4 阻害剤若しくは治療域の狭い CYP3A4 基質の併用療法を受けている者 治験実施計画書 Amendment 2（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）以後：以下の薬剤による併用療法を受けている者： a. ジゴキシン b. 1 日用量が 40 mg を超えるシンバスタチン又は lovastatin c. 強力な CYP3A4 阻害剤 d. 治療域の狭い CYP3A4 基質 11. [redacted]不耐性であることが既知の者 12. 血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL（265 μmol/L）を超える者 13. 活動性肝疾患を有することが既知の者、又は来院 1 の肝機能検査で ALT 値が各検査機関の基準値上限の 2 倍を超える若しくは総ビリルビン値が各検査機関の基準値上限の 1.5 倍を超える者 14. ヘモグロビン（Hb）値が 100 g/L（6.2 mmol/L）未満の者

表 243　試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
	15. 血小板数が 100×10^9/L 未満の者 16. 無作為割付け前 3 カ月以内に冠動脈バイパス術（CABG）を受けた者 17. 無作為割付け前 30 日以内に非出血性脳卒中が認められた者 18. 活動性の癌患者（ただし、皮膚基底細胞癌を除く） 19. 妊娠可能な女性（女性を組み入れる場合、閉経後（1 年間）又は手術によって不妊状態でなければならない） 20. 治験実施計画書 Administrative Change 2（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）以前：治験担当医師の判断により、患者のリスクとなる又は試験の結果に不適切な影響を及ぼす可能性のある疾患若しくは障害を有する者、又は試験参加への能力に影響を及ぼす疾患若しくは障害を有する者 治験実施計画書 Administrative Change 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以後：治験担当医師の判断により、患者のリスクとなる又は試験の結果に不適切な影響を及ぼす可能性のある疾患若しくは障害を有する者、又は試験参加への能力に影響を及ぼす疾患若しくは障害（治験薬又は添加物に対する過敏症〔例えば、クロピドグレル又はその成分の 1 つに対する過敏症〕を含む）を有する者 21. 治験実施計画書に従って試験を完了する能力がない者 22. 無作為割付け前 1 カ月以内に他の開発中医薬品の試験に参加した者 23. 本試験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び治験実施医療機関の従業員又は職員） 24. 過去に本試験に組み入れられた、又は治験薬を割り付けられた者 上記に加え、薬物動態／薬力学的作用の関係を検討するサブグループ（以下、PK/PD サブグループ）では、以下に該当する場合も除外した： 25. 無作為割付け前 24 時間以内に糖蛋白 IIb/IIIa（GP IIb/IIIa）受容体拮抗薬（tirofiban、integrilin；ただし、abciximab は 7 日間以内）の併用療法を受けた者 26. 無作為割付け前 12 時間以内に未分画ヘパリン（UFH）の併用療法を受けた者 27. 無作為割付け前 24 時間以内にジピリダモールの併用療法を受けた者 28. [a] クロピドグレルを長期的に投与している又は無作為割付け前 10 日間にクロピドグレルを投与された者 a 除外基準 28 は、PK/PD サブグループに組み入れる患者として、試験前からクロピドグレル投与中の患者が各投与群 15 例（PK/PD サブグループの設定例数）に達して以降、適用された。
目標症例数	無作為割付け例数として最大 990 例、4 週間投与完了例数として約 900 例、8 週間投与完了例数として約 740 例、12 週間投与完了例数として約 495 例 PK/PD サブグループ（一連の追加採血を実施）に組み入れる患者として約 135 例（投与群ごとにクロピドグレル未投与患者 30 例及び試験前からクロピドグレル投与中の患者 15 例の合計 45 例）
症例数の設定根拠	本試験は探索的な試験であることから、正式な統計学的仮説検定に基づく症例数設定は実施しなかった。ただし、試験の精度の基準として、主要評価項

表 243　試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
	目における投与群間の差の 95%信頼区間の幅の期待値は約 5%と推定された。約 900 例が投与期間の最初の 4 週間を完了するよう、無作為割付け例数を最大 990 例（投与群ごとに最大 330 例）と計画した。3 投与群（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群：チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群：クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群）に 1：1：1 の比率で患者を無作為に割り付けた。
使用薬剤	被験薬： チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤 （製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]～[redacted]） チカグレロル錠プラセボ：90 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ （製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]、[redacted]） 対照薬： クロピドグレル[redacted]：[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]、[redacted]） クロピドグレル[redacted]プラセボ：[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11＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	治験薬： チカグレロル投与群 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 90 mg×1）を 1 日 2 回経口投与。 チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 チカグレロル 180 mg（錠剤 90 mg×2）を 1 日 2 回経口投与。 各チカグレロル投与群の半数の患者には初回負荷量としてチカグレロル 270 mg を投与。 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]）を 1 日 1 回経口投与。 クロピドグレル未投与患者全例に初回負荷量としてクロピドグレル 300 mg を投与。 無作為割付け後 48 時間以内に PCI を施行する場合、治験担当医師の判断により、治験薬の初回投与時又は初回投与後 48 時間以内に負荷量としてクロピドグレル 300 mg（4[redacted]）を 1 回追加投与可。 ダブルダミー法により、各投与群に応じた治験薬の組合せに従って、12 時間間隔で朝 2 錠 1 [redacted]及び夕 2 錠を投与した。なお、治験薬の初回投与時には、初回負荷量のクロピドグレル投与の必要性（試験前からクロピドグレル投与中の患者〔既に維持用量のクロピドグレルを投与されている患者又は無作為割付け前に各地域での通常の治療として初回負荷量のクロピドグレルを投与された患者〕に対して無作為割付け後に初回負荷量のクロピドグレル投与は不要）及び各投与群の維持用量に応じて治験薬を組合せた 2 錠 3 [redacted]を上記 2 錠 1 [redacted]に加え、合計 4 錠 4 [redacted]を投与した。 無作為割付け後 48 時間以内に PCI を施行する場合に治験担当医師が負荷量の

表 243　試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
	クロピドグレル追加投与を決定した場合、チカグレロル投与群にはクロピドグレル[redacted]プラセボ（4 [redacted]）が投与された。 また、治験薬投与を 5 日間以上中断後に再開する場合も治験担当医師の判断により追加的に負荷量のクロピドグレル投与を可とした。治験担当医師が追加的負荷量のクロピドグレル投与を決定した場合、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群にはクロピドグレル 300 mg が、チカグレロル投与群にはクロピドグレル[redacted]プラセボが投与された。 最終来院（治験薬投与終了時）において治験薬投与終了後の治療薬としてクロピドグレルを選択した場合、チカグレロル投与群の患者に対する負荷量のクロピドグレル投与の必要性を考慮し、治験担当医師の判断により治療移行用の負荷量のクロピドグレル投与を可とした。治験担当医師が治療移行用の負荷量のクロピドグレル投与を決定した場合、治験薬最終投与（最終来院における治験薬の朝投与）の約 24 時間後（最終来院の翌朝）に、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群にはクロピドグレル[redacted]プラセボが、チカグレロル投与群にはクロピドグレル 300 mg が投与された。 **基礎療法（低用量アスピリン）：** 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。アスピリンは治験実施医療機関又は各地域の通常の方法により処方。 既に 100 mg 1 日 1 回投与を超える用量のアスピリンを投与されている患者では、無作為割付け時又は無作為割付け前に 75～100 mg に減量。試験前にアスピリンを投与していない患者では、治験担当医師の判断により、治験薬初回投与時に初回負荷量としてアスピリン 160～325 mg を投与可。
用量の設定根拠	**被験薬：** アテローム性動脈硬化症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 D5130C00008（DISPERSE 試験）のデータ及び健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験 D5130C00019 の中間データに基づき、チカグレロルの 2 用量（90 mg 1 日 2 回投与及び 180 mg 1 日 2 回投与）を選択した。試験 D5130C00019 で投与を完了した最初の 12 例の結果から、DISPERSE 試験で用いた錠剤と比較して[redacted]の錠剤では C_{max} の約 40%増加、AUC の約 15%増加及び C_{min}（投与後 12 時間の評価）の約 5%増加が確認された。したがって、チカグレロルの維持用量を DISPERSE 試験で投与した 100 mg 及び 200 mg から、[redacted]の錠剤ではそれぞれ 90 mg 及び 180 mg に引き下げることとした。 DISPERSE 試験ではチカグレロルを 100 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 2 回投与することによりクロピドグレルよりも明らかに高い IPA が認められ、投与間隔内での変動は小さかった。また、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 2 回投与では、400 mg 1 日 1 回投与よりも安定した血漿中濃度が得られた。ただし、投与 1 日目では、チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与によって 100 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 2 回投与よりも速やかに、より最大に近い血小板凝集阻害能が認められ、少なくとも 12 時間継続した。この結

表 243　試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
	果を踏まえ、本試験の検討対象である非 ST 上昇型急性冠症候群患者ではインターベンションの有無によらず、速やかに高い血小板凝集阻害を達成することが重要と考えられることから、本試験ではチカグレロル投与群の患者の半数に初回負荷量を投与することとした。DISPERSE 試験における 400 mg 1 日 1 回投与時と同様の最高血漿中濃度が期待できる[redacted]の錠剤の用量として、初回負荷量には 270 mg を選択した。 **対照薬：** 対照薬として選択したクロピドグレルは、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の発現を有意に減少させることが示されており（The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial〔CURE 試験〕）、現行のガイドラインで不安定狭心症及び非 ST 上昇型心筋梗塞の患者の維持に用いる標準療法の選択肢の 1 つとされている（米国心臓病学会／米国心臓協会（ACC／AHA）ガイドライン、不安定狭心症及び非 ST 上昇型心筋梗塞の患者の維持に関する 2002 年改訂）。過去のクロピドグレルの臨床試験報告（CURE 試験及び Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation〔CREDO 試験〕）を基に、クロピドグレルはチカグレロルの第Ⅲ相試験で対照群となる可能性が最も高いと考えられた。クロピドグレルの標準療法である初回負荷量 300 mg 投与後に 75 mg を 1 日 1 回投与し、無作為割付け後 48 時間以内に PCI を施行する場合には追加で負荷量 300 mg の投与を可とした。早期に PCI を施行する患者に対する合計 600 mg の負荷量投与は、本試験の検討対象患者集団を対象とした最近の公表データに基づき設定した。 **基礎療法（低用量アスピリン）：** 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、チカグレロル及びクロピドグレルのいずれもアスピリンの基礎療法と併用した。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 日用量範囲として 75～100 mg 1 日 1 回投与が過去の臨床試験報告で推奨されていることから、この用量範囲を本試験でも選択した。
投与期間	4～12 週間 本試験への患者の組入れ開始時から、12 週間投与への割付けを開始した。目標症例数の約 50%の患者を 12 週間投与に割り付け、1 回目の打ち切りとした。次に、8 週間投与への割付けを開始し、約 25%の患者を 8 週間投与に割り付け、2 回目の打ち切りとした。その後、4 週間投与への割付けを開始し、残り約 25%の患者を 4 週間投与に割り付けた。
治験スケジュール	図 62、表 244及び表 245を参照。 入院中の組入れ及び無作為割付け後、投与期間 4～12 週間とし、治験薬投与終了後 7 日目に追跡調査（電話調査）を設定した。
評価項目	主要評価項目 • 治験薬投与開始後 4 週間以内（投与 29 日目まで）に発現した独立中央判定委員会（ICAC）の判定による全出血事象（Minimal bleeding を除く） 副次的評価項目

表 243　試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
	• Week 8、Week 12 及び試験期間全体で評価した ICAC の判定による全出血事象（Minimal bleeding を除く） • ICAC の判定による各カテゴリの出血事象（致死的／生命を脅かす Major bleeding、その他の Major bleeding 又は Minor bleeding） • ICAC の判定による出血事象による治験薬投与中止 • PCI 又は CABG に関連した ICAC の判定による出血事象（Minimal bleeding を除く）、PCI 又は CABG に関連しない ICAC の判定による出血事象（Minimal bleeding を除く） • ICAC の判定による全出血事象を発現した患者が受けた輸血（輸血単位別輸血数） • Week 4、Week 8 及び Week 12 に評価した、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）の各パラメータ：最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、1 投与間隔内の最終時点での血小板凝集阻害率 IPA_{min}、最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$、投与後 0 時間から 12 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-12}$、投与後 0 時間から 24 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-24}$ • 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）の経時推移 • PK/PD サブグループのクロピドグレル未投与患者の投与 1 日目及び定常状態（Week 4、Week 8 及び Week 12）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の最高血漿中濃度 C_{max} 及び $C_{ss,max}$、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 $C_{ss,av}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max} 及び $t_{ss,max}$、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}及び $AUC_{ss,\tau}$；定常状態におけるチカグレロルの経口クリアランス CL_{ss}/F 試験前からクロピドグレル投与中の患者の投与 1 日目におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、C_{min}、t_{max} 及び AUC_{τ} すべての患者を対象とした母集団薬物動態解析モデルから推定される薬物動態パラメータの母集団平均、薬物動態パラメータに対する共変量、薬物動態パラメータの個体間変動及び残差変動 • PK/PD サブグループのクロピドグレル未投与患者のチカグレロル及び AR-C124910XX の濃度に対して ADP 誘発 IPA をプロットしたときの、ADP 誘発 IPA とチカグレロル及び AR-C124910XX 濃度との関係 • チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（血漿中濃度又は薬物動態パラメータ）に対して Major bleeding 及び Minor bleeding をプロットしたときの、出血事象と曝露量との関係 • 有害事象（治験担当医師の判定による出血事象を含む）、血液学的検査値、血液生化学検査値、身体所見、心電図、呼吸機能及びバイタルサイン • 来院 1 の治験薬初回投与前（投与 1 日目）から来院 1 の退院まで（投与 2～4 日目）及び Week 4（投与 29 日目）までの炎症マーカー（CRP、CD40L、MPO、IL-6）の個体内変動

表 243　試験方法の概略（試験 D5130C00002）

項目	内容
	三次的評価項目 • ICAC の判定による臨床エンドポイント（心筋梗塞〔無症候性心筋梗塞を含む〕、死亡、脳卒中又は重度の再発性虚血）の各エンドポイントの発現例数及び複合エンドポイント発現例数 • 虚血（ホルター心電図測定〔無作為割付け後 4～7 日目に実施〕で認められた 1.0 mm 以上の ST 下降又は上昇）の総持続期間 • 臨床エンドポイント（心筋梗塞、死亡、脳卒中又は重度の再発性虚血）による入院日数 • ICAC の判定による出血事象による入院日数 • 労働生産性測定及び労働／活動制限に関する質問票（Work Characteristics Questionnaires〔WCQ1 及び WCQ2〕及び Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire の General Health 〔WPAI-GH〕及び Work Limitations Questionnaire〔WLQ〕）
解析方法	安全性データ（ICAC の判定による出血事象を含む）の主解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は、有害事象（出血及び呼吸困難）とチカグレロルの曝露量との関係を検討する探索的な解析にも用いた。ADP 誘発 IPA、臨床エンドポイント、ホルター心電図測定、炎症マーカー及び HCRU データの主解析には最大解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団と治験実施計画書適合（PP）解析対象集団で同様の結果が得られた場合、ICAC の判定による出血事象の結果の解釈に頑健性ありと判断した。 治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した ICAC の判定による全出血事象（主要評価項目）を 1 件以上発現した患者の割合（%）の投与群間差の検討には、実施国の効果で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 解析を用いた。主解析では、初回負荷量及び他の試験デザインは考慮せず、ICAC の判定による全出血事象の各投与群の発現率を検討した。ICAC の判定による全出血事象の発現率の投与群間差及びその両側 95%信頼区間を推定した（多重性の調整は行わなかった）。
治験実施施設	ベルギー、ブルガリア、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ノルウェー、ポーランド、スロバキア、南アフリカ、スペイン、英国及び米国の 14 カ国、153 施設（ただし、患者登録は 132 施設）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

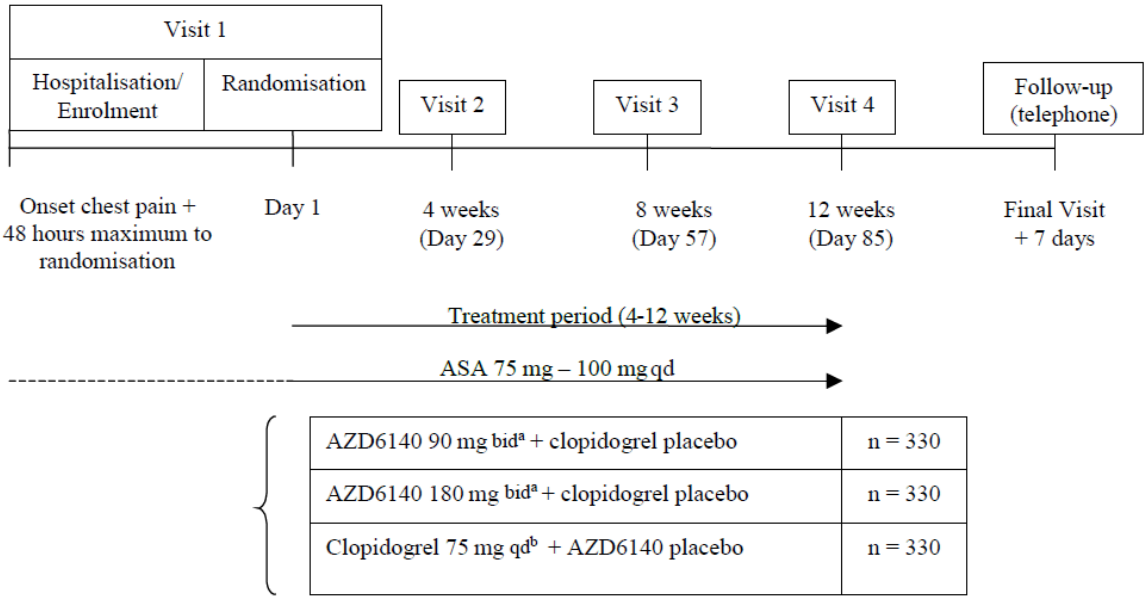


図 62　　治験のフローチャート（試験 D5130C00002）

ASA：アスピリン、AZD6140：チカグレロル、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与

a　チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及び 180 mg 1 日 2 回投与群のそれぞれ半数の患者（約 165 例）に、初回負荷量としてチカグレロル 270 mg を投与した。

b　クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群のクロピドグレル未投与患者全例に初回負荷量としてクロピドグレル 300 mg を投与した。試験前からクロピドグレル投与中の患者（既に維持用量のクロピドグレルを投与されている患者又は無作為割付け前に各地域での通常の治療として初回負荷量のクロピドグレルを投与された患者）には、治験薬初回投与時に標準用量のクロピドグレル 75 mg を投与した。いずれに該当するかは、治験担当医師より報告された個々の患者の無作為割付け時の治療に基づいて決定された。

試験 D5130C00002 の治験総括報告書、図 1 から引用

表 244　治験スケジュール（試験 D5130C00002）

項目 （日）	来院 1（入院）			来院 2	来院 3	来院 4	追跡調査[j] (投与終了後 7 日目)	試験中止時 来院[k]
	登録	無作為割付け (1)	退院前	Week 4 (29)	Week 8 (57)	Week 12 (85)		
文書同意取得、選択・除外基準、病歴／手術歴、診察、人口統計学的特性	X							
12 誘導心電図	X[a]		X	X[l]	X[l]	X[l]		X
生化学的心筋マーカー	X[a]							
バイタルサイン（脈拍数及び血圧；仰臥位にて測定)	X							
血液生化学検査、血液学的検査[b]	X			X	X	X		X
呼吸機能検査 （呼吸数、ピークフロー、血中酸素飽和度、心電図、脳性ナトリウム利尿ペプチド〔BNP〕測定用採血）[c]	X							
無作為割付け[d]		X						
炎症／リスクマーカー[e]		X	X	X				
ホルター心電図[f]		連続 4～7 日間						
薬物動態評価用検体採取[g] （PK/PD サブグループを除く）		X	X	X	X	X		X
治験薬及びアスピリン交付		X	X	X	X	X[m]		
服薬状況確認／回収				X	X	X		X
併用薬	X	X	X	X	X	X		X
有害事象（問診による調査）		X	X	X	X	X	X	X
有害事象（患者の自発的報告）	随時継続							X
薬理遺伝学評価用検体採取[h]		X						
労働生産性測定及び医療資源の利用（HCRU）の評価[i]			X	X	X	X		

a　急性冠症候群の症状発現のために入院した際の心電図及び／又は血液生化学マーカーによって本試験の対象である非 ST 上昇型急性冠症候群であることが示されているか確認し、被験者としての適格性を確認した。再発性心筋梗塞又は PCI 若しくは CABG 施行時には、血液生化学マーカーを検査した。
b　登録時の検体は各実施医療機関の検査機関（検査室）で検査し、追加検体を中央検査機関で検査するために送付した。その他の検体はすべて中央検査機関でのみ検査した。
c　呼吸数、ピークフロー、血中酸素飽和度及び心電図は無作為割付け前（可能な限り直前）に実施した。来院 1 の BNP 測定用採血は、一連の炎症／リスクマーカー（本表脚注 e 参照）検査用採血の一部として実施した。呼吸機能検査は呼吸困難を初めて報告した患者又は既知の呼吸困難が悪化した患者では可能な限り速やかに再評価を実施することとした。左室機能検査及び胸部 X 線検査は治験実施計画書では必須項目ではなかったが、通常の診療の一部として実施された場合には eCRF に記録した。
d　患者は、非 ST 上昇型急性冠症候群発症（虚血性の胸部不快感の発現時と定義した）の 48 時間以内に無作為割付けされた。
e　検体は、来院 1（無作為割付け時の治験薬初回投与前）、退院前（投与 2～4 日目）及び来院 2 に採取した。リスクマーカー（BNP）検査用採血は来院 1 の無作為割付け時の治験薬初回投与前のみ実施し、その後の再検査は呼吸機能検査の一部として実施した（本表脚注 c 参照）。
f　ホルター心電図測定は、来院 1（無作為割付け時）から最短 4 日間、最長 7 日間継続した。
g　治験薬初回投与前及び初回投与後 72 時間以内（来院 1）に検体を採取した。その後は来院ごとに 1 検体ずつ採取した。直近の投与時刻に対する検体採取時刻の制限は設定しなかったが、直近の 2 回の投与時刻及び検体採取時刻を正確に記録することとした。PK/PD サブグループの患者のうち、試験前からクロピドグレル投与中の患者は、来院 1（表 245参照）の後は主試験に戻り、来院ごとに 1 検体ずつ採取した。
h　薬理遺伝学評価用検体を採取する前に、追加の文書同意を取得することとした。いかなる理由で来院 1（無作為割付け時）に検体が採取されなかった場合でも、同意取得後、各患者の最終来院までの来院時で検体採取を可とした。
i　生産性の評価では、急性冠症候群の症状発現の前に雇われて給与のために労働していた患者のみが質問票に回答した。HCRU の情報は、臨床エンドポイントと患者の HCRU に関して治験担当医師が収集したデータに基づいた。
j　最終来院又は試験中止時来院（患者ごとに該当するいずれかの来院）の後 7 日目に電話連絡した。
k　治験薬の投与を中止したすべての患者を対象として可能な限り速やかに実施した。
l　12 誘導心電図は、各患者の最終来院（来院 2、来院 3 又は来院 4 のうち、割り付けられた投与期間に応じて該当する 1 時点）で無症候性心筋梗塞を確認するために実施した。
m　チカグレロルを投与していた患者が二重盲検下でクロピドグレル投与に移行するため、治験担当医師の指示に従って、二重盲検下でクロピドグレルの負荷量を投与した（表 243　用法・用量の項参照）。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 4 から引用

表 245　薬物動態／薬力学的作用の関係を検討するサブグループのための追加スケジュール（試験 D5130C00002）

対象	来院 1（入院）[a]					来院 2[b]					来院 3[b]					来院 4[b]					最終来院
評価内容	無作為割付け					Week 4					Week 8					Week 12					Week 4[c]、8 又は 12
（日）	(1)					(29)					(57)					(85)					
投与後時間	Pre	2	4	8	12	Pre	2	4	8	12	Pre	2	4	8	12	Pre	2	4	8	12	24[d]
クロピドグレル未投与患者																					
薬物動態評価用検体採取	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬力学評価用検体採取（ADP 誘発血小板凝集検査）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬					X					X					X					X	X
有害事象（問診による調査）					X					X					X					X	X
有害事象（患者の自発的報告）	随時継続																				
試験前からクロピドグレル投与中の患者																					
薬物動態評価用検体採取	X	X	X	X	X	以降、詳細な薬物動態／薬力学評価用検体採取は不要であり、患者は主試験に戻った。															
薬力学評価用検体採取（ADP 誘発血小板凝集検査）	X	X	X	X	X																
併用薬					X																
有害事象（問診による調査）					X																
有害事象（患者の自発的報告）	随時継続																				

Pre：投与前
a　無作為割付け前の飲食に関する制限は設定しなかったが、可能な限り高脂肪食を避けることとした。
b　来院 2、来院 3 及び来院 4 の期間中並びに来院 2、来院 3 及び来院 4 の前 24 時間には、高脂肪食を避けることとした。
c　治験実施計画書 Amendment 1（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）にて、Week 4 を追加で設定した。
d　各患者の最終来院（来院 2、来院 3 又は来院 4 のうち、割り付けられた投与期間に応じて該当する 1 時点）でのみ投与後 24 時間の検体を採取した。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 5 及び表 6 から引用

2.7.6.2.21.2 試験成績

2.7.6.2.21.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 246に示した。

全体で 1018 例の患者が組み入れられ、このうち 990 例が無作為割付けされ、その 99%に当たる 984 例が少なくとも 1 回治験薬を投与された。治験薬投与例 984 例のうち、クロピドグレル未投与患者は 719 例（73%）、試験前からクロピドグレル投与中の患者は 265 例（27%）であった。割り付けられた治験薬投与期間別の内訳は、4 週間が 250 例（25%）、8 週間が 243 例（25%）及び 12 週間が 491 例（50%）であった。

治験薬投与例 984 例中 794 例（81%）が割り付けられた投与期間 4、8 又は 12 週間の試験に規定されたすべての来院を完了した。試験を早期に中止した患者は 190 例（19%）で、主な中止理由は試験継続の拒否（984 例中 73 例〔7%〕）及び有害事象（65 例〔7%〕）であった。投与群間に中止例数の偏りはみられなかった。また、投与群間で中止時期の違いもみられなかった。

表 246 患者の内訳（試験 D5130C00002）

内訳	例数（%）			
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回	チカグレロル 180 mg 1 日 2 回	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回	合計
組入れ例	-	-	-	1018
無作為割付け例	334 (100)	329 (100)	327 (100)	990 (100)
治験薬投与例	334 (100)	323 (98)	327 (100)	984 (99)
試験完了例	268 (80)	258 (78)	268 (82)	794 (80)
試験中止例（治験薬未投与例を含む）	66 (20)	71 (22)	59 (18)	196 (20)
治験薬投与例	334	323	327	984
試験完了例	268 (80)	258 (78)	268 (82)	794 (80)
試験中止例	66 (20)	65 (20)	59 (18)	190 (19)
適格基準に合致せず	5 (1)	7 (2)	3 (1)	15 (2)
有害事象	21 (6)	22 (7)	22 (7)	65 (7)
試験特有の中止基準に合致	8 (2)	1 (0)	5 (2)	14 (1)
試験継続の拒否	24 (7)	26 (8)	23 (7)	73 (7)
追跡不能	1 (0)	3 (1)	1 (0)	5 (1)
その他	7 (2)	6 (2)	5 (2)	18 (2)

試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 11.1.1.1 及び表 11.1.3.1 から引用

解析対象集団の内訳を表 247に示した。

最大解析対象集団には無作為割付けされた 990 例全例が採用され、このうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 984 例が安全性解析対象集団に採用された。984 例の大半（914 例〔93%〕）は、治験薬の初回投与から最終投与までの期間に対する服薬率が 90%以上であった。治験薬の初回投与から最終投与までの期間に対する服薬率の中央値は、治験薬の錠剤及び[redacted]のいずれについても 100%であり、投与群間で違いはみられなかった。また、大半の患者が、割り付けられ

た治験薬投与期間に対して規定どおり治験薬を服薬した（割り付けられた治験薬投与期間別に、4 週間 81%〔250 例中 203 例〕、8 週間 80%〔243 例中 195 例〕及び 12 週間 68%〔491 例中 332 例〕）。割り付けられた治験薬投与期間に対して規定どおりに治験薬を服薬した患者の割合には、投与群間で違いはみられなかった。

PP 解析対象集団には 843 例が採用された。PP 解析対象集団から除外された患者の割合は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（10%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（15%）よりもチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群（19%）で大きかったが、解析結果に影響しない程度と考えられた。最も多かった治験実施計画書からの逸脱は併用薬違反であり、最大解析対象集団 990 例中 73 例（7%）で認められた。

表 247　解析対象集団の内訳（試験 D5130C00002）

解析対象集団	例数					
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回		チカグレロル 180 mg 1 日 2 回		クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回	合計
	(＋Load)	(－Load)	(＋Load)	(－Load)		
全登録患者	-		-		-	1018
最大解析対象集団	334		329		327	990
	(166)	(168)	(166)	(163)		
安全性解析対象集団	334		323		327	984
	(166)	(168)	(164)	(159)		
PP 解析対象集団	300		266		277	843
	(145)	(155)	(136)	(130)		
PK/PD サブグループにおける最大解析対象集団	36		28		27	91
	(18)	(18)	(14)	(14)		
クロピドグレル未投与患者	18		13		15	46
	(9)	(9)	(6)	(7)		
試験前からクロピドグレル投与中の患者	18		15		12	45
	(9)	(9)	(8)	(7)		
PK/PD サブグループにおける安全性解析対象集団	36		27		27	90
クロピドグレル未投与患者	18		13		15	46
試験前からクロピドグレル投与中の患者	18		14		12	44

PP：治験実施計画書適合、＋Load：初回負荷量の投与あり、－Load：初回負荷量の投与なし
PK/PD サブグループ：薬物動態／薬力学的作用の関係を検討するサブグループ（頻回の追加採血を実施）
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 11.1.2.1、表 11.1.2.2、表 11.1.6.1 及び表 11.1.6.2 から引用

2.7.6.2.21.2.2　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人口統計学的及び他の基準値の特性を表 248に示した。

984 例の内訳は、男性 632 例（64%）及び女性 352（36%）と男性患者の割合が高かった。人種別では白人の割合が 94%と最も高かった。平均年齢は 63 歳（範囲：30～93 歳）、平均体重は 82 kg（範囲：40～150 kg）、平均 BMI は 29 kg/m^2（範囲：16～61 kg/m^2）であった。多くの患者で急性冠症候群による症状として認められたものは、非 Q 波心筋梗塞（581 例〔59%〕）及び不

安定狭心症（374 例〔38%〕）であり、症状発現から治験薬初回投与までの平均時間は 27.6 時間であった。心血管系及び脳血管系の病歴及び血行再建術歴について投与群間で違いはみられなかった。脳血管系疾患の現症ありの患者はおらず、大半の患者には一過性脳虚血発作又は脳卒中（出血性、虚血性及びその他）の既往歴はなかった。その他の人口統計学的特性、急性冠症候群による症状、併用薬及び血管造影による診断結果についても、各投与群は概ね類似していた。全般的な人口統計学的及び他の基準値の特性は、検討の対象とした非 ST 上昇型急性冠症候群患者を代表するものであった。

表 248　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

特性		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 334 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1 日 2 回 323 例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 327 例	合計 984 例
年齢 (歳)	例数	334	323	327	984
	平均値 (標準偏差)	64 (12.1)	63 (11.4)	62 (11.0)	63 (11.5)
	中央値 (範囲)	64 (31, 91)	63 (30, 92)	62 (30, 93)	63 (30, 93)
性別	合計	334	323	327	984
例数 (%)	男性	204 (61)	211 (65)	217 (66)	632 (64)
	女性	130 (39)	112 (35)	110 (34)	352 (36)
人種	合計	334	323	327	984
例数 (%)	白人	316 (95)	305 (94)	308 (94)	929 (94)
	黒人	7 (2)	8 (2)	5 (2)	20 (2)
	東洋人	0	0	0	0
	その他	11 (3)	10 (3)	14 (4)	35 (4)
民族	合計	334	323	327	984
例数 (%)	ヒスパニック系	5 (1)	4 (1)	3 (1)	12 (1)
	アメリカ先住民	0	0	1 (0)	1 (0)
	ハワイ先住民／環太平洋	0	1 (0)	0	1 (0)
	アフリカ系	18 (5)	19 (6)	20 (6)	57 (6)
	ｱﾌﾘｶ系ｱﾒﾘｶ人	7 (2)	6 (2)	5 (2)	18 (2)
	アジア系	2 (1)	0	0	2 (0)
	Not applicable	293 (88)	287 (89)	291 (89)	871 (89)
	その他	5 (1)	5 (2)	7 (2)	17 (2)
	不明	4 (1)	1 (0)	0	5 (1)
体重 (kg)	例数	334	323	327	984
	平均値 (標準偏差)	81 (17.0)	81 (16.4)	83 (16.5)	82 (16.7)
	中央値 (範囲)	80 (40, 150)	80 (44, 145)	82 (41, 134)	80 (40, 150)
BMI (kg/m^2)	例数	333	319	323	975
	平均値 (標準偏差)	28 (5.4)	29 (5.1)	29 (5.0)	29 (5.1)
	中央値 (範囲)	28 (17, 61)	28 (17, 51)	29 (16, 49)	28 (16, 61)

表 248　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

特性		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1日2回 334例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1日2回 323例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 327例	合計 984例
喫煙歴	合計	334	323	327	984
例数 (%)	非喫煙者	154 (46)	139 (43)	128 (39)	421 (43)
	元喫煙者	91 (27)	93 (29)	91 (28)	275 (28)
	機会喫煙者	10 (3)	4 (1)	7 (2)	21 (2)
	常習喫煙者	79 (24)	87 (27)	101 (31)	267 (27)
飲酒歴	合計	334	323	327	984
例数 (%)	飲酒しない	205 (61)	218 (67)	209 (64)	632 (64)
	飲酒する	129 (39)	104 (32)	118 (36)	351 (36)
	不明	0	1 (0)	0	1 (0)
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	142 (43)	131 (41)	124 (38)	397 (40)
	既往あり	35 (10)	39 (12)	48 (15)	122 (12)
	現症あり	157 (47)	153 (47)	155 (47)	465 (47)
	心筋梗塞				
	なし	253 (76)	245 (76)	236 (72)	734 (75)
	既往あり	81 (24)	78 (24)	91 (28)	250 (25)
	経皮的冠動脈インターベンション（PCI）				
	なし	291 (87)	272 (84)	271 (83)	834 (85)
	既往あり	43 (13)	51 (16)	56 (17)	150 (15)
	冠動脈バイパス術（CABG）				
	なし	306 (96)	297 (92)	291 (89)	894 (91)
	既往あり	28 (8)	26 (8)	36 (11)	90 (9)
	高血圧				
	なし	99 (30)	102 (32)	103 (31)	304 (31)
	既往あり	7 (2)	6 (2)	3 (1)	16 (2)
	現症あり	228 (68)	215 (67)	221 (68)	664 (67)
	うっ血性心不全				
	なし	307 (92)	290 (90)	301 (92)	898 (91)
	現症あり	27 (8)	33 (10)	26 (8)	86 (9)
	末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）				
	なし	307 (92)	289 (89)	304 (93)	900 (91)
	既往あり	7 (2)	6 (2)	3 (1)	16 (2)
	現症あり	20 (6)	28 (9)	20 (6)	68 (7)
	脂質異常症				
	なし	129 (39)	115 (36)	110 (34)	354 (36)
	既往あり	9 (3)	6 (2)	8 (2)	23 (2)
	現症あり	196 (59)	202 (63)	209 (64)	607 (62)

表 248　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

特性		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1日2回 334例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1日2回 323例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 327例	合計 984例
糖尿病					
	なし	251 (75)	246 (76)	246 (75)	743 (76)
	現症あり	83 (25)	77 (24)	81 (25)	241 (24)
一過性脳虚血発作（TIA）					
	なし	324 (97)	310 (96)	319 (98)	953 (97)
	既往あり	10 (3)	13 (4)	8 (2)	31 (3)
出血性卒中					
	なし	334 (100)	323 (100)	326 (100)	983 (100)
	不明	0	0	1 (0)	1 (0)
虚血性脳卒中					
	なし	325 (97)	313 (97)	309 (94)	947 (96)
	既往あり	9 (3)	10 (3)	17 (5)	36 (4)
	不明	0	0	1 (0)	1 (0)
未分類の脳卒中					
	なし	330 (99)	322 (100)	326 (100)	978 (99)
	既往あり	4 (1)	1 (0)	1 (0)	6 (1)

試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 24、表 29、表 30 及び表 11.1.11.1 から引用

2.7.6.2.21.2.3　薬力学の結果

2.7.6.2.21.2.3.1　ADP 誘発血小板凝集

血小板凝集検査は、PK/PD サブグループに組み入れられた 91 例中 90 例で実施された。このうち 46 例（51%）はクロピドグレル未投与患者であり、投与 1 日目と Week 4、Week 8 又は Week 12（各患者が割り付けられた投与期間に従う）に PK/PD サブグループで実施する評価を受けた。残り 44 例（49%）は試験前からクロピドグレル投与中の患者であり、投与 1 日目のみ PK/PD サブグループで実施する評価を受けた。

Week 4（定常状態）において、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも高い ADP 誘発血小板凝集阻害能を示した。すなわち、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群の平均 IPA_{max}（最終凝集率を測定、以下同様）、投与後 12 時間の平均 IPA（平均 IPA_{12}）及び平均 $AUEC_{0\text{-}12}$ はいずれもクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも高値であった（チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の平均 IPA_{max}：それぞれ 97%及び 73%、平均 IPA12：それぞれ 90%及び 55%、平均 $AUEC_{0\text{-}12}$：それぞれ 1150%·h 及び 688%·h）。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群の ADP 誘発血小板凝集阻害能は、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の中間であった（平均 IPA_{max}：88%、平均 IPA_{12}：77%、平均 $AUEC_{0\text{-}12}$：928%·h）。Week 4 の投与後 24 時間の評価時点並びに

Week 8 及び Week 12 では解析対象例数が各投与群 2～9 例と少ないため解釈は困難であるものの、Week 4 の投与後 12 時間までの結果と同様の結果が得られた。

投与 1 日目では、チカグレロル 90、180 及び 270 mg 投与での平均 IPA_{max}（それぞれ 81%、86%及び 89%）、平均 IPA_{12}（それぞれ 63%、70%及び 79%）及び平均 $AUEC_{0-12}$（それぞれ 708%·h、787%·h 及び 922%·h）は、クロピドグレル 300 mg 投与（平均 IPA_{max}：44%、平均 IPA_{12}：28%、平均 $AUEC_{0-12}$：267%·h）よりも高値であった。

投与 1 日目の ADP 誘発血小板凝集率は、試験前からクロピドグレル投与中の患者及びクロピドグレル未投与患者のいずれの場合も、すべてのチカグレロル投与群で、クロピドグレル 300 mg 投与された患者群よりも低値であった（試験前からクロピドグレル投与中の患者でチカグレロル 90 mg を投与された患者群では 12 時間にわたり 10～12%を推移；クロピドグレル 300 mg を投与された患者群では 27～36%を推移）。更に、同一用量のチカグレロルを投与したときの ADP 誘発血小板凝集率は、クロピドグレル未投与患者よりも試験前からクロピドグレル投与中の患者で低値であった（試験前からクロピドグレル投与中の患者でチカグレロル 90 mg を投与された患者群の ADP 誘発血小板凝集率が 12 時間にわたり 10～12%を推移したのに対し、クロピドグレル未投与患者でチカグレロル 270 mg を投与された患者群の ADP 誘発血小板凝集率は同程度〔9～12%〕を推移）。以上より、試験前からクロピドグレル投与中の患者ではチカグレロル投与によって追加的な抗血小板効果が得られることが示唆された。

2.7.6.2.21.2.3.2 炎症マーカー

最大解析対象集団を対象として炎症マーカーを評価した。炎症マーカーに関して、投与群間に明らかな違いはみられなかった。CD40L 及び MPO 値は、試験期間を通してほとんど変化しなかった。CRP 値は、すべての投与群で来院 1 の治験薬初回投与前から来院 1 の退院までの間に上昇したが、Week 4 までに来院 1 の治験薬初回投与前の値を下回る程度まで低下した（例として、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群では、治験薬初回投与前 18.81 mg/L、退院時 31.17 mg/L、Week 4 では 9.48 mg/L であった）。IL-6 値は、来院 1 から Week 4 まで低下した（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の来院 1 ではそれぞれ 11.7 、12.1 及び 9.4 ng/L、Week 4 ではそれぞれ 4.0、4.1 及び 3.8 ng/L）。

2.7.6.2.21.2.4 有効性の結果

2.7.6.2.21.2.4.1 ICAC の判定による臨床エンドポイント

最大解析対象集団を対象として、ICAC の判定による臨床エンドポイント（心筋梗塞、死亡、脳卒中及び重度の再発性虚血）を評価した。臨床エンドポイントの大半が、試験開始後 4 週間以内に報告された。全体として投与群間で明らかな違いはみられなかったものの、チカグレロル投与群における心筋梗塞イベントの減少を示唆する傾向がみられた（クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 14 例〔4.3%〕、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 9 例〔2.7%〕、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 7 例〔2.1%〕）。同様の傾向は Week 4 でもみられた。

2.7.6.2.21.2.4.2 ホルター心電図測定

最大解析対象集団を対象として、ホルター心電図測定の結果を評価した。実際には、ホルター心電図は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 312 例（93%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投

与群 295 例（90%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 307 例（94%）で測定された。解析（データの要約）に用いられたのは、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 312 例（93%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 290 例（88%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 305 例（93%）のデータであった。ホルター心電図測定の結果、虚血を示す 1.0 mm 以上の ST 下降又は上昇は全体で 24%の患者に認められた。投与群間で明らかな違いはみられなかった。虚血を示す変化がみられた患者のうち、その総持続期間の平均値は投与群間で同様であった（114～122 min）。

2.7.6.2.21.2.5 医療経済評価の結果

最大解析対象集団を対象として、HCRU 及び労働生産性を評価し、投与群間で比較した。

臨床エンドポイント（心筋梗塞、死亡、脳卒中及び重度の再発性虚血）による入院の総期間には、投与群間で重要な違いはみられなかった。

ICAC の判定による全出血事象による入院の総期間の平均値は、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 回投与群よりもチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群で長かったものの、結論付けるには検討対象となった例数が少なかった。

12 週間の投与期間（実際の治験薬投与期間によらず）の後、各投与群の大半の患者（65～78%）が各自の主要な仕事に復帰し、1 週間当たり平均 37～40 時間働いていた。予定する定年は平均 61～63 歳で、急性冠症候群の症状が発現した時点と類似していた。これらの結果には、投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.7.6.2.21.2.6 薬物動態の結果

2.7.6.2.21.2.6.1 薬物動態パラメータ

PK/PD サブグループの安全性解析対象集団のクロピドグレル未投与患者に対して、チカグレロルの初回負荷量 270 mg を投与後又は投与せずに 90 mg 又は 180 mg を 1 日 2 回投与したときの投与 1 日目及び定常状態でのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを求めた。また、試験前からクロピドグレル投与中の患者での投与 1 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを求めた。

Week 4（定常状態）では、チカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均は用量比を上回る増加を示した（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与及び 180 mg 1 日 2 回投与に対して、それぞれ 4146 ng·h/mL 及び 12333 ng·h/mL）。チカグレロルの $C_{ss,max}$ の幾何平均はほぼ用量に比例して増加した（それぞれ 685 ng/mL 及び 1339 ng/mL）。

投与 1 日目では、3 用量（90、180 及び 270 mg）投与時のチカグレロルの C_{max} の幾何平均には、クロピドグレル未投与患者（それぞれ 455、812 及び 1939 ng/mL）と試験前からクロピドグレル投与中の患者（それぞれ 614、1064 及び 1686 ng/mL）とで用量間で一定の傾向はみられなかった。一方、AR-C124910XX の C_{max} の幾何平均には、クロピドグレル未投与患者（それぞれ 138、250 及び 412 ng/mL）と試験前からクロピドグレル投与中の患者（それぞれ 124、235 及び 347 ng/mL）とで類似していた。

Week 4（定常状態）におけるチカグレロルに対する AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与と 180 mg 1 日 2 回投与とで同様であった（チカ

グレロル 90 mg 1 日 2 回投与及び 180 mg 1 日 2 回投与に対して、$C_{ss,max}$ の幾何平均の比：それぞれ 0.31 及び 0.29、$AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比：それぞれ 0.40 及び 0.33）。

2.7.6.2.21.2.6.2 母集団薬物動態解析モデル

PK/PD サブグループにおいて頻回に採取した血漿中濃度データを基にチカグレロルの薬物動態モデルを構築した後、主試験において疎らに採取した血漿中濃度データ及び人口統計学的データを加え、共変量を検討した。

チカグレロルの経口クリアランス（CL/F）の母集団平均は、ジヒドロピリジンを投与されていない体重 80 kg の患者では 14.7 L/h と推定された。極端に重い（軽い）体重を有する患者又はジヒドロピリジンが投与された患者における CL/F の変化は最大でも 14%であると予測された。チカグレロルの中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_2/F）の母集団平均は、うっ血性心不全の既往歴のない体重 80 kg の患者では 115 L と推定された。極端に重い（軽い）体重を有する患者又はうっ血性心不全の既往歴のある患者における V_2/F の変化は最大でも 32%であると予測された。チカグレロルの相対バイオアベイラビリティ（F_1）は用量増加に伴ってやや上昇した。チカグレロル 90 mg 及び 270 mg 投与時の F_1 は、180 mg 投与と比較してそれぞれ 88%及び 112%と推定された。チカグレロルの相対バイオアベイラビリティには年齢も影響し、40 歳及び 85 歳の患者の F_1 は、65 歳の患者と比較してそれぞれ 74%及び 118%と推定された。薬物動態パラメータの個体間変動は大きい（変動係数が 50%を超える）と推定された。

2.7.6.2.21.2.7 薬物動態／薬力学的作用の関係

PK/PD サブグループの患者のうち、62 例が薬物動態／薬力学的作用の関係を検討する解析対象に採用された。62 例の内訳は男性 36 例及び女性 26 例で、年齢及び体重の中央値はそれぞれ 63 歳（範囲：33～86 歳）及び 84 kg（範囲：54～146 kg）であり、62 例中 61 例が白人であった。

ADP 誘発 IPA とチカグレロルの曝露量との関係は、シグモイド E_{max} モデルで表された。チカグレロルの 50%有効濃度（EC_{50}）の母集団平均は、クロピドグレル未投与患者では 33.1 ng/mL、試験前からクロピドグレル投与中の患者では 9.1 ng/mL と推定された。年齢並びに硝酸塩及びスルホンアミド系薬剤の併用により、EC_{50} は数倍変化すると予測された。ただし、EC_{50} の推定精度及び EC_{50} に影響を及ぼす共変量の推定精度は低く、外挿する場合には注意が必要と考えられる。

出血事象の特性（出血事象全体及び出血事象のカテゴリにより層別したときの発現例の割合、発現頻度及び重症度）とチカグレロル又は AR-C124910XX の曝露量（$AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$）との間に意味のある関連性は認められなかった。

2.7.6.2.21.2.8 安全性の結果

2.7.6.2.21.2.8.1 ICAC の判定による出血事象

治験担当医師の判定による出血事象（2.7.6.2.21.2.8.2.3項参照）とは別に、ICAC の判定による出血事象（致死的／生命を脅かす Major bleeding、その他の Major bleeding 又は Minor bleeding）を評価した。ICAC の判定による全出血事象とは、ICAC の判定による致死的／生命を脅かす Major bleeding、その他の Major bleeding 及び Minor bleeding と定義し、Minimal bleeding は除外した。

ICAC の判定を受けるために治験担当医師から ICAC に報告された出血件数は 123 件であった。ICAC では、123 件中 108 件を全出血事象、11 件を Minimal bleeding、4 件を出血事象に該当しないと判定した。更に、全出血事象と判定された 108 件から治験薬初回投与前に発現した 2 件を除外し、106 件（97 例に発現）を ICAC の判定による出血事象の解析対象とした。

Week 4 で評価した ICAC の判定による全出血事象発現率の投与群間差及びその 95%信頼区間を表 249に示した。安全性解析対象集団を対象とした、治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した ICAC の判定による全出血事象（主要評価項目）の発現率は、すべての投与群で同様であった（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 9.6%〔32/334 例〕、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 7.7%〔25/323 例〕及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 8.0%〔26/327 例〕）。ただし、それらの投与群間差の 95%信頼区間から、チカグレロル投与群の全出血事象の発現率がクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも 5.8%まで上回る可能性が示唆された点に留意すべきと考えられた。以上の結果は、副次的評価項目の解析結果により支持された。

表 249　Week 4 で評価した ICAC の判定による全出血事象発現率の投与群間差及びその 95%信頼区間（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

投与群間比較 [a]	投与群間差（%）	標準誤差	95%信頼区間
チカグレロル 90 mg bid － クロピドグレル 75 mg qd	1.6	2.1	(-2.5～5.8)
チカグレロル 180 mg bid － クロピドグレル 75 mg qd	-0.2	2.0	(-4.2～3.7)
チカグレロル 90 mg bid － チカグレロル 180 mg qd	1.8	2.1	(-2.4～6.0)

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
a　実施国の効果で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 解析を用いた。
治験薬投与開始後 4 週間以内に発現したすべての出血事象（致死的／生命を脅かす Major bleeding、その他の Major bleeding 又は Minor bleeding）を含めた。
ICAC で全出血事象と判定された出血を複数発現した患者も 1 例として集計した。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 59 から引用

ICAC の判定による全出血事象の累積発現率（試験期間全体）の Kaplan-Meier プロットを図 63 に示した。

ICAC の判定による全出血事象の大半は、いずれの投与群でも治験薬投与開始後 14 日以内に報告された。ICAC の判定による全出血事象の累積発現率は、治験薬投与開始後 6 週間にわたってチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群では他の 2 投与群よりも高かったが、この違いはその後の試験期間では維持されなかった。

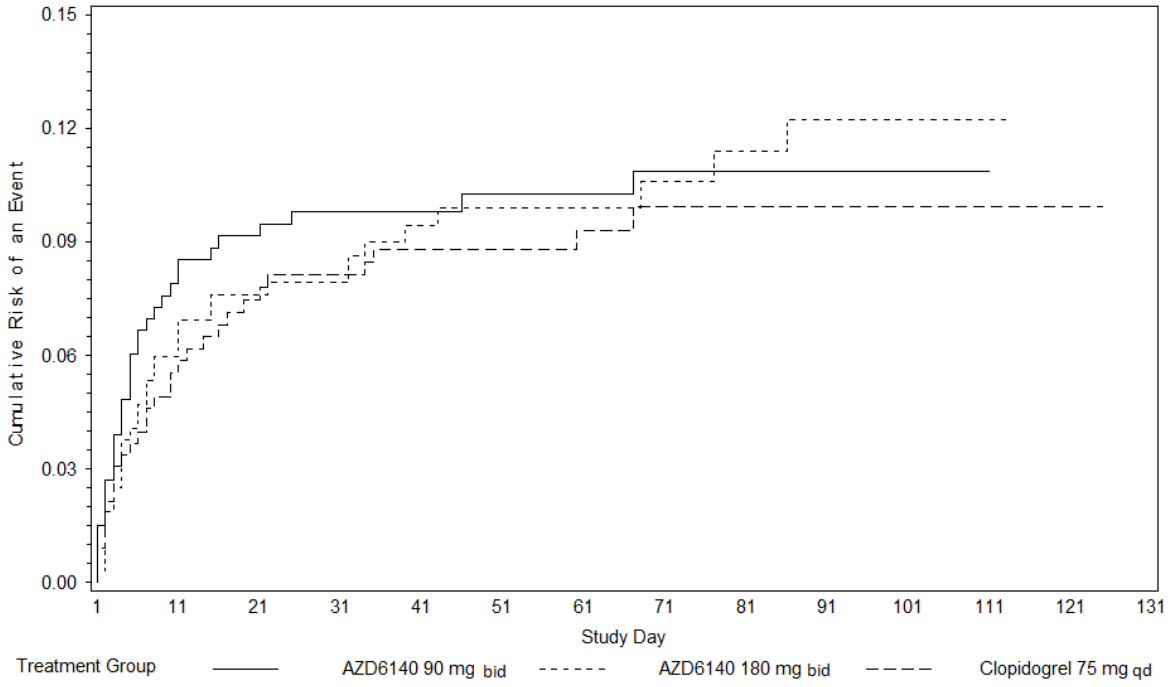


図 63　　ICAC の判定による全出血事象の累積発現率（試験期間全体）の Kaplan-Meier プロット（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、図 21 から引用

Week 4 及び試験期間全体で評価した ICAC の判定による出血事象のカテゴリ別の発現率を表250に示した。Week 4 で評価した ICAC の判定による致死的／生命を脅かす Major bleeding 及びその他の Major bleeding の発現率はすべての投与群で同様であった。一方、Week 4 で評価した ICAC の判定による Minor bleeding の発現率には、チカグレロルの用量依存的に上昇する傾向が認められた（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 2.7%〔9/334 例〕、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 3.7%〔12/323 例〕及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 1.2%〔4/327 例〕）。同様の傾向は試験期間全体で評価した場合でも認められた。Minor bleeding の発現率が上昇した原因として、チカグレロルの 2 つの投与群で鼻出血の報告が多かったことが考えられた。

表 250 Week 4 及び試験期間全体で評価した ICAC の判定による出血事象のカテゴリ別の発現率（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

評価時点 出血事象のカテゴリ	例数（%） チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 334 例	 チカグレロル 180 mg 1 日 2 回 323 例	 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 327 例
Week 4			
全出血事象	32 (9.6)	25 (7.7)	26 (8.0)
Major bleeding 合計	23 (6.9)	16 (5.0)	22 (6.7)
－致死的／生命を脅かす Major bleeding	11 (3.3)	10 (3.1)	14 (4.3)
－その他の Major bleeding	12 (3.6)	6 (1.9)	8 (2.4)
Minor bleeding	9 (2.7)	12 (3.7)	4 (1.2)
試験期間全体			
全出血事象	34 (10.2)	33 (10.2)	30 (9.2)
Major bleeding 合計	26 (7.8)	20 (6.2)	26 (8.0)
－致死的／生命を脅かす Major bleeding	13 (3.9)	14 (4.3)	16 (4.9)
－その他の Major bleeding	13 (3.9)	6 (1.9)	10 (3.1)
Minor bleeding	9 (2.7)	16 (5.0)	4 (1.2)

Major bleeding 合計：致死的／生命を脅かす Major bleeding 及びその他の Major bleeding と定義した。
出血を複数発現した患者は、各カテゴリで 1 例として集計した。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 63 から引用

Week 4 で評価した ICAC の判定による全出血事象により治験薬投与中止に至った患者数は投与群間で同様であり、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 6 例（1.8%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 4 例（1.2%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 3 例（0.9%）であった。治験薬投与中止に至った事象の大半は、カテゴリ別集計では Major bleeding であり、発現時期別集計では治験薬投与開始後 14 日以内に発現した事象であった。試験期間全体で評価した結果は Week 4 で評価した結果と類似していた。

PCI 又は CABG に関連した出血事象として、術中・術後に発現したすべての出血を評価した。Week 4 で評価した PCI 又は CABG に関連した ICAC の判定による全出血事象は、投与群間で同様に発現しており、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 18 例（5.4%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 12 例（3.7%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 19 例（5.8%）であった。PCI 又は CABG に関連した事象の大半は、いずれの投与群でも致死的／生命を脅かす Major bleeding 又はその他の Major bleeding であった。基本語別集計で特定の事象が発現する傾向は認められなかった。一方、Week 4 で評価した PCI 又は CABG に関連しない ICAC の判定による全出血事象は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりもチカグレロルの 2 つの投与群で多く報告された（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 14 例〔4.2%〕、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 14 例〔4.3%〕及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 7 例〔2.1%〕）。試験期間全体で評価した結果は Week 4 で評価した結果と類似していた。

Week 4 で評価したとき、ICAC の判定による全出血事象を発現した患者が受けた輸血には、投与群間で違いはみられなかった。試験期間全体で評価した結果は Week 4 で評価した結果と類似していた。

2.7.6.2.21.2.8.2 有害事象

2.7.6.2.21.2.8.2.1 有害事象の要約

投与期間中に発現した有害事象の概略を表 251に示した。投与期間は、治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで、又は、追跡期間中に治療移行用の負荷量投与用の治験薬が投与されるまでのいずれか早い時点までと定義した。

投与期間中、安全性解析対象集団 984 例中 700 例（71%）に 2232 件の有害事象が報告された。有害事象発現例数は投与群間で同様であったが、発現件数はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりもチカグレロルの各投与群で多かった。この投与群間の違いを単一の理由からは説明できないものの、2 つのチカグレロル投与群で報告された事象はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも多岐にわたっており、2 件以上の有害事象発現例数はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりもチカグレロルの各投与群で多かった。

投与期間中に合計 10 例（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 6 例、チカグレロル 180 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 1 例）の患者が死亡した。10 例中 8 例は心血管死（心突然死 1 例を含む）であり、その他に多臓器不全 1 例、交通事故 1 例であった。また、追跡期間中には合計 7 例（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 1 例、チカグレロル 180 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 3 例）の患者が死亡した。死亡に至った有害事象には、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された事象はなかった。

投与期間中、死亡以外の重篤な有害事象は合計 146 例（15%）に発現した。投与群別の発現例数は、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群（54 例〔17%〕）とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（51 例〔16%〕）でほぼ等しく、これらよりもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（41 例〔12%〕）で少なかった。本試験の対象患者集団（非 ST 上昇型急性冠症候群患者）で予測されるとおり、器官別大分類別では心臓障害に分類される有害事象が最も多く、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 18 例（5%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 25 例（8%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 20 例（6%）に報告された。

有害事象により治験薬投与中止に至った患者は合計 63 例（6%）であった。投与群別の内訳は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 21 例（6%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 23 例（7%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 19 例（6%）であった。

投与期間中、その他の重要な有害事象は合計 35 例（4%）に発現した。投与群別の内訳は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 15 例（4%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 19 例（6%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 1 例（0%）に発現した。その他の重要な有害事象として多かったものは、貧血、腎不全及び痛風（通風性関節炎及び高尿酸血症を含む）であった。

投与期間中、出血事象（治験担当医師の判定による）のうち、致死的／生命を脅かす Major bleeding 及びその他の Major bleeding を発現した患者の割合は投与群間でほぼ同様であった。一方、Mimimal bleeding 発現例数は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 89 例（27%）及びチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 100 例（31%）で、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 70 例（21%）よりも多かった。Minor bleeding の発現例数にも同様の傾向がみられた（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 16 例〔5%〕、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 17 例〔5%〕及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 10 例〔3%〕）。

表 251 投与期間中に発現した有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）[a]			
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1日2回 334例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1日2回 323例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 327例	合計 984例
全有害事象	233 (70)	244 (76)	223 (68)	700 (71)
死亡	6 (2)	3 (1)	1 (0)	10 (1)
死亡以外の重篤な有害事象	41 (12)	54 (17)	51 (16)	146 (15)
治験薬投与中止に至った有害事象	21 (6)	23 (7)	19 (6)	63 (6)
その他の重要な有害事象[b]	15 (4)	19 (6)	1 (0)	35 (4)
Major bleeding‐致死的／生命を脅かすもの	4 (1)	3 (1)	3 (1)	10 (1)
Major bleeding‐その他	15 (4)	13 (4)	15 (5)	43 (4)
Minor bleeding	16 (5)	17 (5)	10 (3)	43 (4)
Minimal bleeding	89 (27)	100 (31)	70 (21)	259 (26)
	件数			
全有害事象	803	840	589	2232

a 同一カテゴリの複数事象を発現した患者は、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患者は、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。その他の重要な有害事象を発現した患者は、盲検下レビュー時に確定した。.

治験薬の初回投与以降、最終投与後48時間まで、又は、追跡期間中に治療移行用の負荷量投与用の治験薬が投与されるまでのいずれか早い時点までを「投与期間」と定義した。

試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.21.2.8.2.2 出血を除く有害事象

投与期間中に発現したすべての有害事象（出血を除く）の器官別大分類別発現例数（%）を表252に、投与期間中にいずれかの投与群で 2.5%以上に発現した有害事象（出血を除く）の基本語別発現例数（%）を表 253に示した。

出血を除く有害事象のうち、投与期間中にクロピドグレル 75 mg 1日1回投与群よりもチカグレロルの各投与群で多く発現した事象は、器官別大分類としては、胃腸障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、精神障害及び血管障害であった。その他の器官別大分類別発現例数には、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

クロピドグレル 75 mg 1日1回投与群よりもチカグレロルの各投与群で多く発現した事象は、基本語としては、胃腸障害では悪心及び嘔吐であり、呼吸器、胸郭および縦隔障害では呼吸困難及び労作性呼吸困難であり、精神障害では不眠症、血管障害では低血圧であった。また、胃腸障害では、下痢の発現例数は、チカグレロル 180 mg 1日2回投与群では24例（7%）で、チカグレロル 90 mg 1日2回投与群の 10 例（3%）及びクロピドグレル 75 mg 1日1回投与群の 11 例（3%）のほぼ倍であった。その他の基本語別の事象では、発熱がクロピドグレル 75 mg 1日1回投与群よりもチカグレロルの各投与群で多く発現した。

表 252　投与期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%）		
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 334 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1 日 2 回 323 例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 327 例
全身障害および投与局所様態	62 (19)	60 (19)	64 (20)
胃腸障害	60 (18)	72 (22)	46 (14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	56 (17)	66 (20)	34 (10)
神経系障害	54 (16)	40 (12)	44 (13)
心臓障害	52 (16)	65 (20)	55 (17)
精神障害	30 (9)	29 (9)	15 (5)
筋骨格系および結合組織障害	29 (9)	26 (8)	26 (8)
感染症および寄生虫症	27 (8)	36 (11)	31 (9)
血管障害	26 (8)	27 (8)	15 (5)
代謝および栄養障害	18 (5)	18 (6)	11 (3)
傷害、中毒および処置合併症	15 (4)	9 (3)	11 (3)
臨床検査	12 (4)	17 (5)	11 (3)
皮膚および皮下組織障害	10 (3)	18 (6)	10 (3)
腎および尿路障害	6 (2)	11 (3)	5 (2)
血液およびリンパ系障害	5 (1)	5 (2)	1 (0)
耳および迷路障害	5 (1)	3 (1)	3 (1)
眼障害	3 (1)	2 (1)	2 (1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1)	2 (1)	4 (1)
内分泌障害	1 (0)	1 (0)	0
免疫系障害	1 (0)	1 (0)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0)
外科および内科処置	0	0	2 (1)

事象名：MedDRA/J ver.11.1
治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで、又は、追跡期間中に治療移行用の負荷量投与用の治験薬が投与されるまでのいずれか早い時点までを「投与期間」と定義した。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 74 から引用

表 253　投与期間中にいずれかの投与群で 2.5%以上に発現した有害事象（出血を除く）の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 334 例	 ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1 日 2 回 323 例	 ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 327 例
胃腸障害			
便秘	9 (3)	9 (3)	5 (2)
下痢	10 (3)	24 (7)	11 (3)
消化不良	16 (5)	10 (3)	9 (3)
悪心	22 (7)	21 (7)	11 (3)
嘔吐	12 (4)	11 (3)	4 (1)
全身障害および投与局所様態			
胸痛	25 (7)	24 (7)	29 (9)
疲労	8 (2)	10 (3)	3 (1)
非心臓性胸痛	6 (2)	9 (3)	6 (2)
発熱	15 (4)	14 (4)	7 (2)
神経系障害			
浮動性めまい	14 (4)	11 (3)	10 (3)
頭痛	32 (10)	21 (7)	28 (9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	10 (3)	11 (3)	10 (3)
呼吸困難	26 (8)	38 (12)	15 (5)
労作性呼吸困難	8 (2)	11 (3)	2 (1)
精神障害			
不眠症	18 (5)	15 (5)	9 (3)
心臓障害			
狭心症	8 (2)	14 (4)	12 (4)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	10 (3)	7 (2)	14 (4)
血管障害			
低血圧	14 (4)	12 (4)	2 (1)
傷害、中毒および処置合併症			
処置後痛	9 (3)	6 (2)	4 (1)

事象名：MedDRA/J ver.11.1
治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで、又は、追跡期間中に治療移行用の負荷量投与用の治験薬が投与されるまでのいずれか早い時点までを「投与期間」と定義した。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 75 から引用

2.7.6.2.21.2.8.2.3 出血

治験担当医師の判定による出血事象について、投与期間中にいずれかの投与群で 1%以上に発現した出血の基本語別発現例数（%）を表 254に示した。

投与期間中にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりもチカグレロルの各投与群で多く発現した出血事象は、器官別大分類としては、傷害、中毒および処置合併症、及び、呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。チカグレロルの各投与群におけるこれらの器官別大分類の発現例数には、チカグレロルの用量との関連性はみられなかった。また、その他の器官別大分類別発現例数には、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

傷害、中毒および処置合併症では、挫傷の発現例数は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 14 例（4%）及びチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 15 例（5%）であり、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の 8 例（2%）のほぼ倍であった。また、処置後血腫の発現例数は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群及びチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群では各 17 例（5%）で、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の 6 例（2%）の倍以上であった。呼吸器、胸郭および縦隔障害では、鼻出血の発現例数は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 31 例（9%）及びチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 41 例（13%）であり、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の 22 例（7%）より多かった。

表 254 投与期間中にいずれかの投与群で 1%以上に発現した出血の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 334 例	 ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1 日 2 回 323 例	 ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 327 例
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	14 (4)	15 (5)	8 (2)
術中出血	4 (1)	1 (0)	1 (0)
処置後合併症	1 (0)	2 (1)	1 (0)
処置後血腫	17 (5)	17 (5)	6 (2)
処置後出血	10 (3)	15 (5)	12 (4)
皮下血腫	2 (1)	4 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻出血	31 (9)	41 (13)	22 (7)
喀血	2 (1)	2 (1)	2 (1)
全身障害および投与局所様態			
カテーテル留置部位出血	3 (1)	1 (0)	4 (1)
注射部位出血	4 (1)	4 (1)	4 (1)
穿刺部位出血	5 (1)	2 (1)	2 (1)
血管穿刺部位内出血	1 (0)	2 (1)	0
血管穿刺部位出血	6 (2)	2 (1)	2 (1)
血管障害			
血腫	17 (5)	13 (4)	9 (3)
出血	0	0	3 (1)

表 254　投与期間中にいずれかの投与群で 1%以上に発現した出血の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	例数（%） ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 334 例	 ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1 日 2 回 323 例	 ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 327 例
胃腸障害			
肛門出血	0	2 (1)	0
胃腸出血	1 (0)	3 (1)	1 (0)
歯肉出血	4 (1)	2 (1)	2 (1)
痔出血	1 (0)	1 (0)	2 (1)
メレナ	1 (0)	2 (1)	0
直腸出血	4 (1)	1 (0)	1 (0)
後腹膜出血	2 (1)	0	2 (1)
皮膚および皮下組織障害			
斑状出血	3 (1)	2 (1)	0
挫傷発生の増加傾向	1 (0)	2 (1)	3 (1)
皮膚出血	2 (1)	2 (1)	0
腎および尿路障害			
血尿	7 (2)	5 (2)	2 (1)
血液およびリンパ系障害			
貧血	3 (1)	3 (1)	1 (0)
臨床検査			
ヘモグロビン減少	1 (0)	1 (0)	4 (1)
眼障害			
結膜出血	1 (0)	0	2 (1)

事象名：MedDRA/J ver.11.1
治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで、又は、追跡期間中に治療移行用の負荷量投与用の治験薬が投与されるまでのいずれか早い時点までを「投与期間」と定義した。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 79 から引用

投与期間中に発現した出血の重症度及び治験薬との関連性別の要約を表 255に示した。

投与期間中の出血全体の発現例数における投与群間の差は、軽度の出血の発現例数に依存していることが確認された。治験薬との関連性の有無によらず、中等度及び重度の出血の発現例数は投与群間で同様であった。

表 255　投与期間中に発現した出血の重症度別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

	例数（%）		
	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 334 例	チカグレロル 180 mg 1 日 2 回 323 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 327 例
すべての出血（因果関係を問わない）			
軽度	85 (25)	95 (29)	66 (20)
中等度	21 (6)	20 (6)	18 (6)
重度	5 (1)	6 (2)	7 (2)
合計	111 (33)	121 (37)	91 (28)
治験薬との関連性ありと判断された出血[a]			
軽度	54 (16)	51 (16)	37 (11)
中等度	13 (4)	14 (4)	8 (2)
重度	3 (1)	4 (1)	2 (1)
合計	70 (21)	69 (21)	47 (14)

a　治験担当医師による判定
治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで、又は、追跡期間中に治療移行用の負荷量投与用の治験薬が投与されるまでのいずれか早い時点までを「投与期間」と定義した。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 80 から引用

2.7.6.2.21.2.8.3　死亡に至った有害事象

死亡例一覧を表 256に示した。

投与期間中に合計 10 例（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 6 例、チカグレロル 180 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 1 例）の患者が死亡した。また、追跡期間中には合計 7 例（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 1 例、チカグレロル 180 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 3 例）の患者が死亡した。出血に関連した死亡は、投与期間中に交通事故 1 例及び追跡期間中に心タンポナーデ 1 例であった。死亡に至った有害事象には、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された事象はなかった。

投与期間中に死亡した 10 例中 8 例は心血管死であり、このうち 3 例は不整脈（心突然死、心室細動、及び心室性頻脈、各 1 例；いずれもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群）であった。心血管死以外の死亡例は、多臓器不全 1 例及び交通事故 1 例であった。

追跡期間中に死亡した 7 例中 5 例は心血管死であり、このうち 1 例は出血に関連した死亡（心タンポナーデ）であった。心血管死以外の 2 例中 1 例は虚血性脳卒中により死亡し、1 例は血行動態が不安定な患者であったが多臓器不全発現後に死亡した。

表 256　死亡例一覧（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日：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	[redacted]	白人	女	7[redacted]	2[a]	洞停止	1	2	回復	中等度	非重篤	なし	NA[a]
90 mg bid						帯状疱疹	4	6	回復	軽度	非重篤	なし	NA[a]
						膀胱炎	6	6[b]	NA[b]	軽度	非重篤	なし	NA[a]
						心タンポナーデ	9	3	死亡	重度	重篤	なし	投与中止[a]
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	[redacted]	白人	女	7[redacted]	21	鼻漏	17	6	回復	軽度	非重篤	なし	継続
90 mg bid						鼻出血	21	1	回復	軽度	非重篤	なし	一時中断[c]
						心突然死	22	1	死亡	重度	重篤	なし	NA[c]
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	[redacted]	白人	女	8[redacted]	24	心房細動	23	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
90 mg bid						急性心不全	25	1	死亡	重度	重篤	なし	投与中止
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	[redacted]	白人	男	6[redacted]	7	心室性頻脈	8	1	死亡	重度	重篤	なし	投与中止
90 mg bid													
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	[redacted]	その他	女	6[redacted]	6	冠動脈疾患	3	5[d]	NA[d]	重度	重篤	なし	一時中断[e]
90 mg bid						心室細動	7	1	死亡	重度	重篤	なし	NA[e]
						低血圧	7	NA	未回復	重度	非重篤	なし	NA[e]

表 256 死亡例一覧（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日：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	[redacted]	白人	男	7[redacted]	4	悪心	2	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						嘔吐	2	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						不眠症	2	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						低カリウム血症	3	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						脳血管発作	3	NA	未回復	中等度	重篤	なし	投与中止
						落ち着きのなさ	3	NA	未回復	中等度	非重篤	なし	NA
						血尿	3	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	NA
						カテーテル留置部位疼痛	4	1	回復	軽度	非重篤	なし	NA
						乏尿	4	NA	未回復	中等度	非重篤	なし	NA
						心室性頻脈	5	1	回復	軽度	非重篤	なし	NA
						関節痛	6	1	NA[f]	軽度	非重篤	なし	NA
						多臓器不全	6	1	死亡	重度	重篤	なし	NA
						頻呼吸	6	1	NA[f]	中等度	非重篤	なし	NA
						失見当識	6	1	NA[f]	軽度	非重篤	なし	NA
						不整脈	6	1	NA[f]	中等度	非重篤	なし	NA
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg bid	[redacted]	白人	男	6[redacted]	45	発熱	1	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						血尿	1	45	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						呼吸困難	2	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						胸部不快感	2	44	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						動悸	10	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						斑状出血	15	26	回復	軽度	非重篤	あり	継続
						関節腫脹	15	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						咽喉頭疼痛	21	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						交通事故	46	1	死亡	重度	重篤	なし	投与中止

表 256　死亡例一覧（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日：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 180 mg bid	[redacted]	白人	男	6[redacted]	13	高血糖	1	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	一時中断[g]
						腎不全	1	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	NA[g]
						転倒・転落	4	1	回復	軽度	非重篤	なし	NA[g]
						気道感染	11	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	NA[g]
						うっ血性心不全	13	3	回復	軽度	非重篤	なし	NA[g]
						労作性呼吸困難	13	NA	未回復	中等度	非重篤	なし	NA[g]
						うっ血性心不全	15	19	死亡	重度	重篤	なし	NA[g]
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg bid	[redacted]	白人	女	7[redacted]	21	腎機能障害	3	7	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						錯乱状態	6	1	回復	軽度	重篤	なし	継続
						静脈炎	7	2	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						咳嗽	7	7	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						嘔吐	9	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						悪心	9	1	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						発熱	9	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続
						心不全	33	2	死亡	重度	重篤	なし	NA
						胸痛	33	1	回復	中等度	重篤	なし	NA
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg bid	[redacted]	白人	女	7[redacted]	93	心筋梗塞	100	1	死亡	重度	重篤	なし	NA
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg bid	[redacted]	白人	男	6[redacted]	39	呼吸困難	28	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	継続
						急性冠動脈症候群	37	3	死亡	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg bid	[redacted]	白人	女	9[redacted]	2	心原性ショック	2	1	死亡	重度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg bid	[redacted]	白人	女	6[redacted]	2	心不全	11	1	死亡	重度	重篤	なし	継続

表 256　死亡例一覧（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日：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
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	[redacted]	白人	男	6[redacted]	5	慢性閉塞性気道疾患増悪	0	8	回復	軽度	非重篤	なし	NA[h]
75 mg qd						胸水	2	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	NA[h]
						呼吸困難増悪	2	2	回復	中等度	非重篤	なし	NA[h]
						心不全	2	10	回復	軽度	非重篤	なし	NA[h]
						心臓内血栓	3	NA	未回復	中等度	非重篤	なし	NA[h]
						不眠症	5	2	回復	軽度	非重篤	なし	NA[h]
						敗血症	6	7	回復	中等度	重篤	なし	NA[h]
						嘔吐	7	1	回復	軽度	非重篤	なし	NA[h]
						激越	10	11	回復	軽度	非重篤	なし	NA[h]
						うつ病	10	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	NA[h]
						虚血性脳卒中	17	4	死亡	重度	重篤	なし	投与中止[h]
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	[redacted]	白人	男	8[redacted]	6	心筋梗塞	5	2	死亡	重度	重篤	なし	継続
75 mg qd													
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	[redacted]	白人	女	7[redacted]	26[i]	心不全	31	5	死亡	重度	重篤	なし	投与中止[i]
75 mg qd						処置後出血	34	2	NA[j]	中等度	非重篤	なし	NA[i]
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	[redacted]	白人	女	8[redacted]	10[k]	心筋虚血	10	1	回復	軽度	重篤	なし	一時中断[k]
75 mg qd						疼痛	15	1	回復	軽度	非重篤	なし	NA
						疼痛	17	2	回復	軽度	非重篤	なし	NA
						処置後出血	19	11	回復	中等度	非重篤	なし	NA
						死亡	30	1	死亡	重度	重篤	なし	投与中止[k]

事象名：MedDRA/J ver.11.1、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与、NA：該当せず
投与期間は、治験薬の投与開始日（投与 1 日目）から最終投与日までの日数を表示（最終投与日が投与 29 日目であれば「29」と表示）
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

a　CABG 施行のため、投与 2 日目から一時的に治験薬投与を中断した（治験総括報告書の付録 12.2.5.4）。その中断の間に発現した心タンポナーデにより死亡し、治験薬投与は再開されなかったため、治験薬最終投与日は投与 2 日目であった。治験総括報告書では、死亡に至った心タンポナーデに対する治験薬の処置を「投与中止（Permanently Stopped）」と表示する一方で、追跡期間中の死亡としている。

b　膀胱炎の転帰日は、心タンポナーデによる死亡日であるため、本表では転帰を「NA」と記載した。

c　鼻出血に対する治験薬の処置は「一時中断（Temporarily Stopped）」であったが、その中断の間に発現した心突然死により死亡し、治験薬投与は再開されなかったため、治験薬最終投与日は投与 21 日目であった。治験総括報告書では、死亡に至った心突然死に対する治験薬の処置を「None」と表示する一方で、投与期間中の死亡としている。

d　冠動脈疾患の転帰日は、心室細動による死亡日であるため、本表では転帰を「NA」と記載した。

e　冠動脈疾患に対する治験薬の処置は「一時中断（Temporarily Stopped）」であったが、その中断の間に心室細動及び低血圧が発現、心室細動により死亡し、治験薬投与は再開されなかったため、治験薬最終投与日は投与 6 日目であった。

f　関節痛、頻呼吸、失見当識及び不整脈の転帰日は、多臓器不全による死亡日であるため、本表では転帰を「NA」と記載した。

g　治験総括報告書では、高血糖以外の有害事象に対する治験薬の処置を「None」と表示し、死亡に至ったうっ血性心不全の発現日は投与 15 日目であるが、治験薬は治験薬最終投与日（投与 13 日目）までに 12 日分が投与されている。治験総括報告書では、投与期間中の死亡としている。

h　治験総括報告書では、死亡に至った虚血性脳卒中以外の有害事象に対する治験薬の処置を「None」、虚血性脳卒中に対する治験薬の処置を「投与中止（Permanently Stopped）」と表示しているが、虚血性脳卒中の発現日が投与 17 日目であるのに対し、治験薬は治験薬最終投与日（投与 5 日目）までに 4 日分が投与されている（治験総括報告書の治験薬投与中断に関する一覧表〔付録 12.2.5.4〕には当該患者の記載なし）。慢性閉塞性気道疾患増悪（投与 0 日目発現）の 1 件はベースライン期間の有害事象、胸水（投与 2 日目発現）から敗血症（投与 6 日目発現）までの 6 件は投与期間中の有害事象、嘔吐（投与 7 日目発現）から虚血性脳卒中（投与 17 日目発現）までの 4 件は追跡期間中の有害事象としている。

i　CABG 施行のため、投与 26 日目から一時的に治験薬投与を中断した（治験総括報告書の付録 12.2.5.4）。その中断の間に発現した心不全により死亡し、治験薬投与は再開されなかったため、治験薬最終投与日は投与 26 日目であった。治験総括報告書では、死亡に至った心不全に対する治験薬の処置を「投与中止（Permanently Stopped）」と表示する一方で、追跡期間中の死亡としている。同様に、処置後出血（治験薬の処置は「None」）も追跡期間中の有害事象としている。

j　処置後出血の転帰日は、心不全による死亡日であるため、本表では転帰を「NA」と記載した。

k　CABG 施行のため、投与 10 日目から一時的に治験薬投与を中断した（治験総括報告書の付録 12.2.5.4）。その中断の間に死亡し、治験薬投与は再開されなかったため、治験薬最終投与日は投与 10 日目であった。治験総括報告書では、死亡に至った有害事象（死亡）に対する治験薬の処置を「投与中止（Permanently Stopped）」と表示する一方で、追跡期間中の死亡としている。同様に、疼痛 2 件（投与 15 日目及び 17 日目発現）及び処置後出血（投与 19 日目発現）も追跡期間中の有害事象としている。

試験 D5130C00002 の治験総括報告書、8.5.1 項並びに付録 12.2.5 及び 12.2.7 から引用

2.7.6.2.21.2.8.4 重篤な有害事象

投与期間中、死亡以外の重篤な有害事象は合計 146 例（15%）に発現した（死亡以外の重篤な有害事象の一覧表は、試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 11.3.5.1.2 参照）。投与群別の発現例数は、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群（54 例〔17%〕）とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（51 例〔16%〕）でほぼ等しく、これらよりもチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（41 例〔12%〕）で少なかった。

投与期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象の器官別大分類別発現例数（%）を表 257に示した。

投与期間中に最も多く発現した死亡以外の重篤な有害事象の器官別大分類は心臓障害であり、本試験の対象患者集団（非 ST 上昇型急性冠症候群患者）で予測されるとおりであった。投与群別の心臓障害の発現例数は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 18 例（5%）、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 25 例（8%）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 20 例（6%）であった。心臓障害に分類される有害事象（基本語）では、不安定狭心症及び狭心症の発現例数がチカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群（各 3 例〔1%〕）及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群（それぞれ 3 例〔1%〕及び 2 例〔1%〕）よりもチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群（それぞれ 6 例〔2%〕及び 5 例〔2%〕）でやや多かった。これらの基本語別発現例数の投与群間の違いを反映して、器官別大分類別の心臓障害発現例数に投与群間で違いがみられたと考えられた。

投与期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象では、器官別大分類の呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類される事象は少なかった。呼吸困難に関連する有害事象は、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群では 3 例（1% ; 呼吸困難、労作性呼吸困難及び呼吸困難増悪、各 1 例）、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では 2 例（1% ; 呼吸困難及び呼吸困難増悪、各 1 例）とほぼ同数で報告され、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群では報告がなかった。呼吸困難に関連する重篤な有害事象を発現した患者のうち、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の 2 例は治験薬の投与を中止した。

追跡期間中には、全体で 25 例（3% ; チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 9 例、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 9 例及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 7 例）に死亡以外の重篤な有害事象が報告された。投与群間に明らかな違いはみられなかった。また、ベースライン期間（組入れ以降、治験薬初回投与以前）には、全体で 3 例（0% ; チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 2 例及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 1 例）に死亡以外の重篤な有害事象が報告された。

表 257　投与期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象の器官別大分類別発現例数（%）（試験 D5130C00002：安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%）		
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 334 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1 日 2 回 323 例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 327 例
死亡以外の重篤な有害事象	41 (12)	54 (17)	51 (16)
心臓障害	18 (5)	25 (8)	20 (6)
全身障害および投与局所様態	6 (2)	5 (2)	8 (2)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1)	4 (1)	4 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1)	8 (2)	3 (1)
胃腸障害	3 (1)	4 (1)	5 (2)
神経系障害	4 (1)	5 (2)	2 (1)
感染症および寄生虫症	3 (1)	4 (1)	3 (1)
血管障害	2 (1)	4 (1)	4 (1)
臨床検査	1 (0)	1 (0)	3 (1)
代謝および栄養障害	0	1 (0)	3 (1)
血液およびリンパ系障害	1 (0)	1 (0)	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）	2 (1)	0	0
腎および尿路障害	1 (0)	0	1 (0)
生殖系および乳房障害	1 (0)	1 (0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1)	0
眼障害	0	0	1 (0)
精神障害	0	1 (0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0)	0

治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで、又は、追跡期間中に治療移行用の負荷量投与用の治験薬が投与されるまでのいずれか早い時点までを「投与期間」と定義した。
試験 D5130C00002 の治験総括報告書、表 88 から引用

2.7.6.2.21.2.8.5　治験薬投与中止に至った有害事象

投与期間中に有害事象により治験薬投与中止に至った患者は全体で 63 例（6%；チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 21 例〔6%〕、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 23 例〔7%〕及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 19 例〔6%〕）であった。このうち 34 例では、治験薬投与中止に至った有害事象は重篤な有害事象として報告された。全体として、治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数は少なく、投与群間で違いはみられなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象では、出血事象及び心血管系の有害事象が多かった。出血事象のうち 1 例は脳出血による中止（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群〔重篤〕）であった。呼吸困難に関連する有害事象による中止は 4 例（チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 2 例〔いずれも非重篤〕及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 2 例〔いずれも重篤〕）であった。胃腸障害の有害事象による中止は 8 例（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 3 例、チカグレロル 180 mg

1 日 2 回投与群 8 例及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 1 例）であり、このうちチカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群の 1 例に発現した下痢は重篤と報告された。

2.7.6.2.21.2.8.6 その他の重要な有害事象

投与期間中にその他の重要な有害事象を発現したと判定された患者は 35 例（4% ; チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群 15 例〔4%〕、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群 19 例〔6%〕及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 1 例〔0%〕）であった。最も多く報告されたその他の重要な有害事象は、貧血、腎不全及び痛風（痛風性関節炎及び高尿酸血症を含む）であった。大半の患者では、その他の重要な有害事象の重症度は軽度で、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。一部の患者では既往歴との明らかな関連性が認められた。

2.7.6.2.21.2.8.7 臨床検査値

2.7.6.2.21.2.8.7.1 血液学的検査

血液学的検査値の平均値に顕著な変動はみられず、来院 2、来院 3 及び来院 4 におけるベースラインからの血液学的検査値の変化量を投与群内及び投与群間で比較した結果からは投与群による明らかな違いはみられなかった。

個々の患者の血液学的検査値の推移には臨床的に重要な変化の傾向はみられず、来院 2、来院 3 及び来院 4 における変化のパターンを投与群内及び投与群間で比較した結果からは投与群による明らかな違いはみられなかった。

血液およびリンパ系障害（器官別大分類）に分類される有害事象である貧血を発現し、重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象であった患者は、全体で 17 例であった。重篤な有害事象に該当する貧血を発現した患者は、チカグレロル 180 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 例であった。その他の重要な有害事象に該当する貧血を発現した患者は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群では 7 例、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群では 6 例であったのに対し、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では 2 例で、うち 1 例は追跡期間中に発現した患者であった。

その他に有害事象として報告された血液学的検査値の異常は、血小板数減少 1 例（チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群）及び血小板減少症 1 例（チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群）であった。

2.7.6.2.21.2.8.7.2 血液生化学検査

血清中尿酸値を除き、血液生化学検査値の平均値に顕著な変動はみられず、来院 2、来院 3 及び来院 4 におけるベースラインからの血液生化学検査値の変化量を投与群内及び投与群間で比較した結果からは投与群による明らかな違いはみられなかった。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と比較して、チカグレロル投与群では血清中尿酸値の用量依存的な増加がみられた。

血清中尿酸値のベースライン値は、いずれの投与群でも、利尿薬を投与していない患者と比較して利尿薬投与中の患者で予測されるとおり高かった。チカグレロル投与群では、利尿薬投与の有無に関わらず、ベースライン値からの増加がみられた。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では、利尿薬を投与していない患者では中等度の増加がみられ、利尿薬投与中の患者では減少がみられた。この結果は部分集団の post-hoc 解析によるため、クロピドグレルに関する結果の解釈

には注意が必要であるものの、全体として、チカグレロルによって血清中尿酸値は上昇し、利尿薬を併用すると更に上昇することが示唆された。

血清中尿酸値を除き、個々の患者の血液生化学検査値の推移には臨床的に重要な変化の傾向はみられず、来院 2、来院 3 及び来院 4 における変化のパターンを投与群内及び投与群間で比較した結果からは投与群による明らかな違いはみられなかった。

チカグレロル投与群でみられた血清中尿酸値の用量依存的な増加は、臨床的な重要性は小さいと考えられるものの、一部の患者では痛風のリスクを増加させる可能性があると考えられた。

2.7.6.2.21.2.8.8 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

2.7.6.2.21.2.8.8.1 バイタルサイン

バイタルサインには投与群間で臨床的に重要な違いはみられなかった。

2.7.6.2.21.2.8.8.2 心電図

無症候性心筋梗塞の発症を調査するために、12 誘導心電図測定を来院 1（退院前）及び各患者の最終来院で実施した。新たな Q 波の出現を治験担当医師が確認した場合、ICAC により臨床エンドポイントの判定を実施した。ICAC の判定による臨床エンドポイントについては2.7.6.2.21.2.4.1項に記載した。ホルター心電図測定の結果は、2.7.6.2.21.2.4.2項に記載した。

2.7.6.2.21.2.8.8.3 身体所見及びその他の安全性の項目

来院 1 で呼吸機能評価（呼吸数、ピークフロー、血中酸素飽和度、心電図及び BNP 測定用採血）を実施し、呼吸困難を初めて報告した患者又は既知の呼吸困難が悪化した患者では可能な限り速やかに再評価を実施することとした。来院 1 の呼吸機能評価（呼吸数、ピークフロー、血中酸素飽和度、胸部 X 線及び左室機能）には投与群間で明らかな違いはみられなかった。本試験中に呼吸困難を初めて報告した患者又は既知の呼吸困難が悪化している患者のごく少数しか呼吸機能の再評価をしなかったため、ベースライン値以降のデータの記述統計量による要約は行わなかった。

ヘモグロビン製剤の輸血並びに試験期間中の処置及び手術について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、登録時に実施した診察で得られた身体所見は、本試験の対象患者集団（非 ST 上昇型急性冠症候群患者）で予測されるとおりであり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.2.21.3 結論

非 ST 上昇型急性冠症候群患者を対象に、二重盲検下で 4、8 又は 12 週間、異なる用量のチカグレロルをアスピリンと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、チカグレロルの安全性及び忍容性、薬力学並びに体内動態を検討した。

ICAC の判定による治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した全出血イベント（Minimal bleeding を除く）の発現率は、すべての投与群で同様であった。この結果は、副次的評価項目の解析結果により支持された。チカグレロルの用量依存的に Minor bleeding が増加する傾向がみられた。

チカグレロルの初回負荷量として 90、180 及び 270 mg のいずれの用量でも忍容性は良好であった。また、チカグレロルの 90 mg 1 日 2 回投与及び 180 mg 1 日 2 回投与のいずれも、12 週間までの投与の忍容性は良好であった。チカグレロル投与群では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と比較して、Minimal bleeding、呼吸困難及び血中尿酸増加の発現例数が多かった。

投与 1 日目の ADP 誘発血小板凝集率は、試験前からクロピドグレル投与中の患者及びクロピドグレル未投与患者のいずれの場合も、チカグレロル 90、180 及び 270 mg のいずれの用量を投与された患者群でも、クロピドグレル 300 mg 投与された患者群よりも低値であった。いずれの用量のチカグレロル投与でも、試験前からクロピドグレル投与中の患者では追加的な抗血小板効果が得られることが示唆された。

Week 4（定常状態）の投与後 12 時間までの IPA_{max}（最終凝集率を測定、以下同様）、IPA_{12} 及び $AUEC_{0\text{-}12}$ を評価した結果、チカグレロル投与群の ADP 誘発血小板凝集阻害能は、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも高く、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与群では、チカグレロル 180 mg 1 日 2 回投与群とクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の中間であった。Week 4 の投与後 24 時間の評価時点並びに Week 8 及び Week 12 では解析対象例数が各投与群 2～9 例と少ないため解釈は困難であるものの、Week 4 の投与後 12 時間までの結果と同様の結果が得られた。

クロピドグレル未投与患者にチカグレロルの初回負荷量 270 mg を投与後又は投与せずに 90 mg 又は 180 mg を 1 日 2 回投与したとき、Week 4（定常状態）では、チカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均は用量比例を上回る増加を示し、チカグレロルの $C_{ss,max}$ の幾何平均はほぼ用量に比例して増加した。投与 1 日目に 3 用量（90、180 及び 270 mg）投与したときのチカグレロルの体内動態には、クロピドグレル未投与患者と試験前からクロピドグレル投与中の患者とで用量間で一定の傾向はみられなかった。一方、AR-C124910XX の体内動態には、クロピドグレル未投与患者と試験前からクロピドグレル投与中の患者とで類似していた。Week 4（定常状態）におけるチカグレロルに対する AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比は、チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与と 180 mg 1 日 2 回投与とでほぼ同じであった。

母集団薬物動態解析の結果、体重、年齢、ジヒドロピリジン併用、うっ血性心不全の既往歴及びチカグレロルの投与量により、幾つかの薬物動態パラメータが 10%以上変動すると推定された。ただし、これらの共変量に起因する薬物動態パラメータの個体間差は潜在的な要因の特定されていない個体間変動と比較して小さかった。

ADP 誘発 IPA とチカグレロルの曝露量との関係は、シグモイド E_{max} モデルで表された。年齢並びに硝酸塩及びスルホンアミド系薬剤の併用により、EC_{50} は数倍変化すると予測された。ただし、パラメータの推定精度は低く、外挿する場合には注意が必要と考えられる。

チカグレロルの曝露量と ICAC の判定による出血事象との間に関連性は認められなかった。ただし、パラメータの推定精度は低く、本試験の結果から曝露量と反応との関連性を結論付けるには十分な検出力がなかった。

炎症マーカー（CRP、CD40L、MPO 及び IL-6）には、試験期間を通して投与群間で明らかな違いはみられなかった。

個々の臨床エンドポイント及び複合臨床エンドポイントのいずれについても、全体として投与群間で明らかな違いはみられなかった。ただし、チカグレロル投与群における心筋梗塞イベントの減少を示唆する傾向がみられた。

ホルター心電図測定により確認された虚血の発現例数及び持続期間は、投与群間で同様であった。

臨床エンドポイントによる入院の総期間には、投与群間で違いはみられなかった。労働生産性、全般的健康及び労働制限質問票には、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.2.22 海外第Ⅱ相臨床試験（DISPERSE 試験、試験 D5130C00008）

2.7.6.2.22.1 試験方法

試験方法の概略を表 258に示した。

表 258 試験方法の概略（試験 D5130C00008）

項目	内容
治験の標題	アテローム性動脈硬化症患者を対象に AZD6140 とアセチルサリチル酸（アスピリン）を併用したときの薬力学及び薬物動態をクロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較検討する 28 日間投与での無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較用量設定試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> アテローム性動脈硬化性疾患が確認されている患者を対象にチカグレロル（50、100 若しくは 200 mg 1 日 2 回又は 400 mg 1 日 1 回）をアスピリンと併用したときの薬力学的作用をクロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）とアスピリンと併用したときと比較検討する。 <u>副次的目的：</u> • アテローム性動脈硬化性疾患が確認されている患者を対象に 28 日間投与したときのチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を検討する。 • 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とアスピリンを併用した場合と比較検討する。 • チカグレロルが C 反応性蛋白質（CRP）に及ぼす影響を検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、用量設定、多施設共同試験（投与群は図 64参照）
選択基準	1. アテローム性動脈硬化性疾患が以下の 1 項目以上によって確認されている患者： a. 冠動脈造影法で 50%以上の冠動脈狭窄を伴う冠動脈疾患の既往が確認された者 b. 来院 2 の 3 カ月より前に心筋梗塞の既往歴を有する者 c. アテローム性動脈硬化に起因すると推定される労作誘発性の跛行（10 分未満で消失する歩行時の下肢痛）を認め、かつ、（日を変えて 2 回測定した）安静時の足関節上腕血圧比（収縮期血圧）がいずれかの脚で 0.85 以下であることから末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）と診断された者、又は、末梢血管手術若しくは他の治療的介入を伴う PAOD の既往歴を有する者 d. 50%以上の大脳動脈狭窄（頸動脈狭窄を含む）、椎骨動脈狭窄又は脳内動脈狭窄を認める者 e. 来院 2 の 3 カ月より前に虚血性の無障害脳卒中*の既往歴を有する者 * 無障害脳卒中：Modified Rankin score が 1 以下（0＝まったく症候

表 258　試験方法の概略（試験 D5130C00008）

項目	内容
	がない、1＝症候はあっても明らかな障害はない） f. 来院 2 の 3 カ月より前に、50%以上の大脳動脈狭窄を伴う一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴を有する者 2. 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 3. 年齢 25～85 歳の男性及び女性 4. 文書による同意が得られている者
除外基準	1. 来院 2 の前 3 カ月以内に急性冠症候群、TIA 又は脳卒中の既往がある者 2. 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 3. 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 4. 来院 2 の前 4 カ月以内にバルーン又はステントを用いた経皮的インターベンションを受けた者 5. 末梢、脳血管又は冠動脈造影で動脈が正常所見であった者 6. 心房細動を伴う脳卒中又は TIA を併発している者 7. 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 8. 来院 2 の前 7 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 9. ジゴキシン又は CYP3A4 阻害剤若しくは治療域の狭い CYP3A4 基質（シクロスポリン、カルバマゼピン、キニジン、ケトコナゾール、エリスロマイシンなど）の併用療法を受けている者 10. 来院 2 の前 10 日以内に抗凝固療法を受けた者 11. アスピリンの治療が禁忌である者 12. 来院 1 のクレアチニン値が中央検査機関の基準値上限の 1.2 倍以上（腎機能障害）の者 13. 活動性肝疾患を有することが既知の者、又は来院 1 の ALT 値及び／若しくは AST 値が中央検査機関の基準範囲外の者。その他の来院 1 の肝機能検査（GGT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）の値が中央検査機

表 258　試験方法の概略（試験 D5130C00008）

項目	内容
	関の基準値上限の 1.5 倍以上の者 14. 来院 1 のヘモグロビン（Hb）値が中央検査機関の基準値下限を 5%下回る（貧血）の者 15. 来院 1 の血小板数が 125×10^9/L 未満の者 16. 妊娠が可能な女性（女性の場合、閉経後又は手術によって不妊状態にある者のみ組入れ可） 17. 試験へ参加することによって被験者のリスクとなる可能性がある、又は、試験の結果若しくは被験者の試験参加能力に対して不適切な影響を及ぼす可能性があると治験担当医師によって判断された疾患若しくは障害を有する（アテローム性動脈硬化性疾患以外に確認されている）者 18. 過去 2 年以内に薬物嗜癖及び／又はアルコール乱用の既往歴を有する者 19. 来院 2 の前 1 カ月以内又は本試験の無作為化前に他の開発中医薬品の試験に参加した者 20. 来院 2 の前 3 カ月以内又は本試験中に献血した者
目標症例数	各群 40 例、合計 200 例
症例数の設定根拠	本試験では正式な統計学的仮説検定に基づく症例数設定はしなかった。 文献又は海外の用量漸増反復投与試験 SC-532-5239 の結果を参考に IPA（最終凝集率を測定）の標準偏差を仮定した場合、1 群 40 例であれば、各用量群の平均 IPA を妥当な精度（95%信頼区間の half-length が±10%以内）で推定でき、チカグレロル各用量群とクロピドグレル投与群との平均値の差の 95%信頼区間の half-length はおよそ 8～12%となる。第Ⅲ相試験における検討用量として選択する用量のチカグレロルでは IPA がクロピドグレルと比較して 10%以上高いことを示す必要があると予測された。 以上の検討により、1 群 40 例であれば、平均 IPA を十分な精度で 5 投与群間比較できると考えた。
使用薬剤	**被験薬：** チカグレロル錠 50 mg：初期製剤（ピンク色のフィルムコート錠）（製剤番号 製剤9＊）（ロット番号 [redacted]、[redacted]） チカグレロル錠 100 mg：初期製剤（ピンク色のフィルムコート錠）（製剤番号 製剤8＊）（ロット番号 [redacted]、[redacted]） チカグレロル錠 200 mg：初期製剤（ピンク色のフィルムコート錠）（製剤番号 製剤12＊）（ロット番号 [redacted]、[redacted]） チカグレロル錠プラセボ：チカグレロル錠 50 mg、100 mg 及び 200 mg（互いに外観上識別不能）と外観上識別不能なプラセボ（ピンク色のフィルムコート錠）（製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]） **対照薬：** クロピドグレル[redacted]：スウェーデンオレンジ色の[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]、[redacted]） クロピドグレル[redacted]プラセボ：スウェーデンオレンジ色の[redacted]、クロピドグレル[redacted]と外観上識別

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 258　試験方法の概略（試験 D5130C00008）

項目	内容
	不能なプラセボ （製剤番号 製剤11＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	**治験薬：** チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群 チカグレロル 50 mg（錠剤）を 1 日 2 回経口投与。 チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与群 チカグレロル 100 mg（錠剤）を 1 日 2 回経口投与。 チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与群 チカグレロル 200 mg（錠剤）を 1 日 2 回経口投与。 チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群 チカグレロル 200 mg（錠剤）2 錠を 1 日 1 回（朝）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]）を 1 日 1 回（朝）経口投与。 ダブルダミー法により、投与群ごとの治験薬の組合せに従い、12 時間間隔で朝 2 錠 1 [redacted]及び夕 1 錠を投与した。 **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 28 日間の治験薬投与期間中、割り付けられた治験薬に加えてアスピリン 75～100 mg（一定用量）を 1 日 1 回（各日同一時刻）連日併用投与。アスピリンは治験実施医療機関又は各地域の通常の方法により処方。
用量の設定根拠	**被験薬：** 健康被験者を対象とした海外の用量漸増反復投与試験 SC-532-5239 にて 1 日用量範囲 50～600 mg としてチカグレロルを 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与した結果、50、100、200 及び 300 mg の 1 日 2 回投与による投与後 24 時間までの血小板凝集阻害は 1 日 1 回投与よりも良好に維持された。このときクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与と血小板凝集阻害が同等であったチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与を、本試験で検討する最低用量として選択した。 また、健康被験者を対象としたアスピリンとの薬物相互作用試験 D5130C00005 の予備的データからは、アスピリン 300 mg 併用下でのチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 2 回投与はチカグレロル単独投与と比較して血小板凝集阻害及び出血時間に対して追加的な効果があり、かつ、忍容性は良好であることが示唆された。この結果を参考に、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 2 回投与を、本試験で検討する中間用量とした。同様に健康被験者を対象として、平均的な血小板凝集阻害作用がクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与よりも高く、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与と同等であることが示されているチカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与を、本試験で検討する最高用量として設定した。 年齢及び性別の影響試験 D5130C00014 にて、チカグレロル及び AR-C124910XX のいずれの曝露量（C_{max} 及び AUC）も高齢男性及び女性では若年男性と比較して 2 倍高値となることが示唆された。同試験では高齢女性よりも高齢男性では曝露量の上昇はやや小さく、別の試験と比較して若年男性の

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 258　試験方法の概略（試験 D5130C00008）

項目	内容
	チカグレロル濃度が概して低かった。これまでに若年健康被験者で得られたデータを本試験のチカグレロル 50 mg 及び 100 mg 1 日 2 回投与と比較検討するために、本試験で設定した用量範囲は妥当と判断した。 **対照薬：** 過去のクロピドグレルの臨床試験報告（Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events〔CURE 試験〕；Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation〔CREDO 試験〕）を基に、クロピドグレルとアスピリンの併用がチカグレロルの第Ⅲ相試験で対照群となる可能性が高いと考えられたため、本試験でもクロピドグレルとアスピリンの併用を対照群とした。クロピドグレルの用量は承認用量（75 mg 1 日 1 回投与）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、チカグレロル及びクロピドグレルのいずれもアスピリンの基礎療法と併用される。CURE 試験の post-hoc 解析によると、クロピドグレル併用の有無によらず、アスピリンの 1 日用量範囲を 75～100 mg とした場合と比較して用量が高いほど出血の併発率が高まり、急性冠症候群患者での有効性は高まらないと結論されていることから、本試験では 75～100 mg 1 日 1 回での併用とした。
投与期間	28 日間
治験スケジュール	図 64及び表 259を参照。 スクリーニング期間 14 日間、投与期間 28 日間とし、治験薬投与終了後 7 日目に追跡調査を設定した。
評価項目	主要評価項目 • 投与 14 日目及び 28 日目における 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） 投与 14 日目及び 28 日目における ADP 誘発血小板凝集に対する阻害（最終凝集率を測定）の投与 1 日目投与前（ベースライン）に対する割合（%） 副次的評価項目 • 投与 14 日目及び 28 日目における ADP 誘発血小板凝集に対する阻害（光透過血小板凝集能測定法により最大凝集率を測定）の投与 1 日目投与前（ベースライン）に対する割合（%） • 投与 14 日目及び 28 日目におけるコラーゲン誘発血小板凝集に対する阻害の投与 1 日目投与前（ベースライン）に対する割合（%） • 投与 28 日目における出血時間及び投与 1 日目投与前から投与 28 日目の出血時間の患者ごとの変化 • 投与 1 日目から 28 日目の CRP の患者ごとの変化 • 投与 1 日目及び定常状態（投与 14 日目及び 28 日目）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の最高血漿中濃度 C_{max} 及び $C_{ss,max}$、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 $C_{ss,av}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max} 及び $t_{ss,max}$、及び 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}及

表 258　試験方法の概略（試験 D5130C00008）

項目	内容
	び $AUC_{ss,\tau}$；定常状態におけるチカグレロルの経口クリアランス CL_{ss}/F • 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を測定した場合を算出）の最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、1 投与間隔内の最終時点での血小板凝集阻害率 IPA_{min}、並びに投与後 0 時間から無限大時間までの作用－時間曲線下面積 AUEC • 有害事象（出血を含む）、血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び身体所見
解析方法	本試験では主要評価項目に対して正式な統計学的仮説の検定はしなかった。ADP 誘発及びコラーゲン誘発 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）の投与群間差を、計画した評価時点ごとに要約した（平均の投与群間差の 95%信頼区間を推定した）。 出血時間、CRP 及び安全性データ（有害事象、臨床検査値、血圧及び脈拍数、12 誘導心電図並びに身体所見を含む）は投与群ごとに記述的に要約した。チカグレロル及び AR-C124910XX のすべての体内動態パラメータは投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。すべてのデータの解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団を安全性及び薬力学評価項目の解析の主たる解析対象集団とした。薬物動態及び薬力学データの解析には、安全性解析対象集団を用いた解析結果に対する感度解析のため、治験実施計画書適合（PP）解析対象集団も用いた。薬物動態評価項目の解析ではチカグレロル投与例を対象とした。
治験実施施設	ノルウェー、デンマーク及びハンガリーの 3 カ国、13 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

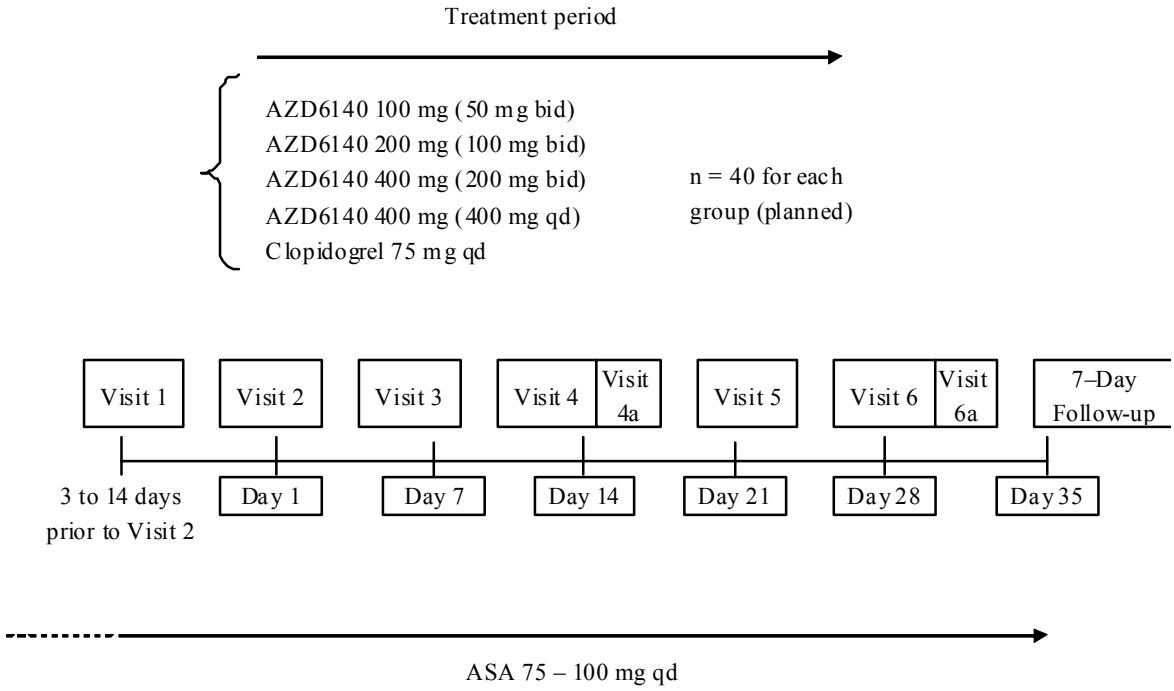


図 64　　治験のフローチャート（試験 D5130C00008）

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 D5130C00008 の治験総括報告書、図 1 及び表 1 から引用

表 259　治験スケジュール（試験 D5130C00008）

項目	来院	1	2									3	4										4a
	(日)	(−14 ～−3)	(1)									(7)	(14)										
	朝投与後時間 (h)		投与前	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12		投与前	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	24
文書同意取得、病歴・手術歴、人口統計学的特性		X																					
選択・除外基準		X	X																				
診察		X																					
無作為割付け			X																				
12 誘導心電図		X	X				X						X				X						
バイタルサイン（脈拍数及び血圧；仰臥及び立位にて測定）		X	X				X					X	X				X						
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査		X	X									X	X										
血液凝固検査		X																					
CRP 測定			X																				
薬物動態評価用採血			X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬力学的評価用採血[c]（ADP 及びコラーゲン誘発血小板凝集検査）			X[a]			X		X		X		X		X[a]			X		X		X		X	X
出血時間測定			X[b]																				
治験薬処方			X									X	X										
服薬状況確認／回収												X	X										
併用薬		X	X									X	X										X
有害事象（問診による調査）			X									X	X										X	X
有害事象（患者の自発的報告）			随時継続																				

表 259　治験スケジュール（試験 D5130C00008）

項目	来院	5	6									6a	7：追跡調査[e]	試験中止時[f]
	(日)	(21)	(28)[d]											
	朝投与後時間 (h)		投与前	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	24		
文書同意取得、病歴・手術歴、人口統計学的特性														
選択・除外基準														
診察												X		X
無作為割付け														
12 誘導心電図		X					X							X
バイタルサイン（脈拍数及び血圧；仰臥及び立位にて測定）	X	X					X							X
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X	X										X		X
血液凝固検査														
CRP 測定		X												
薬物動態評価用採血		X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
薬力学的評価用採血[c]（ADP 及びコラーゲン誘発血小板凝集検査）		X[a]			X		X		X		X	X		
出血時間測定									X					
治験薬処方	X													
服薬状況確認／回収	X	X												
併用薬	X	X										X		X
有害事象（問診による調査）	X	X									X	X	X	X
有害事象（患者の自発的報告）	随時継続													X

a　「投与前」の薬物動態評価用及び薬力学的評価用採血は、治験薬投与前の短時間内（30 分以内）に実施。ただし、例外として、来院 2 の薬力学的評価用血液検体はベースライン評価用として必須であるため、検体の凝血などによって凝集測定検査が失敗した場合に再採血及び再測定ができるよう、治験薬投与前に十分な余裕をもって実施することとした。

b　　出血時間測定は、治験薬投与前 1 時間までに実施。
c　　来院 2、来院 4 及び来院 6 の薬力学的評価用採血前は絶食とした。
d　　治験薬の最終投与は来院 6 の朝投与とした。
e　　来院 6 又は試験中止のいずれか該当する来院の 7 日後に電話による追跡調査を実施。
f　　治験薬投与を途中で中止したすべての患者を対象として可能な限り実施。
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 1 から引用

2.7.6.2.22.2 試験成績

2.7.6.2.22.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 260に示した。

全体で 253 例の患者が組み入れられ、このうち 201 例が無作為割付けされたが、治験薬投与前に 1 例が試験継続の拒否により試験を中止した。200 例が治験薬を投与され、うち 185 例が試験を完了し、15 例が試験を中止した。

表 260 患者の内訳（試験 D5130C00008）

内訳	例数（%）					
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1日2回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1日2回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1日2回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1日1回	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回	合計
組入れ例	-	-	-	-	-	253
無作為割付け例	41 (100)	40 (100)	37 (100)	46 (100)	37 (100)	201 (100)
治験薬投与例[a]	41 (100)	39 (98)[a]	37 (100)	46 (100)	37 (100)	200 (100)[a]
試験完了例	38 (93)	35 (88)	35 (95)	41 (89)	36 (97)	185 (92)
試験中止例	3 (7)	4 (10)	2 (5)	5 (11)	1 (3)	15 (7)
有害事象	1 (2)	2 (5)	2 (5)	4 (9)	1 (3)	10 (5)
適格基準に合致せず	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)
その他	2 (5)	1 (3)	0	1 (2)	0	4 (2)

a 無作為割付け例のうち 1 例（チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与群）は、治験薬投与前に試験継続の拒否により試験を中止した。

試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 S1、図 2 及び表 11.1.2 から引用

解析対象集団の内訳を表 261に示した。

無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 200 例全例が安全性解析対象集団に採用された。200 例中 185 例（93%）については、個々の患者の治験薬投与期間内において服薬漏れがなく、更に 146 例（73%）については、規定された 28 日間の治験薬投与期間内において服薬漏れがなかった。治験薬投与の遵守状況はいずれの投与群でも良好であった。

PP 解析対象集団には、治験実施計画書からの重大な逸脱例 34 例を安全性解析対象集団から除いた 166 例が採用された。166 例中 155 例（93%）は、治験薬の初回投与から最終投与までの期間に対して服薬漏れがなく、166 例中 131 例（79%）は、規定された 28 日間の治験薬投与期間に対して服薬漏れがなかった。

表 261　解析対象集団の内訳（試験 D5130C00008）

解析対象集団	例数					
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1日2回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1日2回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1日2回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1日1回	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回	合計
全組入れ患者	-	-	-	-	-	253
安全性解析対象集団	41	39	37	46	37	200
PP 解析対象集団	36	33	31	35	31	166

試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 13 から引用

2.7.6.2.22.2.2　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人口統計学的及び他の基準値の特性を表 262に示した。

200 例の内訳は、男性 146 例（73%）及び女性 54 例（27%）であり、平均年齢は 63 歳（範囲：34～84 歳）であった。全例が白人であった。アテローム性動脈硬化性疾患以外に、52%の患者が高血圧を、18%の患者が糖尿病を合併していた。糖尿病を合併している患者の割合には投与群間でややばらつき（投与群別で 7～27%）がみられた。投与群間でややばらつきがみられた項目には、性別（男性の割合として各投与群で 66～78%）、喫煙状況（常習喫煙者の割合として全体で 31%、投与群別で 24～41%；元喫煙者の割合として全体で 41%、投与群別で 32～54%）並びに病歴として冠動脈疾患（現症ありの割合として全体で 67%、投与群別で 51～78%）、末梢動脈閉塞性疾患（現症ありの割合として全体で 18%、投与群別で 11～26%）及び脳卒中（既往ありの割合として全体で 16%、投与群別で 8～26%）があったものの、各投与群の人口統計学的特性はほぼ同様であった。

表 262　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

特性		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1日2回 41 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1日2回 39 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1日2回 37 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1日1回 46 例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 37 例	合計 200 例
年齢 (歳)	例数	41	39	37	46	37	200
	平均値 (標準偏差)	64 (10.3)	63 (9.3)	64 (7.9)	64 (10.1)	61 (9.4)	63 (9.5)
	中央値 (範囲)	65 (34, 84)	63 (39, 80)	64 (48, 78)	66 (34, 79)	60 (43, 81)	64 (34, 84)
性別	合計	41	39	37	46	37	200
例数 (%)	男性	27 (66)	29 (74)	28 (76)	36 (78)	26 (70)	146 (73)
	女性	14 (34)	10 (26)	9 (24)	10 (22)	11 (30)	54 (27)
人種	合計	41	39	37	46	37	200
例数 (%)	白人	41 (100)	39 (100)	37 (100)	46 (100)	37 (100)	200 (100)

表 262　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

特性		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1日2回 41例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1日2回 39例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1日2回 37例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1日1回 46例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 37例	合計 200例
体重 (kg)	例数	41	39	37	46	37	200
	平均値 (標準偏差)	79 (14.3)	79 (12.9)	83 (18.7)	81 (12.5)	81 (16.9)	81 (15.0)
	中央値 (範囲)	74 (58, 106)	80 (53, 112)	82 (49, 119)	82 (57, 105)	80 (47, 138)	80 (47, 138)
身長 (cm)	例数	41	39	37	46	37	200
	平均値 (標準偏差)	171 (11.8)	171 (8.8)	172 (10.6)	172 (11.0)	171 (9.5)	171 (10.3)
	中央値 (範囲)	172 (146, 193)	170 (156, 200)	172 (150, 190)	174 (145, 191)	172 (151, 191)	172 (145, 200)
喫煙状況	合計	41	39	37	46	37	200
例数 (%)	非喫煙者	9 (22)	7 (18)	8 (22)	15 (33)	11 (30)	50 (25)
	元喫煙者	13 (32)	18 (46)	20 (54)	16 (35)	14 (38)	81 (41)
	機会喫煙者	2 (5)	2 (5)	0	3 (7)	1 (3)	8 (4)
	常習喫煙者	17 (41)	12 (31)	9 (24)	12 (26)	11 (30)	61 (31)
飲酒状況	合計	41	39	37	46	37	200
例数 (%)	飲酒しない	13 (32)	15 (38)	12 (32)	21 (46)	10 (27)	71 (36)
	飲酒する	28 (68)	24 (62)	25 (68)	25 (54)	27 (73)	129 (65)
病歴及び	末梢動脈閉塞性疾患						
手術歴	なし	32 (78)	29 (74)	32 (86)	39 (85)	33 (89)	165 (83)
例数 (%)	現症あり	9 (22)	10 (26)	5 (14)	7 (15)	4 (11)	35 (18)
	心筋梗塞						
	なし	15 (37)	19 (49)	13 (35)	17 (37)	14 (38)	78 (39)
	既往あり	26 (63)	20 (51)	24 (65)	29 (63)	23 (62)	122 (61)
	冠動脈疾患						
	なし	15 (37)	19 (49)	9 (24)	15 (33)	8 (22)	66 (33)
	現症あり	26 (63)	20 (51)	28 (76)	31 (67)	29 (78)	134 (67)
	経皮的インターベンション						
	なし	15 (37)	19 (49)	11 (30)	17 (37)	16 (43)	78 (39)
	既往あり	26 (63)	20 (51)	26 (70)	29 (63)	21 (57)	122 (61)
	経皮的冠動脈インターベンション（PCI）						
	合計	26	20	26	29	21	122
	なし	5 (19)	4 (20)	2 (8)	3 (10)	1 (5)	15 (12)
	既往あり	21 (81)	16 (80)	24 (92)	26 (90)	20 (95)	107 (88)
	経皮的末梢血管インターベンション						
	合計	26	20	26	29	21	122
	なし	21 (81)	17 (85)	23 (88)	26 (90)	19 (90)	106 (87)
	既往あり	5 (19)	3 (15)	3 (12)	3 (10)	2 (10)	16 (13)

表 262　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

特性		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1日2回 41例		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1日2回 39例		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1日2回 37例		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1日1回 46例		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 37例		合計 200例	
経皮的脳血管インターベンション													
	合計	26		20		26		29		21		122	
	なし	26	(100)	19	(95)	26	(100)	29	(100)	21	(100)	121	(99)
	既往あり	0		1	(5)	0		0		0		1	(1)
一過性脳虚血発作													
	なし	38	(93)	38	(97)	34	(92)	45	(98)	35	(95)	190	(95)
	既往あり	3	(7)	1	(3)	3	(8)	1	(2)	2	(5)	10	(5)
	現症あり	0		0		0		0		0		0	
脳卒中													
	なし	35	(85)	32	(82)	33	(89)	34	(74)	34	(92)	168	(84)
	既往あり	6	(15)	7	(18)	4	(11)	12	(26)	3	(8)	32	(16)
	虚血性	6	(15)	7	(18)	4	(11)	12	(26)	3	(8)	32	(16)
	出血性	0		0		0		0		0		0	
大脳動脈狭窄（頸動脈狭窄を含む）													
	未検査	37	(90)	36	(92)	34	(92)	43	(93)	33	(89)	183	(92)
	所見なし	1	(2)	0		0		0		0		1	(1)
	所見あり	3	(7)	3	(8)	3	(8)	3	(7)	4	(11)	16	(8)
椎骨動脈狭窄													
	未検査	37	(90)	36	(92)	34	(92)	43	(93)	33	(89)	183	(92)
	所見なし	3	(7)	3	(8)	3	(8)	3	(7)	4	(11)	16	(8)
	所見あり	1	(2)	0		0		0		0		1	(1)
脳内動脈狭窄													
	未検査	37	(90)	36	(92)	34	(92)	43	(93)	33	(89)	183	(92)
	所見なし	3	(7)	3	(8)	3	(8)	3	(7)	4	(11)	16	(8)
	所見あり	1	(2)	0		0		0		0		1	(1)

試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 11.1.4、表 11.1.6、表 11.1.8、表 11.1.10、表 11.1.12 及び表 11.1.14 から引用

2.7.6.2.22.2.3　薬物動態の結果

アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 1 日目、14 日目及び 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を表 263に示した。

チカグレロルは投与後速やかに吸収された（t_{max}〔平均値〕：2～3 時間）。投与 1 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は、検討した用量範囲において用量比例的に増加した。定常状態でのチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は安定しており、過去の成績から予測されるとおりの挙動を示した（各 1 日 2 回投与群では累積係数〔平均値〕：1.5～2）。チカグ

レロル 200 mg 1 日 2 回投与群及び 400 mg 1 日 1 回投与群の定常状態では、チカグレロル及び AR-C124910XX の用量補正した $AUC_{ss,\tau}$は、用量比よりも約 50%上昇した。定常状態のチカグレロルの CL_{ss}/F は、低用量の 50 mg 1 日 2 回投与群及び 100 mg 1 日 2 回投与群では約 23 L/h、200 mg 1 日 2 回投与群及び 400 mg 1 日 1 回投与群では約 15 L/h であった。定常状態での AR-C124910XX の曝露量は、チカグレロルの約 35%であった。

チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC には、性別又は年齢（65 歳以下、65 歳超）による臨床的に重要な違いはみられなかった。また、スタチン系製剤（アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン）の併用もこれらに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

表 263　アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 1 日目、14 日目及び 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（試験 D5130C00008：薬物動態解析対象集団）

チカグレロル	平均値（CV%）											
	チカグレロル 50 mg 1 日 2 回			チカグレロル 100 mg 1 日 2 回			チカグレロル 200 mg 1 日 2 回			チカグレロル 400 mg 1 日 1 回		
パラメータ	1 日目	14 日目	28 日	1 日目	14 日目	28 日	1 日目	14 日目	28 日	1 日目	14 日目	28 日
例数	41	39	38	39	34	33	37	32	35	46	42	39
t_{lag} (h)	0.11 (239)	-	-	0.06 (318)	-	-	0.00 (-)	-	-	0.00 (-)	-	-
t_{max} (h) [a]	3.66 (41)	2.54 (56)	3.33 (56)	3.05 (50)	2.82 (74)	2.52 (55)	3.09 (57)	2.61 (69)	2.74 (82)	2.03 (63)	2.41 (149)	2.12 (71)
C_{max} (ng/mL) [b]	287 (70)	375 (50)	387 (57)	594 (55)	810 (41)	798 (59)	1224 (35)	2278 (31)	2200 (41)	3374 (41)	3653 (41)	3827 (42)
AUC_{τ} (ng·h/mL) [c]	1640 (50)	2666 (47)	2688 (56)	3648 (56)	5530 (48)	5337 (45)	7581 (35)	16364 (39)	15104 (39)	-	31723 (43)	31338 (53)
CL_{ss}/F (L/h)	-	22.9 (45)	23.7 (48)	-	21.6 (42)	22.6 (44)	-	13.7 (34)	15.3 (39)	-	15.0 (41)	15.6 (39)
C_{av} (ng/mL) [d]	137 (49)	222 (47)	224 (56)	304 (56)	461 (48)	445 (45)	632 (35)	1362 (39)	1259 (39)	-	1320 (43)	1302 (53)
C_{min} (ng/mL) [e]	64 (57)	117 (63)	122 (68)	160 (100)	274 (75)	224 (52)	316 (52)	787 (50)	687 (50)	-	514 (88)	399 (72)
AR-C124910XX	平均値（CV%）											
	チカグレロル 50 mg 1 日 2 回			チカグレロル 100 mg 1 日 2 回			チカグレロル 200 mg 1 日 2 回			チカグレロル 400 mg 1 日 1 回		
パラメータ	1 日目	14 日目	28 日	1 日目	14 日目	28 日	1 日目	14 日目	28 日	1 日目	14 日目	28 日
例数	41	39	38	39	34	33	37	32	35	46	42	39
t_{lag} (h)	0.56 (87)	-	-	0.39 (140)	-	-	0.12 (179)	-	-	0.12 (201)	-	-
t_{max} (h) [a]	4.23 (33)	3.31 (65)	3.25 (61)	3.69 (32)	3.00 (42)	3.22 (45)	3.71 (43)	3.31 (63)	3.16 (69)	3.17 (41)	3.24 (49)	3.26 (53)
C_{max} (ng/mL) [b]	73 (109)	114 (48)	118 (61)	135 (50)	261 (41)	239 (38)	271 (39)	654 (41)	660 (51)	595 (32)	848 (41)	860 (47)
AUC_{τ} (ng·h/mL) [c]	418 (58)	915 (45)	906 (48)	899 (46)	2108 (40)	1881 (32)	1753 (32)	5448 (37)	5268 (41)	-	10233 (38)	10446 (45)
C_{av} (ng/mL) [d]	35 (39)	76 (45)	75 (48)	75 (46)	176 (41)	157 (32)	146 (32)	454 (37)	439 (41)	-	425 (38)	432 (45)
C_{min} (ng/mL) [e]	22 (49)	48 (44)	50 (53)	51 (72)	120 (48)	102 (39)	95 (42)	341 (43)	305 (43)	-	265 (56)	258 (67)

CV：変動係数
a　定常状態（投与 14 日目及び 28 日目）では $t_{ss,max}$
b　定常状態（投与 14 日目及び 28 日目）では $C_{ss,max}$
c　定常状態（投与 14 日目及び 28 日目）では $AUC_{ss,\tau}$
d　定常状態（投与 14 日目及び 28 日目）では $C_{ss,av}$
e　定常状態（投与 14 日目及び 28 日目）では $C_{ss,min}$
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 21 から引用

2.7.6.2.22.2.4 薬力学の結果

2.7.6.2.22.2.4.1 ADP 誘発血小板凝集に対する阻害作用

アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象に、アスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回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 回投与したときの投与 1 日目、14 日目及び 28 日目の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の経時的推移を図 65に示した。投与 1 日目、14 日目及び 28 日目の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の投与群間差を共分散分析により解析した結果を表 264に示した。

投与 1 日目では、すべてのチカグレロル投与群で ADP 誘発血小板凝集に対する阻害作用が認められ、その程度はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも大きく、作用発現は速やか（2 時間）であった。また、チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、低用量の各チカグレロル投与群と比較して最も大きかった。

投与 14 日目及び 28 日目では、チカグレロル投与群の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、50 mg 1 日 2 回投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と同程度、より高用量の各チカグレロル投与群ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも大きかった。高用量のチカグレロル投与群間では、阻害作用の程度に差はみられなかった。

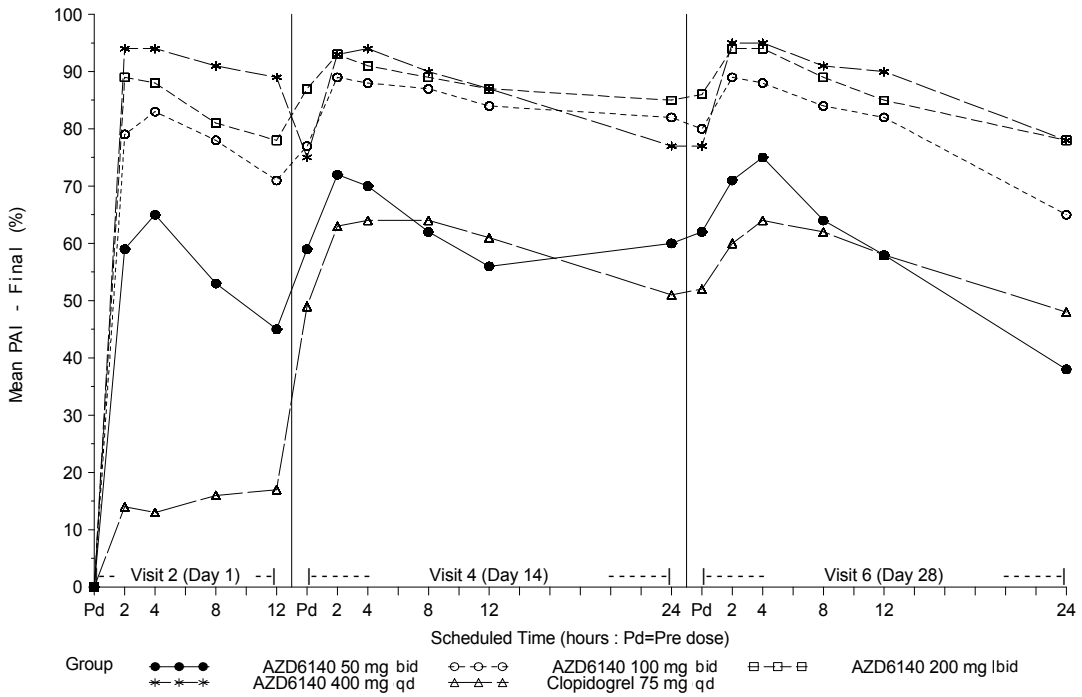


図 65　アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回投与したとき及びアスピリン併用下でクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与したときの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の経時的推移（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

縦軸： ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）（投与 1 日目の投与前ベースラインに対する割合 (%) ）
AZD6140：チカグレロル、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、図 S1 から引用

表 264 アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回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 ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）の投与群間差の共分散分析（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

来院	評価時点	投与群間比較	例数	平均の差	標準誤差	95% 信頼区間
2	投与後 12 時間	チカグレロル 200 mg bid－チカグレロル 50 mg bid	78	33	5.2	(23, 43)
		チカグレロル 200 mg bid－チカグレロル 100 mg bid	76	7	4.2	(-2, 15)
		チカグレロル 400 mg qd－チカグレロル 100 mg bid	84	18	3.2	(11, 24)
		チカグレロル 400 mg qd－チカグレロル 200 mg bid	82	11	3.8	(3, 18)
4	投与後 12 時間	チカグレロル 50 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	76	-5	6.0	(-17, 7)
		チカグレロル 100 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	73	23	4.3	(15, 32)
		チカグレロル 200 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	72	26	4.6	(17, 35)
		チカグレロル 400 mg qd－クロピドグレル 75 mg qd	80	26	4.8	(17, 36)
6	投与後 12 時間	チカグレロル 50 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	74	-0	5.9	(-12, 11)
		チカグレロル 100 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	70	24	4.6	(15, 33)
		チカグレロル 200 mg bid－クロピドグレル 75 mg qd	71	27	4.4	(18, 36)
		チカグレロル 400 mg qd－クロピドグレル 75 mg qd	77	32	4.1	(23, 40)

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
投与群、実施国及び投与前ベースライン値を共変量とする共分散分析により投与群間差を算出した。
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 S2 から引用

ADP 誘発 IPA のパターンは、IPA 算出のために最終凝集率を測定した場合と最大凝集率を測定した場合とで同じであった。また、安全性解析対象集団の結果と PP 解析対象集団の結果は同様であった。

2.7.6.2.22.2.4.2 コラーゲン誘発血小板凝集に対する阻害作用

コラーゲン誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値はすべてのチカグレロル投与群で 40～60%と、ADP 誘発 IPA の平均値よりも阻害作用の程度は低かったものの、その経時的推移は ADP 誘発 IPA の平均値の経時的推移と類似していた。コラーゲン誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、投与 1 日目では、すべてのチカグレロル投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも大きかった。また、投与 14 日目及び 28 日目では、50 mg 1 日 2 回投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と同程度、より高用量の各チカグレロル投与群ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも大きかった。

コラーゲン誘発 IPA のパターンも、IPA 算出のために最終凝集率を測定した場合と最大凝集率を測定した場合とで同じであり、また、安全性解析対象集団の結果と PP 解析対象集団の結果は同様であった。

2.7.6.2.22.2.4.3 出血時間

Simplate®法による出血時間の実測値及び投与前値と比較したときの延長倍率を表 265に示した。

いずれの投与群でも、平均出血時間は各投与群の投与前値と比較して延長した。投与 28 日目の平均出血時間は、すべてのチカグレロル投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも長かったが、出血時間とチカグレロルの用量との比例関係はみられなかった（出血時間に対するチカグレロル濃度の影響の検討は2.7.6.2.22.2.5項参照）。ただし、個々の患者データにはばらつきが大きかった。投与前値と比較したときの出血時間の延長倍率についても、チカグレロルの用量との比例関係はみられなかった。

表 265　アテローム性動脈硬化症患者（白人）を対象にアスピリン併用下でチカグレロル 50、100 若しくは 200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回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 回投与したときの出血時間の実測値及び投与前値と比較したときの延長倍率（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

投与群	来院	例数	出血時間 (min) （ 投与前値と比較したときの延長倍率 (倍) ）				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg bid	2	41	6.8	8.80	5.0	2.0	60.0
	6	38 (38)	19.5[a] (3.7)	16.34 (3.3)	14.8 (2.8)	3.0 (0.5)	60.0 (15.0)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg bid	2	39	5.3	1.94	5.0	1.0	10.0
	6	36 (36)	22.8[a] (4.8)	17.21 (4.4)	17.8 (3.3)	4.8 (0.9)	60.0 (19.5)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg bid	2	37	5.4	1.71	5.5	2.8	9.5
	6	36 (36)	28.9[a] (5.5)	21.74 (4.2)	23.0 (4.0)	4.0 (0.7)	60.0 (15.6)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg qd	2	46	6.2	2.89	5.1	2.5	16.5
	6	43 (43)	24.3[a] (4.5)	19.20 (3.9)	15.5 (3.6)	2.3 (0.4)	60.0 (17.1)
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg qd	2	37	5.6	2.70	5.0	0.0	15.0
	6	36 (35)	14.3[a] (3.0)	12.63 (3.4)	10.5 (2.2)	3.6 (0.6)	60.0 (19.8)

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
Simplate®法により出血時間を測定した。
a　出血時間が 60 分を超えたと記録されたデータを 1 つ以上含む。出血時間が 60 分を超えた場合、記述統計量算出の際は 60 分として取り扱った。
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 S3 から引用

2.7.6.2.22.2.4.4　CRP

チカグレロル投与後の CRP 値のベースラインからの変化に一定の傾向は認められなかった。なお、クロピドグレル投与でも同様であった。

2.7.6.2.22.2.5　薬物動態／薬力学的作用の関係

ADP 誘発 IPA の最大反応到達時間の平均値はチカグレロル投与後 2～4 時間で、チカグレロル及び AR-C124910XX の t_{max} と同様であった。このことから、ADP 誘発 IPA の作用発現が速やかで作用の程度がチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に関連していることが示唆された。

最終凝集率又は最大凝集率のいずれを測定した場合でも、投与 14 日目と 28 日目の ADP 誘発 IPA は同程度であったことから、長期的投与によって安定した効果が得られることが示唆された。ただし、これらの ADP 誘発 IPA は投与 1 日目よりも高かった。

最終凝集率又は最大凝集率のいずれを測定した場合でも、ADP 誘発 IPA とチカグレロルの平均曝露量との間に E_{max} 関係が確認された。チカグレロルの血漿中濃度上昇に対して、平均 IPA_{max}

は、最終凝集率を測定した場合は 90%、最大凝集率を測定した場合は 70%で頭打ちとなった。平均 IPA_{max} が頭打ちとなった最低曝露量は、平均 C_{max} では 800 ng/mL、平均 AUC では 5000 ng·h/mL であった。これらの値に $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の値が近かったのは、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与群であった。すなわち、チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与群では、血漿中濃度はチカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与群の 2 倍超に達しても、最大効果の上昇及び効果持続期間延長の程度は小さかった。

定常状態（投与 28 日目）における IPAmin（最終凝集率を測定）及びチカグレロルの $C_{ss,min}$ は、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 58%及び 122 ng/mL、100 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 84%及び 224 ng/mL、200 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 85%及び 687 ng/mL、400 mg 1 日 1 回投与群でそれぞれ 78%及び 399 ng/mL であった。400 mg 1 日 1 回投与群では $C_{ss,min}$ は 100 mg 1 日 2 回投与群の約 2 倍高値である一方、IPA_{min}（最終凝集率を測定）は低値であり、100 mg 1 日 2 回投与群を除いて、IPA_{min}（最終凝集率を測定）と $C_{ss,min}$ との間に E_{max} 関係が成立した。

最終凝集率又は最大凝集率のいずれを測定した場合でも、IPA_{max}、AUEC 及び IPA_{min} には、性別、年齢（65 歳以下、65 歳超）、体重（70 kg 未満、70 kg 以上）、喫煙状況、又はスタチン系製剤の併用による違いはみられなかった。

個々の患者のチカグレロルの血漿中濃度に対して出血時間をプロットした結果、個々の患者のチカグレロルの血漿中濃度と出血時間との間に関連性はみられなかった。

2.7.6.2.22.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.22.2.6.1 有害事象

2.7.6.2.22.2.6.1.1 有害事象の要約

投与期間（治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで）中に発現した有害事象の概略を表 266に示した。

投与期間中の全有害事象の発現例数及び件数は、チカグレロルの用量が高いほど増加した（チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群、100 mg 1 日 2 回投与群、200 mg 1 日 2 回投与群及び 400 mg 1 日 1 回投与群の順に、41 例中 21 例〔51%〕58 件、39 例中 26 例〔67%〕63 件、37 例中 30 例〔81%〕73 件、46 例中 35 例〔76%〕88 件；クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 37 例中 26 例〔70%〕62 件）。

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 100 mg 1 日 2 回投与群 1 例、200 mg 1 日 2 回投与群 1 例及び 400 mg 1 日 1 回投与群 3 例並びにクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 2 例の合計 7 例に発現した。有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群 1 例、100 mg 1 日 2 回投与群 2 例、200 mg 1 日 2 回投与群 2 例及び 400 mg 1 日 1 回投与群 4 例並びにクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 1 例の合計 10 例であった。この 10 例中 4 例は重篤な有害事象を発現した患者であった。その他の重要な有害事象を発現した患者は、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群 4 例、100 mg 1 日 2 回投与群 3 例、200 mg 1 日 2 回投与群 1 例及び 400 mg 1 日 1 回投与群 4 例並びにクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 3 例の合計 15 例であった。

Major bleeding は全体でチカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群の 1 例に 1 件（胃腸出血）発現したのみであった。Minor bleeding は全体で 82 例に発現し、このうち 75 例（92%）では軽度、7 例（8%）では中等度であった。Minor bleeding の発現には、チカグレロルの用量が高いほど増加す

る傾向がみられた。最も多く報告された出血事象は、チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群ともに挫傷であった。

表 266　投与期間中に発現した有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）				
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1日2回 41例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1日2回 39例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1日2回 37例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1日1回 46例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 37例
全有害事象	21 (51)	26 (67)	30 (81)	35 (76)	26 (70)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (3)	1 (3)	3 (7)	2 (5)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (2)	2 (5)	2 (5)	4 (9)	1 (3)
その他の重要な有害事象 [a]	4 (10)	3 (8)	1 (3)	4 (9)	3 (8)
Major bleeding	0	0	0	1 (2)	0
Minor bleeding	12 (29)	17 (44)	19 (51)	22 (48)	12 (32)
出血	12 (29)	17 (44)	19 (51)	23 (50)	12 (32)
治験薬との関連性あり [b] と判断された出血	12 (29)	17 (44)	18 (49)	22 (48)	11 (30)
出血を除く有害事象	18 (44)	15 (38)	18 (49)	24 (52)	20 (54)
治験薬との関連性あり [b] と判断された出血を除く有害事象	6 (15)	5 (13)	8 (22)	8 (17)	4 (11)
	件数				
全有害事象	58	63	73	88	62

治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間までを「投与期間」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。

b　治験薬との因果関係について「Probably or Possibly Caiused by Drug」と評価された有害事象を「治験薬との関連性あり」と判断された有害事象と定義した。なお、治験薬との因果関係が不明の場合は「Probably or Possibly Caiused by Drug」と評価することとした。

試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 S4、表 11.3.2.16 及び表 11.3.2.35 から引用

2.7.6.2.22.2.6.1.2　出血を除く有害事象

投与期間中に発現したすべての有害事象（出血を除く）の器官別大分類別発現例数（%）を表 267に、投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象（出血を除く）の基本語別発現例数（%）を表 268に示した。

出血を除く有害事象の器官別大分類として最も多く報告されたものは、呼吸器、胸郭および縦隔障害であり、次いで神経系障害、胃腸障害であった。

出血を除く有害事象の中で最も多く報告されたのは、呼吸困難であった。呼吸困難の発現には明らかにチカグレロルの用量との関連がみられた（チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群、100 mg 1 日 2 回投与群、200 mg 1 日 2 回投与群及び 400 mg 1 日 1 回投与群の順に、41 例中 4 例〔10%〕、

39 例中 4 例〔10%〕、37 例中 6 例〔16%〕、46 例中 9 例〔20%〕）。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では呼吸困難の報告はなかった。全投与群合計 23 例（男性 17 例、女性 6 例）で報告された呼吸困難の発現件数は 29 件（5 例で 2 件以上発現）であった。この 29 件中 8 件が中等度、21 件が軽度と判定され、治験薬との関連性ありと判断されたのは 16 件であった。既往歴として 23 例中 1 例が慢性閉塞性肺疾患（COPD）を、1 例がうっ血性心不全を有していた。アテローム性動脈硬化症患者を対象とする本試験以前には健康被験者を対象とした試験が複数実施されているが、これらの試験では呼吸困難の報告はなかった。呼吸困難の持続期間及び発現時期には、チカグレロルの用量との関連はみられなかった。呼吸困難の発現と年齢には関連がうかがわれた（60 歳超の患者の報告が多かった）が、性別又は喫煙状況との関連はみられなかった。

呼吸困難に次いで多く報告されたのは、浮動性めまい及び頭痛（いずれも器官別大分類では神経系障害に分類される有害事象）であり、全体でそれぞれ 12 例及び 10 例で報告された。これらの有害事象の発現にはチカグレロルの用量との関連はみられなかった。浮動性めまいは全投与群合計 12 例に 13 件発現し、そのすべてを重要な有害事象と判断した（詳細は2.7.6.2.22.2.6.5項参照）。

表 267　投与期間中に発現した有害事象（出血を除く）の器官別大分類別発現例数（%）（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%）				
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1日2回 41例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1日2回 39例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1日2回 37例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1日1回 46例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 37例
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (12)	6 (15)	7 (19)	10 (22)	1 (3)
神経系障害	5 (12)	9 (23)	2 (5)	7 (15)	4 (11)
胃腸障害	3 (7)	5 (13)	4 (11)	6 (13)	3 (8)
全身障害および投与局所様態	5 (12)	3 (8)	4 (11)	2 (4)	3 (8)
感染症および寄生虫症	2 (5)	3 (8)	2 (5)	2 (4)	5 (14)
筋骨格系および結合組織障害	4 (10)	4 (10)	1 (3)	2 (4)	2 (5)
臨床検査	4 (10)	0	4 (11)	1 (2)	1 (3)
腎および尿路障害	1 (2)	0	0	3 (7)	2 (5)
心臓障害	1 (2)	0	1 (3)	1 (2)	2 (5)
皮膚および皮下組織障害	1 (2)	0	2 (5)	0	2 (5)
血管障害	1 (2)	0	1 (3)	0	3 (8)
眼障害	0	1 (3)	0	1 (2)	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3)	1 (3)	1 (2)	0
代謝および栄養障害	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (3)
耳および迷路障害	1 (2)	1 (3)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (3)	0	1 (3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (3)

事象名：MedDRA/J ver.11.1
治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで「投与期間」と定義した。
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 28 及び表 11.3.2.5 から引用

表 268　投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象（出血を除く）の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

基本語	例数（%）				
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1 日 2 回 41 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1 日 2 回 39 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1 日 2 回 37 例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1 日 1 回 46 例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1 日 1 回 37 例
呼吸困難	4 (10)	4 (10)	6 (16)	9 (20)	0
浮動性めまい	4 (10)	2 (5)	1 (3)	4 (9)	1 (3)
頭痛	0	5 (13)	1 (3)	1 (2)	3 (8)
尿中赤血球	3 (7)	0	4 (11)	0	1 (3)
下痢 NOS	0	1 (3)	2 (5)	2 (4)	2 (5)
鼻咽頭炎	2 (5)	1 (3)	2 (5)	0	2 (5)
疲労	2 (5)	1 (3)	0	0	2 (5)
上腹部痛	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0	0
胸痛	1 (2)	0	2 (5)	1 (2)	0
背部痛	1 (2)	2 (5)	0	0	1 (3)
四肢痛	1 (2)	2 (5)	0	1 (2)	0
膀胱炎 NOS	1 (2)	0	0	1 (2)	2 (5)
咳嗽	0	2 (5)	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver.11.1
治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで「投与期間」と定義した。
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 S5 から引用

2.7.6.2.22.2.6.1.3　出血

投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上に発現した出血の基本語別発現例数（%）を表 269 に示した。

最も多く報告された出血は、チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群ともに挫傷（全投与群合計 43 例）であり、次いで鼻出血（合計 19 例）、静脈穿刺部位内出血（合計 8 例）並びに皮下血腫及び血腫 NOS（各合計 7 例）の報告が多かった。挫傷の発現例数は各投与群でほぼ同数であった（チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群、100 mg 1 日 2 回投与群、200 mg 1 日 2 回投与群及び 400 mg 1 日 1 回投与群の順に、41 例中 5 例〔12%〕、39 例中 9 例〔23%〕、37 例中 9 例〔24%〕、46 例中 12 例〔26%〕；クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 37 例中 8 例〔22%〕）。鼻出血の発現にはチカグレロルの用量との関連がみられた（チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群、100 mg 1 日 2 回投与群、200 mg 1 日 2 回投与群及び 400 mg 1 日 1 回投与群の順に、41 例中 1 例〔2%〕、39 例中 4 例〔10%〕、37 例中 4 例〔11%〕、46 例中 8 例〔17%〕；クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 37 例中 2 例〔5%〕）。

表 269　投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上に発現した出血の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

基本語	例数（%）				
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 1日2回 41例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 100 mg 1日2回 39例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1日2回 37例	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1日1回 46例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ 75 mg 1日1回 37例
挫傷	5 (12)	9 (23)	9 (24)	12 (26)	8 (22)
鼻出血	1 (2)	4 (10)	4 (11)	8 (17)	2 (5)
静脈穿刺部位内出血	1 (2)	0	1 (3)	2 (4)	4 (11)
皮下血腫	1 (2)	2 (5)	1 (3)	3 (7)	0
血腫 NOS	1 (2)	1 (3)	3 (8)	2 (4)	0
静脈穿刺部位出血	0	1 (3)	2 (5)	0	0
出血時間延長	1 (2)	0	2 (5)	0	0

事象名：MedDRA/J ver.11.1
治験薬の初回投与以降、最終投与後 48 時間まで「投与期間」と定義した。
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、表 31 から引用

2.7.6.2.22.2.6.2　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。

2.7.6.2.22.2.6.3　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 270に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回投与群 1 例、200 mg 1 日 2 回投与群 1 例及び 400 mg 1 日 1 回投与群 3 例並びにクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 2 例の合計 7 例に発現した。このうち 4 例で発現した重篤な有害事象は、治験薬との関連性なしと治験担当医師により判断された。残り 3 例に発現した治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群 1 例の胃腸出血 NOS（Major bleeding に該当）及び胃粘膜びらん、チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群 1 例のメレナ（Minor bleeding に該当）、チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与群 1 例の過量投与 NOS であった。なお、無作為割付け前に重篤な有害事象を発現した患者が 1 例（胸痛）あり、無作為割付けされずに試験を中止した。

表 270　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00008：安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	投与期間（日）	有害事象（基本語）	発現日：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	[redacted]	白人	女	7[redacted]	29	失神	13[a]	1	回復	中等度	非重篤	なし	継続[a]
100 mg bid						脳振盪	13[a]	2	回復	中等度	重篤	なし	継続[a]
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	[redacted]	白人	男	7[redacted]	28	心不全 NOS	4	6	回復	中等度	重篤	なし	継続
200 mg bid						過量投与 NOS	28[b]	5[b]	回復	軽度	重篤	あり	投与中止[b]
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	[redacted]	白人	男	6[redacted]	29	浮動性めまい	2	4	回復	軽度	非重篤	なし	継続
400 mg qd						挫傷	9	NA	未回復	軽度	非重篤	あり	継続
						重感	25	2	回復	中等度	重篤	なし	継続
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	[redacted]	白人	男	6[redacted]	27	胃腸出血 NOS	27	9	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
400 mg qd						胃粘膜びらん	27	9	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
						扁桃炎	32	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	NA
						痔核	32	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	NA
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	[redacted]	白人	男	7[redacted]	4	メレナ	4	2	回復	中等度	重篤	あり	投与中止
400 mg qd													
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	[redacted]	白人	男性	5[redacted]	25	気管支炎 NOS	17	6	回復	軽度	非重篤	なし	継続
75 mg qd						多発性関節炎	23	3	回復	中等度	非重篤	なし	継続
						多発性関節炎	25	NA	未回復	重度	重篤	なし	投与中止
ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ	[redacted]	白人	男性	5[redacted]	28	高血糖 NOS	11	5	回復	軽度	重篤	なし	継続
75 mg qd						不眠症	12	3	回復	軽度	非重篤	なし	継続

事象名：MedDRA/J ver.11.1、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与、NA：該当せず
投与期間は、治験薬の投与開始日（投与 1 日目）から最終投与日までの日数を表示（最終投与日が投与 29 日目であれば「29」と表示）
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
a　胃内視鏡検査を計画していたため、投与 11 日目から一時的に治験薬投与を中断していた。投与 14 日目から治験薬投与を再開した。
b　当該患者は、4 週間の治験薬投与後、息切れを解消しようと誤って 2 回（20[redacted] 年 10 月 30 日及び 11 月 2 日〔投与 28 日目〕）に合計 8 剤（チカグレロル 6 錠及びクロピドグレル 2 [redacted]）を過剰に服用した。症状はみられなかったが予防と観察のために入院させ、5 日後（持続期間に相当）に退院させた。
試験 D5130C00008 の治験総括報告書、8.4.2 項及び表 11.3.4.1 並びに付録 12.2.5 及び 12.2.7 から引用

2.7.6.2.22.2.6.4 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中止に至った患者は合計 10 例であった。その内訳は、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群 1 例（尿路出血）、100 mg 1 日 2 回投与群 2 例（呼吸困難及び下痢；血腫 NOS）、200 mg 1 日 2 回投与群 2 例（メレナ；過量投与 NOS）及び 400 mg 1 日 1 回投与群 4 例（斑状出血及び鼻出血；血腫 NOS；胃腸出血 NOS 及び胃粘膜びらん；メレナ）並びにクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 1 例（多発性関節炎）であった。この 10 例中 4 例は重篤な有害事象を発現した患者であった（チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与群の過量投与 NOS；チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群の胃腸出血 NOS 及び胃粘膜びらん〔いずれも重篤〕、メレナ；クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の多発性関節炎）（2.7.6.2.22.2.6.3項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも、治験薬との関連性ありと治験担当医師により判断された。

2.7.6.2.22.2.6.5 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象を発現したと判定された患者は合計 15 例であった。その内訳は、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群 4 例（すべて浮動性めまい）、100 mg 1 日 2 回投与群 3 例（浮動性めまい 2 例；失神 1 例）、200 mg 1 日 2 回投与群 1 例（浮動性めまい〔2 件〕）及び 400 mg 1 日 1 回投与群 4 例（すべて浮動性めまい）並びにクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 3 例（低血圧 NOS；起立性低血圧；浮動性めまい）であった。

全体で 12 例に 13 件の浮動性めまいが発現した。浮動性めまいを発現した患者 12 例の年齢範囲は 34～81 歳、男性 9 例及び女性 3 例（チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群及び 400 mg 1 日 1 回投与群並びにクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群、各 1 例）であった。浮動性めまいの重症度はすべて軽度又は中等度で、浮動性めまいにより治験薬投与中止に至った患者はなかった。少数の患者では浮動性めまいは一過性（持続時間が 4 時間まで）であったが、残りの患者ではより長く、間欠的に発現し、3～29 日間持続した。このうち 3 例（チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群 2 例及び 200 mg 1 日 2 回投与群 1 例）は、最終投与後 7 日目の追跡調査時にも未回復であった。2 例を除き、アスピリン及び 1 種類以上の併用薬（アンジオテンシン変換酵素〔ACE〕阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、硝酸薬、チアジド系製剤、β遮断薬及びカルベジロール）を服用しており、いずれも副作用として浮動性めまいを引き起こす可能性がある薬剤であった。いずれの患者でも、浮動性めまいの発現に関連した仰臥位又は立位血圧の顕著な変動はみられなかった。

チカグレロル投与群で発現した浮動性めまい以外のその他の重要な有害事象は、失神（100 mg 1 日 2 回投与群 1 例）であった。失神を発現した患者は女性で ACE 阻害薬を併用していた。失神の重症度は中等度、投与 13 日目に発現し、一過性（持続時間 2 分間）で回復した。治験薬投与は継続された。失神の発現に関連した仰臥位又は立位血圧の顕著な変動はみられなかった。

2.7.6.2.22.2.6.6 臨床検査値

2.7.6.2.22.2.6.6.1 血液学的検査

血液学的検査項目の平均値の推移には減少傾向はみられなかったものの、一部の患者でヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少がみられた。

臨床的に重要な変動（ベースラインから 150 g/L を超えるヘモグロビン値の減少及び／又は 0.05 を超えるヘマトクリット値の減少）がみられた患者は全体で 9 例であった。その内訳は、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群 1 例、100 mg 1 日 2 回投与群 2 例、200 mg 1 日 2 回投与群 1 例及び 400 mg 1 日 1 回投与群 3 例並びにクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群 2 例であり、投与群間でほぼ同様にみられた。9 例中 7 例では 200 g/L を超えるヘモグロビン値の減少がみられた。この 7 例中 3 例では出血に関連しており、チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与群の 1 例では血腫 NOS 及び挫傷、チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群の 1 例では胃腸出血 NOS（Major bleeding）、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群の 1 例では鼻出血及びメレナが報告された。

2.7.6.2.22.2.6.6.2 血液生化学検査

チカグレロル投与群では血中尿酸増加（約 5～10%）の傾向が認められ、一方、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では約 10%の血中尿酸減少が認められた。他の検査項目では、個々の患者の変動はみられたものの、治験薬投与との明らかな関連性を示すものではなかった。

2.7.6.2.22.2.6.6.3 尿検査

少数の患者で糖又はヘモグロビンが陽性となる変動はみられたものの、治験薬投与との明らかな関連性を示すものではなかった。

2.7.6.2.22.2.6.7 バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見及びその他の安全性の項目

バイタルサイン、12 誘導心電図データ及び身体所見には、チカグレロルによる臨床的に重要な影響はみられなかった。

2.7.6.2.22.3 結論

アテローム性動脈硬化症患者を対象に、二重盲検下で 28 日間、チカグレロル（50、100 若しくは 200 mg 1 日 2 回又は 400 mg 1 日 1 回）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）とアスピリンを併用投与し、チカグレロルの薬力学、体内動態及び安全性を検討した。

投与 1 日目では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも大きい ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値がチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与群で認められ、その程度はチカグレロルの用量に伴って大きくなり、チカグレロル 400 mg 1 日 1 回投与群で最も大きかった。投与 14 日目及び 28 日目では、チカグレロル投与群の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、50 mg 1 日 2 回投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群と同程度、チカグレロル 100 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 1 回投与群ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも大きかった。

投与 14 日目及び 28 日目において、3 つの高用量のチカグレロル投与群間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均の差は概ね 10%未満であった。ADP 誘発 IPA のパターンは、IPA 算出のために最終凝集率を測定した場合と最大凝集率を測定した場合とで同じであり、また、安全性解析対象集団の結果と PP 解析対象集団の結果は同様であった。コラーゲン誘発 IPA の結果も同様であった。

投与 28 日目の平均出血時間は、すべてのチカグレロル投与群でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群よりも長かった。ただし、出血時間とチカグレロルの用量との比例関係及び投与前値と比較したときの出血時間の延長倍率とチカグレロルの用量との比例関係のいずれもみられなかった。

チカグレロル投与後の CRP 値のベースラインからの変化に一定の傾向は認められなかった。

チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態には線形性がみとめられたが、チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与群及び 400 mg 1 日 1 回投与群の定常状態での曝露量は用量比よりもやや上昇した。定常状態でのチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は安定しており、予測可能であった。

最終凝集率又は最大凝集率のいずれを測定した場合でも、ADP 誘発 IPA とチカグレロルの平均曝露量との間に E_{max} 関係が確認された。チカグレロルの血漿中濃度上昇に対して、平均 IPA_{max} は、最終凝集率を測定した場合は 90%、最大凝集率を測定した場合は 70%で頭打ちとなった。平均 IPA_{max} が頭打ちとなる最低曝露量は、平均 C_{max} では 800 ng/mL、平均 AUC では 5000 ng·h/mL であった。個々の患者のチカグレロルの血漿中濃度と出血時間との間に関連性はみられなかった。

発現した出血事象は、1 件の Major bleeding を除き、すべて Minor bleeding であった。Minor bleeding の発現には、チカグレロルの用量が高いほど増加する傾向がみられた。Minor bleeding 発現例の 92%が軽度、8%が中等度であった。出血を除く有害事象の中で最も多く報告されたのは、呼吸困難であった。呼吸困難の発現には明らかにチカグレロルの用量との関連がみられた。一方で、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では呼吸困難の報告はなく、本試験以前に実施されたチカグレロルの複数の臨床試験でも報告はなかった。呼吸困難に次いで浮動性めまい及び頭痛も多く報告されたが、これらはクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群でも発現した。

チカグレロル投与群では血中尿酸増加（約 5～10%）の傾向が認められ、一方、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与群では約 10%の血中尿酸減少が認められた。他の検査項目では、個々の患者の変動はみられたものの、治験薬投与との明らかな関連性を示すものではなかった。

バイタルサイン、12 誘導心電図データ及び身体所見には、チカグレロルによる臨床的に重要な影響はみられなかった。概して、本試験の対象である症候性のアテローム性動脈硬化症患者において、チカグレロルの安全性プロファイルは許容できると考えられた。

2.7.6.2.23 薬物動態に対する年齢及び性別の影響の検討試験（試験 D5130C00014）

2.7.6.2.23.1 試験方法

試験方法の概略を表 271に示した。

表 271 試験方法の概略（試験 D5130C00014）

項目	内容
治験の標題	健康な男性及び女性被験者に AZD6140 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性に対して、年齢及び性別が及ぼす影響を評価する非盲検非無作為化並行群間比較試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> 健康被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対して、年齢及び性別が及ぼす影響を評価する。 <u>副次的目的：</u> 1. 健康被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性に対して、年齢及び性別が及ぼす影響を評価する。 2. 健康被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの薬力学（ADP 誘発 IPA 及び出血時間）に対して、年齢及び性別が及ぼす影響を検討する。 3. 健康被験者におけるチカグレロルの体内動態と薬力学的パラメータ（ADP 誘発 IPA）の関係に対して、年齢及び性別が及ぼす影響を検討する。 4. チカグレロルの体内動態及びチカグレロルに対する反応に重要な遺伝的要因を探索する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、並行群間比較、単施設、単回投与試験
主要な選択基準	健康な白人（人種は自己申告）の男性又は閉経後若しくは外科的避妊手術を施術されている女性；年齢 18～45 歳の者、又は 65 歳以上の者；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	チカグレロルと化学構造が類似している薬剤（例：アデニンヌクレオシド系抗ウイルス剤、免疫抑制剤）及びその賦形剤に対し不耐性又は過敏症の既往がある者；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（ただし、18～45 歳の白人女性の場合、タバコ 1 日 10 本未満の喫煙歴であれば組入れ可。試験期間中の喫煙は禁止。）
目標症例数	解析対象例数として合計 40 例（若年〔18～45 歳〕健康男性被験者、若年健康女性被験者、高齢〔65 歳以上〕健康男性被験者及び高齢健康女性被験者の 4 グループ、各 10 例）
症例数の設定根拠	過去に実施した試験で、対数変換した AUC の被験者間標準偏差は約 0.385 であった。この結果に基づき、被験者数を合計 40 例（各グループ 10 例）とすると、AUC のすべての対比の 90%信頼区間は、実測値の 0.75～1.33 倍範囲となると算出された。

表 271　試験方法の概略（試験 D5130C00014）

項目	内容
使用薬剤	チカグレロル錠 100 mg：初期製剤 （製剤番号 製剤8＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	チカグレロル 200 mg を単回投与 投与 1 日目の朝、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
治験スケジュール	表 272を参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、単回投与（投与 1 日目）とし、投与前日～投与 4 日目まで被験者を入院させて検査・観察を実施した。
評価項目	薬物動態 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）、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}、AUC に占める外挿部分面積の割合 AUC_{ext}、消失速度定数λ_z、非結合型分率 f_u、経口クリアランス CL/F、見かけの終末相分布容積 V_z/F、血漿中濃度 AR-C124910XX：C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{½}$、AUC_{0-t}、AUC_{ext}、λ_z、f_u、血漿中濃度 薬力学 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（Simplate Ⅱ™法） 薬物動態／薬力学的作用の関係 シグモイド型の濃度－作用曲線から推定される 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）の最大効果 E_{max}、50%有効濃度 EC_{50} 安全性 有害事象、12 誘導心電図、血圧、脈拍数、身体所見、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び凝固パラメータ）
解析方法	薬物動態：薬物動態解析の主要モデルには、年齢、性別、及び年齢と性別との交互作用を因子とする分散分析（ANOVA）（不等分散）を用いた。この解析の結果がグループ間分散の実際の差を支持しなかった場合は、等分散を仮定し、モデルを修正した。チカグレロル及び AR-C124910XX の対数変換した C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} を用いて、モデルにあてはめた。モデルを用いて 3 つのグループ（若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者）のそれぞれと若年男性被験者グループとの差及び 90%信頼区間を算出し、逆対数変換により幾何平均の比とその 90%信頼区間を求めた。 主要な比較は以下のとおりとした： 1. 若年被験者に対する高齢被験者（男性被験者と女性被験者を統合）の幾何平均の比及びその 90%信頼区間 2. 男性被験者に対する女性被験者（若年被験者と高齢被験者を統合）の幾何平均の比及びその 90%信頼区間

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 271　試験方法の概略（試験 D5130C00014）

項目	内容
	その他の比較は副次的な比較として扱った： 3. 男性被験者及び女性被験者のそれぞれについて、若年被験者に対する高齢被験者の幾何平均の比及びその 90%信頼区間 4. 若年被験者及び高齢被験者のそれぞれについて、男性被験者に対する女性被験者の幾何平均の比及びその 90%信頼区間 チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータは、年齢層＋性別（4 グループ別）、年齢層別（男性被験者と女性被験者を統合）、及び性別（若年被験者と高齢被験者を統合）にて記述統計量を用いて要約した。チカグレロル及び AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} を、年齢層別、性別、及び年齢層＋性別（4 グループ別）に、箱ひげ図で示した。 チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度の平均値の推移及び個々の被験者の推移を図示した。 薬力学：ADP 誘発 IPA は、規定の各評価時点で 4 グループ別に標準的な要約統計量を用いて要約した。個々の被験者の ADP 誘発 IPA を時間に対してプロットし、また、ADP 誘発 IPA の平均値の経時的推移を図示した。出血時間は、規定の各評価時点で 4 グループ別に標準的な要約統計量を用いて要約した。 薬物動態／薬力学的作用の関係：チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と血小板凝集阻害作用の関係についてシグモイド E_{max} モデルを用いて探索した。
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

表 272　治験スケジュール（試験 D5130C00014）

項目 日	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期 (-21～ -1)	-1	1											2			3	4	
投与からの時間			投与前	0	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	18	24	36	48	72	終了[a]
同意取得、通常の診察	X																		
適格性確認	X	X	X																
病歴・薬歴、アルコール・薬物検査[b]	X	X																	
簡易病歴・簡易診察		X																	X
ｱﾗｷﾄﾞﾝ酸誘発血小板凝集検査	X	X																	
HIV、HBsAg、C 型肝炎検査	X																		
臨床検査[c]	X	X													X				X
12 誘導心電図	X		X						X						X				X
バイタルサイン[d]	X	X	X				X		X				X		X		X		X
妊娠検査、FSH 測定[e]	X	X																	X
チカグレロル投与				X															
薬物動態評価用検体採取			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
タンパク結合評価用検体採取							X		X										
ADP 誘発血小板凝集検査		X	X[f]		X	X	X		X		X		X		X	X	X	X	
遺伝子検査用採血			X																
出血時間測定	X		X						X						X				
有害事象・併用薬	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
退院																			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、FSH：卵胞刺激ホルモン、ADP：アデノシンニリン酸

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後に実施。

b　呼気中アルコール検査は投与前日のみ実施。尿中薬物検査はスクリーニング時及び投与前日に実施。

c　血液生化学検査、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）及び尿検査を実施。

d　仰臥位及び起立時の血圧及び脈拍数を測定。体温はスクリーニング時及び投与前日のみ測定。

e　血清妊娠検査及び FSH 検査は、若年（18～45 歳）女性のみ実施。FSH 検査はスクリーニング時のみ実施。

f　ベースライン時は、ADP 誘発血小板凝集検査用検体を 2 セット採取。

試験 D5130C00014 の治験総括報告書、表 1 から引用

2.7.6.2.23.2 試験成績

2.7.6.2.23.2.1 被験者の内訳

合計 40 例の健康白人被験者（若年〔18～45 歳〕男性、若年女性、高齢〔65 歳以上〕男性及び高齢女性の 4 グループ、各 10 例）が本試験に組み入れられ、すべての被験者にチカグレロルが投与された。若年女性被験者 1 例が有害事象により試験を中止したため、試験を完了した被験者は合計 39 例であった。

チカグレロルを投与された 40 例全例が安全性解析対象集団に採用された。本試験では、チカグレロルの体内動態及び薬力学に重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱はなかったため、試験を完了した 39 例が薬物動態及び薬力学の評価可能と判断され、薬物動態及び薬力学の各解析対象集団に採用された。

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 273に示した。

表 273 人口統計学的特性（試験 D5130C00014：安全性解析対象集団）

特性		若年男性 10 例	若年女性 10 例	高齢男性 10 例	高齢女性 10 例
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	29.0 (6.8)	40.4 (4.8)	67.5 (2.5)	70.1 (3.7)
	範囲	22～43	29～45	65～73	66～75
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	179.3 (8.7)	165.0 (5.9)	172.8 (6.0)	158.5 (7.8)
	範囲	163～190	157～177	160～180	144～170
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	77.9 (13.6)	62.5 (16.2)	77.2 (6.2)	65.4 (10.0)
	範囲	54～100	48～94	68～86	53～84
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	24.3 (3.7)	22.7 (4.6)	26.0 (2.4)	26.1 (3.4)
	範囲	20～30	19～30	21～29	22～30

若年被験者は年齢 18～45 歳、高齢被験者は年齢 65 歳以上
試験 D5130C00014 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.23.2.2 薬物動態の結果

若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を検討した。チカグレロルの体内動態パラメータを表 274に示した。

経口投与後、チカグレロルは速やかに吸収され、チカグレロルの t_{max} の中央値は、いずれのグループにおいても 2.5～3.0 時間であった。C_{max} 及び AUC の幾何平均はともに、若年男性被験者で最も低く、高齢女性被験者で最も高かった。この結果は、チカグレロルの曝露量が若年被験者に比べて高齢被験者で高く、男性被験者に比べて女性被験者で高いことを反映していた。CL/F の幾何平均は、高齢女性被験者に比べて若年男性被験者で 2 倍高かった。$t_{½}$の中央値は、若年男性被験者（12.1 時間）及び高齢男性被験者（11.7 時間）ではほぼ同じであったが、若年女性被験者（13.5 時間）及び高齢女性被験者（15.5 時間）で長かった。

AR-C124910XX の体内動態は、全体的にチカグレロルの体内動態と類似していた。AR-C124910XX の t_{max} の中央値は、高齢女性被験者ではチカグレロルよりも 0.5 時間遅れたが、他の 3 グループではチカグレロルの t_{max} の中央値と同程度であった。このようなチカグレロルと AR-C124910XX との t_{max} の類似は、チカグレロルからの速やかな変換を示すと考えられた。AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC の幾何平均はともに、若年男性被験者で最も低く、高齢女性被験者で最も高かった。$t_{½}$の中央値は、若年男性被験者（9.9 時間）で最も短く、高齢女性被験者（15.0 時間）で最も長かった。

表 274　若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの体内動態パラメータ（試験 D5130C00014：薬物動態解析対象集団）

パラメータ [a]	チカグレロル 200 mg 単回			
	若年男性 10 例	若年女性 9 例	高齢男性 10 例	高齢女性 10 例
C_{max} (ng/mL)	671.5 (43.7)	1079.5 (31.0)	1160.4 (48.1)	1666.1 (31.9)
AUC (ng·h/mL)	5752.6 (42.1)	8818.9 (31.3)	9752.0 (55.8)	11965.0 (34.4)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	5698.3 (42.1)	8693.7 (32.1)	9654.9 (55.4)	11760.6 (33.9)
AUC_{ext} (%)	0.9 (37.0)	1.1 (79.2)	0.9 (48.7)	1.5 (68.3)
t_{max} (h)	3.0 (2.0～4.0)	3.0 (1.0～6.0)	2.5 (2.0～4.0)	3.0 (1.0～6.0)
$t_{½}$ (h)	12.1 (10.3～13.8)	13.5 (10.3～21.1)	11.7 (7.9～14.2)	15.5 (11.9～17.8)
CL/F (L/h)	34.8 (42.1)	22.7 (31.3)	20.5 (55.9)	16.7 (34.3)
V_z/F (L)	593.6 (44.0)	444.7 (55.6)	343.6 (50.4)	365.6 (36.2)
λ_z (h^{-1})	0.06 (0.05～0.07)	0.05 (0.03～0.07)	0.06 (0.05～0.09)	0.04 (0.04～0.06)

若年被験者は年齢 18～45 歳、高齢被験者は年齢 65 歳以上

a　C_{max}、AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC_{ext}、CL/F 及び V_z/F は幾何平均（変動係数〔%〕）；λ_z、t_{max} 及び $t_{½}$は中央値（範囲）。

試験 D5130C00014 の治験総括報告書、表 S3 から引用

チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に対して、年齢及び性別が及ぼす影響を、対数変換した C_{max}、AUC 及び $AUC_{0\text{-}t}$ を用いて、年齢、性別、及び年齢と性別との交互作用を因子とする ANOVA により検討した。

チカグレロルの体内動態パラメータを対象とした、年齢と性別との交互作用を因子とする ANOVA の結果を表 275に示した。若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者におけるチカグレロルの AUC は、若年男性被験者に比べて（幾何平均の比）、それぞれ 53%、70%及び 108%高かった。若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者におけるチカグレロルの C_{max} は、若年男性被験者に比べて、それぞれ 61%、73%及び 148%高かった。

性別を因子とする解析（若年被験者と高齢被験者を統合）では、チカグレロルの AUC 及び C_{max} は、男性被験者に比べて女性被験者でそれぞれ 37%及び 52%高かった。年齢を因子とする解析（男性被験者と女性被験者を統合）では、チカグレロルの AUC 及び C_{max} は若年被験者に比べて高齢被験者でそれぞれ 52%及び 63%高かった。

表 275　若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときのチカグレロルの C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} の比較：年齢と性別の交互作用を因子とする ANOVA（試験 D5130C00014：薬物動態解析対象集団）

エンドポイント		チカグレロル 200 mg 単回			
		若年男性 10 例	若年女性 9 例	高齢男性 10 例	高齢女性 10 例
AUC	平均値 (標準偏差)	6194.4 (2540.2)	9178.8 (2741.4)	11172.9 (7058.1)	12577.7 (4193.4)
(ng·h/mL)	幾何平均の比 [a]	-	1.53	1.70	2.08
	90%信頼区間	-	1.29, 1.82	1.44, 2.00	1.76, 2.46
AUC_{0-t}	平均値 (標準偏差)	6136.4 (2515.8)	9064.7 (2755.4)	11038.3 (6891.8)	12344.0 (4029.7)
(ng·h/mL)	幾何平均の比 [a]	-	1.53	1.69	2.06
	90%信頼区間	-	1.29, 1.81	1.44, 2.00	1.75, 2.44
C_{max}	平均値 (標準偏差)	727.7 (320.3)	1123.0 (325.5)	1274.9 (596.5)	1744.0 (584.9)
(ng/mL)	幾何平均の比 [a]	-	1.61	1.73	2.48
	90%信頼区間	-	1.37, 1.89	1.48, 2.02	2.12, 2.90

若年被験者は年齢 18～45 歳、高齢被験者は年齢 65 歳以上
a　若年男性被験者に対する幾何平均の比
試験 D5130C00014 の治験総括報告書、表 S4 から引用

AR-C124910XX の体内動態パラメータを対象とした、年齢と性別との交互作用を因子とする分散分析の結果、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者における AR-C124910XX の AUC は、若年男性被験者に比べて（幾何平均の比）、それぞれ 60%、52%及び 130%高かった。若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者における AR-C124910XX の C_{max} は、若年男性被験者に比べて、それぞれ 60%、64%及び 150%高かった。

性別を因子とする解析（若年被験者と高齢被験者を統合）及び年齢を因子とする解析（男性被験者と女性被験者を統合）で、AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} にみられた性別間及び年齢層間の差の傾向や程度は、チカグレロルの AUC 及び C_{max} にみられた結果と類似していた。

チカグレロル及び AR-C124910XX の蛋白結合率は、いずれのグループでも高く、99.7%を超えていた。

2.7.6.2.23.2.3　薬力学の結果

若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの薬力学を、20 μmol/L 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）及び出血時間により評価した。

チカグレロル投与後 0.5 時間から投与後 72 時間までの ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を表 276に示した。

ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、いずれのグループでも投与後 1 時間までには 55%超、投与後 2 時間までには 80%超、投与後 4 時間及び 8 時間では 90%超であった。投与後 12 時間の ADP 誘発 IPA の平均値はいずれのグループでも 75%を超えていたが、若年男性被験者（96%）で最も高く、高齢女性被験者（78%）で最も低かった。投与後 24 時間の ADP 誘発 IPA

の平均値は、若年男性被験者（85%）及び若年女性被験者（65%）では高値を維持していたが、高齢男性被験者（56%）及び高齢女性被験者（44%）では低下した。

表 276　若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）（試験 D5130C00014：薬力学解析対象集団）

投与後時間		チカグレロル 200 mg 単回			
		若年男性 10 例	若年女性 9 例	高齢男性 10 例	高齢女性 10 例
0.5 時間	平均値 (標準偏差)	33.3 (41.4)	30.8 (36.2)	24.8 (29.2)	21.5 (28.1)
	範囲	0～100.0	0～90.8	0～68.7	0～73.7
1 時間	平均値 (標準偏差)	81.5 (18.4)	57.5 (38.5)	65.5 (29.4)	57.1 (34.6)
	範囲	45.6～100.0	11.90～100.0	22.7～94.6	0～95.5
2 時間	平均値 (標準偏差)	96.1 (4.3)	94.8 (5.9)	93.9 (7.1)	82.6 (22.4)
	範囲	88.7～100.0	85.1～100.0	80.0～100.0	27.2～100.0
4 時間	平均値 (標準偏差)	99.5 (1.1)	97.3 (5.2)	94.7 (5.0)	92.9 (6.3)
	範囲	96.6～100.0	85.5～100.0	87.1～100.0	80.5～100.0
8 時間	平均値 (標準偏差)	98.4 (4.3)	97.4 (6.3)	95.3 (7.1)	93.0 (9.6)
	範囲	86.2～100.0	80.7～100.0	77.1～100.0	70.5～100.0
12 時間	平均値 (標準偏差)	95.6 (4.8)	92.3 (10.5)	81.4 (16.8)	78.0 (11.4)
	範囲	86.3～100.0	71.1～100.0	43.6～96.1	60.0～96.7
24 時間	平均値 (標準偏差)	84.9 (16.4)	65.4 (26.2)	55.7 (26.2)	44.2 (27.8)
	範囲	56.5～100.0	22.6～92.3	16.2～87.7	3.2～78.4
36 時間	平均値 (標準偏差)	43.6 (37.0)	40.2 (33.6)	23.5 (30.2)	22.5 (17.3)
	範囲	0～96.6	0～89.3	0～99.4	0～57.5
48 時間	平均値 (標準偏差)	23.7 (28.6)	19.0 (23.2)	10.6 (16.2)	5.0 (9.5)
	範囲	0～86.4	0～74.1	0～47.4	0～27.8
72 時間	平均値 (標準偏差)	7.7 (10.4)	6.4 (7.0)	4.3 (7.4)	11.5 (22.6)
	範囲	0～33.1	0～20.6	0～21.4	0～62.6

若年被験者は年齢 18～45 歳、高齢被験者は年齢 65 歳以上
試験 D5130C00014 の治験総括報告書、表 S2 から引用

出血時間の平均値は、いずれのグループでもベースラインでは約 5 分で、投与後 4 時間では 20 分超に延長した。また、出血時間の中央値は、いずれのグループでも投与後 4 時間では 30 分を超えていた。出血時間は投与後 24 時間までにほぼベースライン値まで回復した（平均値：8～17 分、中央値：6.5～12 分）。

2.7.6.2.23.2.4　薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と 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）との関係を、シグモイド E_{max} モデルを用いて探索的に検討した。

チカグレロルの血小板凝集阻害作用には、性別よりも、年齢による明らかな影響が認められた。ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の 50%有効濃度（EC_{50}）は、高齢男性被験者及び高齢女性被験者ではいずれも 93 ng/mL であったのに対し、若年男性被験者では 26 ng/mL、若年女性被験者では 43 ng/mL であった。高齢者でみられたチカグレロルの血小板凝集阻害作用低下は、チカグレロルの作用の経時推移のうち作用消失過程で顕著であった。投与後 24 時間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は若年男性被験者（85%）及び若年女性被験者（65%）では高値を維持していたが、高齢男性被験者（56%）及び高齢女性被験者（44%）では低下した。

チカグレロル及び AR-C124910XX の最高血漿中濃度は、若年男性被験者に比べて高齢女性被験者で 2 倍高かったにもかかわらず、モデルにより推定される ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の E_{max} は、若年男性被験者の 100%に比べて高齢女性被験者では 89%と、やや低い程度であった。なお、ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の E_{max} は若年女性被験者では 95%、高齢男性被験者では 98%と推定され、ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は高齢女性被験者ではやや低かったことを除いて、年齢層及び性別に関係なく 90%より高いことが示された。

チカグレロルの血漿中濃度と ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）との関係を検討した場合の EC_{50} にも、最終凝集率を測定した場合と同様の傾向がみられた。モデルにより推定される ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の E_{max} は、高齢女性被験者（66%）に比べて若年男性被験者（76%）で高かった。

2.7.6.2.23.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 277に示した。

本試験全体で、有害事象は 40 例中 4 例（若年女性被験者 3 例及び高齢女性被験者 1 例）に発現した。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象は発現しなかった。治験薬投与中止に至った有害事象が若年女性被験者 1 例に発現した。この被験者は、投与後 3 時間の採血時に血管迷走神経性失神を発現したために中止に至った（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。血管迷走神経性失神はアトロピンの投与により回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判断した。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

チカグレロルの忍容性は良好であり、安全性及び忍容性に対して年齢又は性別による明らかな影響は認められなかった。

表 277　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00014：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）			
	チカグレロル 200 mg 単回			
	若年男性 10 例	若年女性 10 例	高齢男性 10 例	高齢女性 10 例
全有害事象	0	3 (30)	0	1 (10)
死亡	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	1 (10)	0	0
その他の重要な有害事象 [a]	0	0	0	0

若年被験者は年齢 18～45 歳、高齢被験者は年齢 65 歳以上
a　重篤な有害事象を除く、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 D5130C00014 の治験総括報告書、表 28 から引用

2.7.6.2.23.3　結論

若年（18～45 歳）及び高齢（65 歳以上）の健康な男性及び女性被験者にチカグレロル 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対して、年齢及び性別が及ぼす影響を評価するとともに、安全性及び忍容性、薬力学、薬物動態／薬力学的作用の関係に対して、年齢及び性別が及ぼす影響を検討した。

チカグレロルの体内動態には年齢及び性別の影響が認められた。チカグレロルの C_{max} 及び AUC の幾何平均はいずれも、若年男性被験者で最も低く、高齢女性被験者で最も高かった。総じて、チカグレロルの曝露量は、若年被験者に比べて高齢被験者で高く、男性被験者に比べて女性被験者で高かった。AR-C124910XX の曝露量にも同様の傾向がみられた。

チカグレロル 200 mg 単回投与後には年齢層及び性別の 4 グループのいずれにおいても、十分に高い血小板凝集阻害（ADP 誘発 IPA〔最終凝集率を測定〕の平均値が投与後 4 時間及び 8 時間に 90%超）が認められた。ADP 誘発 IPA の差は年齢層間及び性別間で顕著であり、大半の評価時点で ADP 誘発 IPA の平均値は若年男性被験者で最も高く、高齢女性被験者で最も低かった。

出血時間は、4 グループのいずれにおいても、チカグレロル 200 mg の単回投与後 4 時間に大幅に延長した。また、投与後 24 時間までに、出血時間はほぼベースライン値まで回復した。

チカグレロルの血小板凝集阻害作用に対する感受性には、年齢の影響が認められた。モデルにより推定された、ADP 誘発 IPA に対するチカグレロルの EC_{50} は、若年被験者に比べて高齢被験者で高かった。ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は高齢女性被験者ではやや低かったことを除いて、年齢層及び性別に関係なく 90%より高いことが示された。E_{max} は、若年男性被験者に比べて高齢女性被験者でやや低かった。

チカグレロルの忍容性は良好であり、健康被験者にチカグレロル 200 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性に対して、年齢又は性別による明らかな影響は認められなかった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象（血管迷走神経性失神）が 1 例に発現したが、治験薬との関連性なしと判断された。

2.7.6.2.24 腎障害者における薬物動態の検討試験（試験 D5130C00015）

2.7.6.2.24.1 試験方法

試験方法の概略を表 278に示した。

表 278 試験方法の概略（試験 D5130C00015）

項目	内容
治験の標題	腎障害者での AZD6140 の体内動態、薬力学、安全性及び忍容性を、腎機能正常の健康被験者と比較検討する単回投与非無作為化非盲検並行群間比較試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を、重度腎障害者*と腎機能正常の健康被験者（以下、健康被験者）とで比較検討する。 <u>副次的目的：</u> 1. 重度腎障害者*及び健康被験者でのチカグレロルの安全性及び忍容性を評価する。 2. チカグレロル及び AR-C124910XX の薬力学を、重度腎障害者*と健康被験者とで比較検討する。 * 本試験は、以下のステージ 1 とステージ 2 の順に実施する計画であった。ステージ 1 の結果から、重度腎障害によって、チカグレロルの用量調節を必要とする程度まで薬物動態が変化することはないと確認されたため、ステージ 2 は実施しなかった。したがって、本表ではステージ 2 に関連する選択基準、目標症例数、症例数設定根拠等は記載していない。 ステージ 1：重度腎障害者（グループ 4：Cockcroft-Gault 式で算出した推定クレアチニンクリアランス値〔CrCL〕が 30 mL/min 未満）及び健康被験者（グループ 1：CrCL が 80 mL/min 以上；重度腎障害者と年齢、性別、体重が合うようマッチングさせた）で検討する。 ステージ 2：軽度腎障害者（グループ 2：CrCL が 50 mL/min 以上、80 mL/min 未満）及び中等度腎障害者（グループ 3：CrCL が 30 mL/min 以上、50 mL/min 未満）、並びに追加の重度腎障害者（グループ 4）及び健康被験者（グループ 1）で検討する。
治験デザイン	単回投与、非無作為化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験
主要な選択基準	すべての被験者： 年齢 18 歳以上の男性又は女性（健康被験者は、重度腎障害者と年齢〔65 歳未満又は 65 歳以上〕、性別及び体重〔75 kg 未満又は 75 kg 以上〕が合うようマッチングさせた*）；体重 50 kg 以上；BMI 18～35 kg/m^2；女性の場合、閉経後、外科的避妊手術を施術されている、又は医学的に容認できる避妊法を使用していること。

表 278　試験方法の概略（試験 D5130C00015）

項目	内容
	* 重度腎障害者 1 例ごとに健康被験者 1 例をマッチングさせ、可能な限り同じ治験実施施設内で年齢、性別及び体重が合う 1 組を組み入れた。重度腎障害者への投与後 2 週間以内に同一施設でマッチングできる健康被験者がいなかった場合には、その重度腎障害者にマッチングさせるための条件をすべての治験実施施設に提供した。なお、治験実施計画書 Amendment 1（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）までは、年齢を「±5 歳」、体重を「±5 kg」で合うようマッチングさせていたが、この時点までに利用可能な薬物動態データの予備的レビューの結果から、チカグレロルの体内動態は年齢及び体重の変化に比較的影響されにくいと考えられたため、年齢及び体重を合わせる条件を緩和し、それぞれ「65 歳未満又は 65 歳以上」及び「75 kg 未満又は 75 kg 以上」とした。 腎障害者： ・ スクリーニング時に Cockcroft-Gault 式又は治験担当医師の判断により実施した 24 時間蓄尿のいずれかに基づき算出した CrCL 値が以下の基準を満たす者。基準に合致することを入院時（投与 2 日前）に再確認した。 ・重度腎障害者：CrCL 30 mL/min 未満 ・ 腎障害の状態が安定している者（スクリーニング前の少なくとも 3 カ月間に、臨床的に問題となる推定 CrCL 値の変化がないと治験担当医師が判断した者） 健康被験者（腎機能正常）： ・ スクリーニング時に Cockcroft-Gault 式又は治験担当医師の判断により実施した 24 時間蓄尿のいずれかに基づき算出した CrCL 値が 80 mL/min 以上の者。基準に合致することを入院時（投与 2 日前）に再確認した。
主要な除外基準	チカグレロル又はチカグレロル錠の賦形剤に対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；透析が必要な者
目標症例数	組入れ例数として最大 24 例（重度腎障害者 12 例、健康被験者 12 例） 解析対象例数として 20 例（重度腎障害者 10 例、健康被験者 10 例）
症例数の設定根拠	これまでに実施した試験 D5130C05266 で、8 例の白人男性の健康被験者にチカグレロル 100 mg を単回経口投与したところ、C_{max} 及び AUC の変動係数はいずれも約 45.3%であった。ステージ 1 の重度腎障害者及び健康被験者が各 10 例であれば、C_{max} の比（腎障害者／健康被験者）の両側 90%信頼区間は、真の比の相対差 22.2%以内と推定された。したがって、脱落例を考慮して、ステージ 1 では最大 24 例（重度腎障害者 12 例、健康被験者 12 例）にチカグレロルを投与することとした。
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]）
用法・用量	チカグレロル 180 mg を単回経口投与 治験薬は一晩絶食後（10 時間）に投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	単回投与
治験スケジュール	表 279を参照。

表 278　試験方法の概略（試験 D5130C00015）

項目	内容
	スクリーニング期間 21 日間以内、投与期（6 日間〔入院〕：投与 2 日前～4 日目）とし、投与 7 日目に追跡調査を設定した。
評価項目	薬物動態 チカグレロル及び AR-C124910XX：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）、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}、消失半減期 $t_{½}$、チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比、非結合型分率 f_u（各被験者の全時点の平均を算出）、経口クリアランス CL/F（チカグレロルのみ） 薬力学 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）、最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$、最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、投与後 0 時間から 24 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-24}$、投与後 0 時間から 72 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-72}$ 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）
解析方法	薬物動態：対数変換した C_{max} 及び AUC それぞれについて、層化変数（性別、体重及び年齢）を変量効果、腎機能グループを固定効果とする混合効果モデルを用いて解析し、平均の差（腎障害者－健康被験者）及び両側 90%信頼区間を求めた。得られた差と両側 90%信頼区間を逆対数変換して、幾何平均の比（腎障害者／健康被験者）及び両側 90%信頼区間を求めた。 薬力学：$AUEC_{0-24}$ 及び $AUEC_{0-72}$ を解析した。併せて IPA_{max} も、正規分布を仮定して解析することとし、この仮定に反するようであれば対数変換を考慮することとした。IPA_{max}、$AUEC_{0-24}$ 及び $AUEC_{0-72}$ それぞれについて、層化変数（性別、体重及び年齢）を変量効果、腎機能グループを固定効果とする混合効果モデルを用いて解析した。目的とする平均の差（腎障害者－健康被験者）及び両側 95%信頼区間を求めた。
治験実施施設	米国 4 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 279　治験スケジュール（試験 D5130C00015）

項目	外来	入院																外来
来院	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ（来院 1）	投与期（来院 2）																追跡調査（来院 3）
日	-21～ -3	-2	1											2		3	4	7
投与からの時間			投与前	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	18	24	36	48	72	
推定 CrCL（Cockcroft-Gault 式[a]）	X	X																
同意取得、人口統計学的特性[b]	X																	
病歴・手術歴[c]、呼気又は尿中エタノール検査、尿中薬物検査	X	X																
通常の診察	X																	X
バイタルサイン[d]	X		X				X		X					X		X	X	X
臨床検査[e]	X	X														X		X
HIV 抗体、B 型及び C 型肝炎検査	X																	
12 誘導心電図	X	X												X				X
妊娠検査	X	X																X
選択・除外基準	X		X															
入院		X																
24 時間蓄尿[f]	X	X																
簡易診察[g]			X											X		X	X	
遺伝子検査用採血[h]			X															
チカグレロル投与				X														
薬物動態（総濃度）評価用検体採取[i]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態（ﾌﾘｰ体濃度）評価用検体採取[i]			X		X	X	X	X	X	X	X	X						
血小板凝集検査[i,j]		X	X				X		X		X	X		X		X	X	
併用薬	X	<==========>																X
有害事象[k]	X	<==========>																X

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、CrCL：クレアチニンクリアランス

a　血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault 式（CrCL ＝〔140 －年齢〕×体重〔kg〕/〔72 ×血清クレアチニン値〕）を用いて腎機能を推定した。女性被験者は、上記 Cockcroft-Gault 式に 15%減じた値とした。スクリーニング時に求めた推定 CrCL は腎機能グループ分けに用い、入院時（投与 2 日前）の CrCL で腎機能グループを確認した。CrCL を 24 時間蓄尿を用いて算出した場合は、Cockcroft-Gault 式による算出は不要。
b　一般的な人口統計学的特性データ（生年月日、性別及び人種）を収集。
c　スクリーニング時に病歴・手術歴の詳細を調査し、投与 2 日前の入院時に再調査した。
d　血圧、心拍数及び口腔温（°C）を測定。
e　血液生化学検査及び血液学的検査のための血液検体並びに尿検査のための中間尿検体を採取。スクリーニング時の血液学的検査には、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間を含む。
f　治験担当医師の判断により、スクリーニング時に 24 時間蓄尿を実施することで、Cockcroft-Gault 式による CrCL 算出に代えてもよいこととした。
g　評価対象を特定した簡易診察（外貌、腹部、肺及び心血管系の所見の評価）は治験薬投与前に必須とし、試験期間中は治験担当医師が必要と判断した場合に実施した。
h　遺伝子検査用採血を治験薬投与前に実施できなかった場合は、追跡調査までのいずれかの時点で実施。
i　治験実施計画書の規定時刻から 10%以内に検体採取すれば逸脱としなかったが、できる限り規定時刻に採取することとした。正確な採取時刻を分単位で症例報告書に記録した。
j　アラキドン酸誘発血小板凝集能を投与 2 日前に評価し、ADP 誘発血小板凝集能を投与 1～4 日目に評価した。
k　有害事象は、治験薬投与時から収集し、重篤な有害事象は、同意取得時から収集した。
注：各試験日は深夜 00：00 から開始する 24 時間に基づいて設定した。
試験 D5130C00015 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.24.2 試験成績

2.7.6.2.24.2.1 被験者の内訳

ステージ 1 には重度腎障害者 10 例及び健康被験者 10 例の合計 20 例が組み入れられ、チカグレロル 180 mg を単回経口投与された。20 例すべてがステージ 1 を完了した。ステージ 1 の結果から、チカグレロルの体内動態に対して重度腎障害が影響を及ぼさないことが確認されたため、ステージ 2 は実施しなかった。以下にステージ 1 の結果を記載した。

治験薬を投与された重度腎障害者 10 例及び健康被験者 10 例すべてを安全性解析対象とし、薬物動態、薬力学及び薬物動態／薬力学の解析も全例を対象とした。ただし、薬物動態解析対象のうち、重度腎障害者 3 例の CrCL 値は 20 mL/min 未満であり、CrCL 値に対する薬物動態パラメータの散布図では、これら 3 例の AUC 及び C_{max} が他の重度腎障害者に比べてかなり低かった。このため、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの解析は、これら 3 例のデータを含めた場合と含めない場合でそれぞれ実施した。

健康被験者及び重度腎障害者の内訳は、それぞれ男性 6 例及び女性 4 例であり、平均年齢は健康被験者 63.2 歳（範囲：33～72 歳）、重度腎障害者 66.9 歳（範囲：41～80 歳）、平均体重は健康被験者 77.6 kg（範囲：61.8～92.0 kg）、重度腎障害者 73.5 kg（範囲：52.6～87.0 kg）、平均 BMI は健康被験者 27.6 kg/m^2（範囲：23.0～32.7 kg/m^2）、重度腎障害者 27.6 kg/m^2（範囲：22.5～34.0 kg/m^2）であった。人種別では大半が白人（健康被験者 10 例、重度腎障害者 7 例）であった。ベースラインでの推定及び測定 CrCL の平均値は健康被験者ではそれぞれ 90.3 mL/min（範囲：77.2～115.0 mL/min）及び 104.3 mL/min（範囲：61.8～145.0 mL/min）、重度腎障害者ではそれぞれ 25.3 mL/min（範囲：17.3～36.5 mL/min）及び 27.8 mL/min（範囲：16.2～43.0 mL/min）であった。

2.7.6.2.24.2.2 薬物動態の結果

重度腎障害者及び健康被験者にチカグレロル 180 mg を単回経口投与したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の $t_{½}$の幾何平均及び t_{max} の中央値は、健康被験者と重度腎障害者でほぼ同じであり、チカグレロルの吸収並びにチカグレロル及び AR-C124910XX の排泄に対して、腎障害はほとんど影響を及ぼさないことが示された。

チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC を、重度腎障害者と健康被験者とで比較した結果を表 280に示した。

チカグレロルの AUC 及び C_{max} は、健康被験者に比べて重度腎障害者で約 20%低く、AR-C124910XX の AUC は健康被験者に比べて重度腎障害者で 17%高かった。しかしながら、チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は個人差が大きく、特に重度腎障害者の AUC で個人差が大きかった（変動係数 64～74%）。健康被験者よりも重度腎障害者で曝露量がやや低く、個人差が大きかった原因の 1 つとして、CrCL 20 mL/min 未満の 3 例では他の被験者（CrCL 20～145 mL/min）と比べてチカグレロルの C_{max} 及び AUC が低かったことが考えられた。チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量の腎機能グループ間の差は、AUC 及び C_{max} の個人差が大きかったことと比べて相対的に小さかったことから、全体的なチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は重度腎障害者と健康被験者とで大きく異ならないことが示唆された。

表 280 重度腎障害者及び健康被験者にチカグレロル 180 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の比較（試験 D5130C00015：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	健康被験者		重度腎障害者		幾何平均の比 [a]		
	例数	幾何平均	例数	幾何平均	点推定値	90%信頼区間	
						下限	上限
チカグレロル							
C_{max} (ng/mL)	10	1341.58	10	1093.87	0.815	0.558	1.191
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	10	9380.04	10	7545.52	0.804	0.533	1.214
AUC (ng·h/mL)	10	9584.16	10	7638.63	0.797	0.526	1.207
AR-C124910XX							
C_{max} (ng/mL)	10	349.38	10	363.59	1.041	0.815	1.329
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	10	3463.05	10	4073.02	1.176	0.826	1.674
AUC (ng·h/mL)	10	3537.11	10	4141.13	1.171	0.819	1.674

a 幾何平均の比：重度腎障害者／健康被験者
試験 D5130C00015 の治験総括報告書、表 S1 から引用

チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比は、健康被験者に比べて重度腎障害者で約 30～50%高かったが、この見かけの差には、重度腎障害者の大きな個人差が影響を及ぼしていると考えられた。

血漿蛋白結合率には健康被験者と重度腎障害者とで差はみられなかった。具体的には、チカグレロルの非結合型分率の幾何平均は健康被験者 0.16%、重度腎障害者 0.21%であり、AR-C124910XX の非結合型分率は健康被験者 0.18%、重度腎障害者 0.20%であった。非結合型分率の個人差は、チカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度が低くなるほど大きくなるとみられた。チカグレロル及び AR-C124910XX が低濃度の状態でみられた非結合型分率の大きな個人差の原因は主に、チカグレロル及び AR-C124910XX ともに血漿中フリー体濃度が低く、定量限界近くであったことによる分析法上の精度に起因していると考えられた。

2.7.6.2.24.2.3 薬力学の結果

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の ADP 誘発 IPA の IPA_{max}、$AUEC_{0-24}$ 及び $AUEC_{0-72}$ のいずれについても、健康被験者と重度腎障害者との平均の差は、統計学的に有意な差ではなかった。しかしながら、重度腎障害者の反応は、健康被験者に比べて個人差が大きかった。チカグレロルの薬力学的作用を ADP 誘発 IPA により評価したところ、概して、健康被験者と重度腎障害者とで差はみられなかった。

2.7.6.2.24.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロル、AR-C124910XX、及びチカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度と、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）の関係を、シグモイド E_{max} モデルを用いて評価した。血漿中濃度－作用曲線及び推定されたモデルパラメータは、健康被験者と重度腎障害者とで類似していた。

2.7.6.2.24.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 281に示した。

有害事象は、重度腎障害者 10 例中 4 例に 7 件及び健康被験者 10 例中 6 例に 11 件発現した。有害事象の発現率は健康被験者と重度腎障害者でほぼ同様であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、健康被験者では 3 例に 3 件発現したが、重度腎障害者では発現しなかった。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止例の報告はなかった。その他の重要な有害事象は、重度腎障害者に 2 例 3 件（呼吸困難 1 例 2 件、性器出血 1 例 1 件）、健康被験者に 2 例 2 件（挫傷発生の増加傾向 1 例 1 件、血腫 1 例 1 件）発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。大半の有害事象の重症度は軽度で、健康被験者に発現した挫傷発生の増加傾向 1 件を除き、試験終了時までに回復した。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

チカグレロルの忍容性は、重度腎障害者及び健康被験者ともに良好であった。

表 281 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00015：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 180 mg 単回			
	健康被験者 10 例		重度腎障害者 10 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	6 (60)	11	4 (40)	7
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	3 (30)	3	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	2 (20)	2	2 (20)	3
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	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 D5130C00015 の治験総括報告書、表 34 から引用

2.7.6.2.24.3 結論

重度腎障害者にチカグレロル 180 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を、重度腎障害者と年齢、性別及び体重が合うようマッチングさせた腎機能正常の健康被験者と比較検討するとともに、薬力学、安全性及び忍容性を検討した。

重度腎障害は、チカグレロルの体内動態及び薬力学的作用（血小板凝集阻害作用）に対してほとんど影響を及ぼさなかった。このため、腎障害者に対するチカグレロルの用量調節は必要ないことが示された。

- チカグレロルの吸収、代謝及び排泄に対して、腎障害は影響を及ぼさなかった。

- 重度腎障害者のうち CrCL が 20 mL/min 未満の被験者によってこの腎機能グループにおける曝露量の個人差が大きくなり、その影響から、重度腎障害者グループ全体としてのチカグレロル曝露量は健康被験者グループよりも低下したと考えられた。
- 薬物動態／薬力学的作用の関係には、健康被験者と重度腎障害者とで差はみられなかった。
- チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿蛋白結合率には、健康被験者と重度腎障害者とで差はみられなかった。

ADP 誘発 IPA は、重度腎障害者と健康被験者とでほぼ同じであったが、その個人差は重度腎障害者で大きかった。

チカグレロル 180 mg の単回経口投与による忍容性は、重度腎障害者及び健康被験者ともに概ね良好であった。

2.7.6.2.25 肝障害者における薬物動態の検討試験（試験 D5130C00016）

2.7.6.2.25.1 試験方法

試験方法の概略を表 282に示した。

表 282 試験方法の概略（試験 D5130C00016）

項目	内容
治験の標題	軽度肝障害者での AZD6140 の体内動態、薬力学、安全性及び忍容性を、被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者と比較検討する単回投与非無作為化非盲検並行群間比較試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を、軽度肝障害者と、被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者（以下、健康被験者）とで比較検討する。 <u>副次的目的：</u> ・ 軽度肝障害者及び健康被験者でのチカグレロルの安全性及び忍容性を評価する。 ・ チカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の薬力学を、軽度肝障害者と健康被験者とで比較検討する。
治験デザイン	単回投与、非無作為化、非盲検、並行群間比較、単施設試験
主要な選択基準	すべての被験者： 年齢 18 歳以上の男性又は女性（肝機能正常の健康被験者は、Child-Pugh 分類 A〔軽度肝障害〕の被験者と年齢〔±5 歳〕、性別、人種、体重〔±5 kg〕及び喫煙状況が合うようマッチングさせた*）；体重 50 kg 以上；BMI 18～35 kg/m^2；女性の場合、閉経後、外科的避妊手術を施術されている、又は医学的に容認できる避妊法を使用していること。 * 軽度肝障害者の一部又は全例に治験薬を投与した後に、被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者を組み入れた。軽度肝障害者に健康被験者をマッチングさせることを最優先事項とした。軽度肝障害者が脱落例となった場合には、健康被験者及び軽度肝障害者の 1 組（マッチングペア）を補充し、健康被験者が脱落例となった場合には、健康被験者のみを補充することとした。ただし、被験者の補充は、目標症例数（評価可能例数として 16 例〔軽度肝障害者及び健康被験者：各 8 例〕）に投与例数が達しなかった場合のみ実施することとした。 肝障害者： 被験者の肝障害の確認（肝生検が望ましいが必須ではない）を裏付ける文書が入手可能な者。治験担当医師が Child-Pugh 分類 A と判定した者；肝障害の状態が安定している者（例：スクリーニング前 60 日以内に、肝疾患の兆候、症状又は関連する臨床検査値に、臨床的に問題となる変化がないと

表 282　試験方法の概略（試験 D5130C00016）

項目	内容
	治験担当医師が判断した者）
主要な除外基準	すべての被験者： チカグレロル又はチカグレロル錠の賦形剤に対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；スクリーニング時（投与 21 日前～2 日前）の Child-Pugh 分類が B 又は C の者 肝障害者： 治験薬投与日の前 2 週以内又は試験期間中に、ラクツロースの併用治療が必要な者；以下の臨床的に重要な臨床検査値異常がある者（ヘマトクリット値：27%以下、AST 値：基準値上限の 10 倍超、ALT 値：基準値上限の 10 倍超、Na^+：123 mEq/L 未満、K^+：3.0 mEq/L 未満、HCO_3^-：15 mEq/L 未満、Cl^-：85 mEq/L 未満、アミラーゼ：基準値上限の 2 倍以上〔ただし、膵臓由来でないアミラーゼ分画上昇の場合、治験薬投与は可とした〕）；静脈瘤出血の既往のある者 健康被験者： 臨床的に重要な臨床検査値異常があると治験担当医師が判断した者；臨床的に重要な血管系若しくは凝固系の異常、又は被験者の出血リスクを増加させるその他の既往（動脈瘤、重度の出血、吐血、メレナ、喀血、重度の鼻出血、頭蓋内出血又は直腸出血を含む）を有する者；B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎抗体（抗 HCV）が陽性の者
目標症例数	組入れ例数として 20 例（軽度肝障害者及び健康被験者：各 10 例）、 解析対象例数として 16 例（軽度肝障害者及び健康被験者：各 8 例）
症例数の設定根拠	これまでに実施した試験 D5130C05266 で、8 例の白人男性の健康被験者にチカグレロル 100 mg を単回投与したところ、C_{max} 及び AUC の変動係数はいずれも約 45.3%であった。軽度肝障害者及び健康被験者が各 8 例であれば、C_{max} の比（軽度肝障害者／健康被験者）の両側 90%信頼区間は、真の比の相対差 22.2%以内と推定された。軽度肝障害者及び健康被験者の脱落例を各 2 例と想定して、各 10 例の合計 20 例にチカグレロルを投与することとした。
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]）
用法・用量	チカグレロル 90 mg を単回投与 治験薬は一晩絶食後（10 時間）に投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	単回投与
治験スケジュール	表 283を参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期（投与前日～4 日目）とし、投与期終了後 5 日（投与 9 日目）以内の追跡調査を設定した。
評価項目	<u>薬物動態</u> チカグレロル及び AR-C124910XX：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）、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}、非結合型分率 f_u、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL/F（チカグレロルのみ）、チカ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 282　試験方法の概略（試験 D5130C00016）

項目	内容
	グレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比、最高血漿中フリー体濃度 $C_{max,free}$、最高血漿中フリー体濃度到達時間 $t_{max,free}$ 薬力学 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）、最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$、投与後 0 時間から 24 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-24}$、投与後 0 時間から 72 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-72}$ 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、12 誘導心電図、身体所見
解析方法	薬物動態：主解析には、対数変換した C_{max} 及び AUC それぞれについて、肝機能グループ（軽度肝障害者又は健康被験者）を固定効果、マッチングペア数（軽度肝障害者と健康被験者のペア数）を変量効果とする分散分析（ANOVA）を用いた。目的とする比（軽度肝障害者／健康被験者）の点推定値と両側 90%信頼区間を逆対数変換して示した。C_{max} 比及び AUC 比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 に完全に収まるとき、肝障害の影響はないと結論することとした。 薬力学：$AUEC_{0-12}$、$AUEC_{0-72}$ 及び IPA_{max} それぞれについて、肝機能グループを固定効果、マッチングペア数を変量効果とする ANOVA を用いて解析した。目的とする差（軽度肝障害者－健康被験者）の点推定値及び両側 95%信頼区間を求めた。
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 283　治験スケジュール（試験 D5130C00016）

項目	外来	入院																外来
来院	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ (来院 1)	投与期 (来院 2)																追跡調査 (来院 3)
日	-21～ -2	-1	1											2		3	4	9
投与からの時間			投与前	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	18	24	36	48	72	
同意取得、人口統計学的特性	X																	
病歴・手術歴 [a]、呼気中エタノール検査、尿中薬物検査	X	X																
通常の診察	X																	X
バイタルサイン [b]	X	X	X				X		X					X		X	X	X
臨床検査 [c]	X	X												X		X		X
HIV 抗体、B 型及び C 型肝炎検査	X																	
12 誘導心電図	X	X																X
妊娠検査	X	X																X
選択・除外基準	X		X															
Child-Pugh 分類評価	X	X																
簡易診察 [d]			X											X		X	X	
入院		X																
遺伝子検査用採血 [e]			X															
チカグレロル投与				X														
薬物動態評価用血液検体採取 [f]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ADP 誘発血小板凝集検査 [f, g]		X	X				X		X		X	X		X		X	X	
併用薬	X	<==========>																X
有害事象 [h]	X	<==========>																X

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、ADP：アデノシンニリン酸

a.　スクリーニング時に、病歴・手術歴の詳細を調査し、投与前日の入院時に再調査した。

b.　血圧、心拍数及び口腔温（°C）を測定。

c.　一般的な血液生化学検査及び血液学的検査のための血液検体、尿検査のための中間尿検体を採取。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）は、スクリーニング時のみ評価した。

d.　評価対象を特定した簡易診察（外貌、腹部、肺及び心血管系の所見の評価）は、試験期間中に治験担当医師が必要と判断した場合に実施した。
e.　遺伝子検査用採血は治験薬投与前に実施することとしたが、できなかった場合は、追跡調査までのいずれかの時点で実施。
f.　治験実施計画書の規定時刻から 10%以内に検体採取すれば逸脱としなかったが、できる限り規定時刻に採取することとした。正確な採取時刻を、分単位で症例報告書に記録した。
g.　アラキドン酸誘発血小板凝集能を投与前日に評価し、ADP 誘発血小板凝集能を投与 1～4 日目に評価した。
h.　有害事象は、治験薬投与時から収集し、重篤な有害事象は、同意取得時から収集した。
注：各試験日は深夜 00：00 から開始する 24 時間に基づいて設定した。
試験 D5130C00016 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.25.2 試験成績

2.7.6.2.25.2.1 被験者の内訳

軽度肝障害者 10 例、健康被験者 10 例の合計 20 例が組み入れられ、チカグレロルを単回投与された。20 例すべてが試験を完了した。

チカグレロルを投与された軽度肝障害者 10 例及び健康被験者 10 例すべてを安全性解析対象とした。本試験では、薬物動態又は薬力学パラメータに影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がなかったことから、すべての被験者を薬物動態、薬力学及び薬物動態／薬力学の解析対象とした。なお、薬物動態解析では、健康被験者 1 例で、チカグレロルの血漿中濃度－時間曲線の終末相データが十分に得られず、$t_{½}$を正確に推定できなかった。このため、主解析には、当該健康被験者のマッチングペア（当該健康被験者及び被験者背景が合うよう当該健康被験者をマッチングさせた軽度肝障害者）の AUC を含めなかった。また、当該健康被験者の $t_{½}$に関連するパラメータ（$t_{½}$、CL/F 及びチカグレロルに対する AR-C124910XX の AUC 比等）も算出できず、要約に含めなかった。

健康被験者及び軽度肝障害者の内訳は、それぞれ男性 4 例及び女性 6 例であり、平均年齢は健康被験者 58.0 歳（範囲：42.7～78.3 歳）、軽度肝障害者 56.7 歳（範囲：41.1～74.5 歳）、平均体重は健康被験者 82.8 kg（範囲：68.5～95.0 kg）、軽度肝障害者 82.5 kg（範囲：64.0～96.0 kg）、平均 BMI は健康被験者 30.3 kg/m^2（範囲：27.2～32.8 kg/m^2）、軽度肝障害者 30.2 kg/m^2（範囲：23.9～35.0 kg/m^2）であった。人種は、全例が白人であった。

軽度肝障害者では、Child-Pugh 分類の合計スコアは 1 例が 5 点であった以外すべて 6 点であった。軽度の腹水（Child-Pugh 分類のスコア：2 点）が 7 例に認められたが、Ⅰ～Ⅱ度（軽度）の肝性脳症（2 点）が認められた 2 例では腹水はなし（1 点）であった。

2.7.6.2.25.2.2 薬物動態の結果

軽度肝障害者及び健康被験者にチカグレロル 90 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t}及び AUC を、軽度肝障害者と健康被験者で比較した結果を表 284に示した。

マッチングさせた健康被験者に対する軽度肝障害者のチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t}及び AUC に関する幾何平均の比（軽度肝障害者／健康被験者）の点推定値の 90%信頼区間の上限は、いずれも予め規定した同等性の判定基準 0.80～1.25 の範囲から逸脱しており、軽度肝障害がチカグレロルの体内動態に影響を及ぼすことが示された。軽度肝障害者のうち 3 例ではマッチングさせた健康被験者との差が他のマッチングペア間の差よりも大きく、軽度肝障害者と健康被験者とのグループ間の差は主にこれら 3 例の差によると考えられた。

マッチングさせた健康被験者に対する軽度肝障害者の薬物動態パラメータの幾何平均の比（軽度肝障害者／健康被験者）の点推定値から、チカグレロルの C_{max}、AUC_{0-t}及び AUC は健康被験者に比べて軽度肝障害者でそれぞれ 12%、37%及び 23%高いことが示された。同様に求めた比の点推定値から、AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t}及び AUC は健康被験者に比べて軽度肝障害者でそれぞれ 17%、63%及び 66%高いことが示された。全体的に軽度肝障害者と健康被験者との曝露量の差はチカグレロルよりも AR-C124910XX で大きかった。個々のマッチングペア間では、健康

被験者に対する軽度肝障害者のチカグレロルの C_{max} 及び AUC は、最大でそれぞれ 2.6 倍及び 4.8 倍高く、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC は、最大でそれぞれ 2.6 倍及び 4.7 倍高かった。

表 284　軽度肝障害者及び健康被験者にチカグレロル 90 mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの比較（試験 D5130C00016：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	健康被験者		軽度肝障害者		幾何平均の比 [a]		
	例数	幾何平均	例数	幾何平均	点推定値	90%信頼区間	
						下限	上限
チカグレロル							
C_{max} (ng/mL)	10	580.675	10	651.389	1.122	0.836	1.505
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	10	3405.199	10	4673.854	1.373	0.933	2.020
AUC (ng·h/mL) [b]	9	3689.627	9	4538.359	1.230	0.843	1.795
AR-C124910XX							
C_{max} (ng/mL)	10	158.965	10	186.207	1.171	0.916	1.497
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	10	1242.340	10	2021.599	1.627	1.230	2.153
AUC (ng·h/mL)	10	1303.763	10	2164.777	1.660	1.229	2.243

a　幾何平均の比：軽度肝障害者／健康被験者
b　健康被験者 1 例で AUC を算出できなかったため、被験者背景が合うよう当該健康被験者をマッチングさせた軽度肝障害者 1 例を AUC の要約に含めなかった。
試験 D5130C00016 の治験総括報告書、表 S1 から引用

軽度肝障害者におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の $t_{½}$は、健康被験者に比べて、幾何平均ではそれぞれ 25%及び 56%延長するとみられた。個々のマッチングペア間では、軽度肝障害者のチカグレロル及び AR-C124910XX の $t_{½}$は、健康被験者に比べて、最大でそれぞれ 6.1 倍及び 7.8 倍長かった。軽度肝障害者におけるチカグレロルの CL/F は、健康被験者に比べて、幾何平均では 26%低く、個々のマッチングペア間では最大で 79%低かった。軽度肝障害者におけるチカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比、AUC_{0-t} 比及び AUC 比の算術平均値は、健康被験者に比べてやや高値の傾向を示し、それぞれ 2.1%、16%及び 20%高かった。

概して、チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は、健康被験者に比べて軽度肝障害者で高かった。

2.7.6.2.25.2.3　薬力学の結果

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の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA の IPA_{max}、$AUEC_{0-24}$ 及び $AUEC_{0-72}$ のいずれについても、健康被験者と軽度肝障害者との平均の差は、統計学的に有意な差ではなかった。最終凝集率及び最大凝集率のいずれを測定した場合でも、ADP 誘発 IPA は健康被験者に比べて軽度肝障害者で上昇する傾向を示したが、この傾向は統計学的に有意ではなかった。概して、チカグレロル及び AR-C124910XX の薬力学的作用には、健康被験者と軽度肝障害者とで差はみられなかった。

2.7.6.2.25.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロル、AR-C124910XX、及びチカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度と、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）との関係を、シグモイド E_{max} モデルを用いて評価した。血漿中濃度－作用曲線及び推定されたモデルパラメータは、軽度肝障害者の 50%有効濃度（EC_{50}）が健康被験者に比べてやや高い傾向を示した以外は、健康被験者と軽度肝障害者とで類似していた。

2.7.6.2.25.2.5 安全性の結果

本試験で有害事象は発現せず、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。チカグレロルの忍容性は、軽度肝障害者及び健康被験者ともに良好であった。

2.7.6.2.25.3 結論

チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を、軽度肝障害者と、被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者とで比較検討するとともに、安全性及び忍容性を評価し、薬力学を比較検討した。

チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は、健康被験者に比べて軽度肝障害者で高かった。チカグレロルの C_{max} 及び AUC（幾何平均の比の点推定値）は、健康被験者に比べて軽度肝障害者でそれぞれ 12%及び 35%高かった（幾何平均の比の 90%信頼区間の上限値は、それぞれ 1.505 及び 1.795 であった）。AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC（幾何平均の比の点推定値）も、健康被験者に比べて軽度肝障害者でそれぞれ 17%及び 66%と明らかに高かった（幾何平均の比の 90%信頼区間の上限値はそれぞれ 1.497 及び 2.243 であった）。

軽度肝障害による ADP 誘発 IPA への影響は、被験者背景が合うようマッチングさせた健康被験者との比較から、認められなかった。

チカグレロルの忍容性は、軽度肝障害者及び健康被験者ともに良好であった。

2.7.6.2.26 中国人を対象とした薬物動態検討試験（試験 D5130C00054）

2.7.6.2.26.1 試験方法

試験方法の概略を表 285に示した。

表 285 試験方法の概略（試験 D5130C00054）

項目	内容
治験の標題	中国在住の中国人健康被験者を対象に AZD6140 90 mg 及び 180 mg を単回及び反復投与したときの薬物動態を検討する 2 群非盲検試験
治験の目的	主要目的： 中国人健康被験者にチカグレロル 90 mg 及び 180 mg を単回及び反復（1 日 2 回）投与したときのチカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を検討する。 副次的目的： 中国人健康被験者にチカグレロル 90 mg 及び 180 mg を単回及び反復（1 日 2 回）投与したときのチカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	2 群（2 用量漸増）、非盲検、単施設、単回及び反復投与試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の健康な男性又は女性（女性の場合、以下のいずれかに該当する者：外科的避妊手術を施術されている者；閉経後の者；追跡調査期間も含めた試験期間中に有効な 2 種類の避妊法〔ホルモン剤を除く。うち 1 種類はバリア法であること〕を使用する意思のある者）；中国人（両親及び 4 人の祖父母が中国人の者）；BMI 18～25 kg/m^2；体重 50 kg 以上；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	チカグレロルと化学構造若しくは作用機序が類似している薬剤又はその製剤の配合成分に対して不耐性又は過敏症がある者、又はそれらの既往がある者；スクリーニング前 3 カ月以内に、1 週間当たり平均 5 本以上の喫煙者（又はそれと同等のニコチン含有製品使用者）
目標症例数	組入れ例数として約 24 例、解析対象例数として 20 例以上（各群〔各用量〕10 例以上）
症例数の設定根拠	開発段階の先行試験（試験 D5130C00025〔90 mg 反復投与を実施〕並びに試験 D5130C00024 及び試験 D5130C00032〔180 mg 反復投与を実施〕）で得られたデータの変動に基づき、チカグレロルの体内動態プロファイルを特定するのに十分な例数として、A 群及び B 群の各群 10 例と設定した。約 24 例の中国人健康被験者（男性及び女性）を組み入れることにより、解析対象例数 20 例以上（各群 10 例）を確保できると判断した。
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]）
用法・用量	被験者をチカグレロル 90 mg を単回及び反復投与する A 群に組み入れた。A 群が目標症例数に達し、投与 13 日目まで完了した後に、チカグレロル 180 mg を単回及び反復投与する B 群に被験者を組み入れた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 285　試験方法の概略（試験 D5130C00054）

項目	内容
	A 群（チカグレロル 90 mg を単回及び反復投与）： 投与 1 日目の朝にチカグレロル 90 mg を単回経口投与。 投与 4～9 日目にチカグレロル 90 mg を 1 日 2 回経口投与。 投与 10 日目の朝にチカグレロル 90 mg を単回経口投与。 B 群（チカグレロル 180 mg を単回及び反復投与）： 投与 1 日目の朝にチカグレロル 180 mg を単回経口投与。 投与 4～9 日目にチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回経口投与。 投与 10 日目の朝にチカグレロル 180 mg を単回経口投与。 投与 1 日目及び 10 日目の朝は一晩絶食後（10 時間以上）に治験薬を投与し、投与後 4 時間は絶食とした。投与 4～9 日目は食事の 1 時間以上前に治験薬を投与した。
投与期間	8 日間（投与 1 日目及び 10 日目の単回投与並びに投与 4～9 日目の 6 日間の 1 日 2 回反復投与）
治験スケジュール	表 286を参照。 スクリーニング期間 28 日間以内、投与期（14 日間〔入院〕：投与前日～投与 13 日目）とし、投与 13 日目の 1～5 日後に追跡調査を設定した。
評価項目	薬物動態 チカグレロル：単回投与時の最高血漿中濃度 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）、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}12}$、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 $AUC_{0\text{-}t}$、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、平均滞留時間 MRT、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；定常状態における最低血漿中濃度 $C_{ss,min}$、$C_{ss,max}$（主要評価項目）、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$（主要評価項目）、平均血漿中濃度 $C_{ss,av}$、$AUC_{ss,0\text{-}12}$、$AUC_{ss,0\text{-}t}$、$t_{ss,max}$、$t_{½}$、血漿中濃度の変動 fluctuation、累積係数、CL_{ss}/F AR-C124910XX：単回投与時の C_{max}（主要評価項目）、AUC（主要評価項目）、t_{max}、$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$、AUMC、MRT、$t_{½}$、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；定常状態における $C_{ss,min}$、$C_{ss,max}$（主要評価項目）、$C_{ss,av}$、$AUC_{ss,\tau}$（主要評価項目）、$AUC_{ss,0\text{-}12}$、$AUC_{ss,0\text{-}t}$、$t_{ss,max}$、$t_{½}$、fluctuation、累積係数、チカグレロルに対する C_{max} 比、チカグレロルに対する $AUC_{ss,\tau}$ 比 投与 5～9 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX のトラフ血漿中濃度 安全性 有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図
解析方法	チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ及び血漿中濃度データは、記述統計量を用いて要約した。すべてのデータをチカグレロルの用量ごとに提示した。90 mg を投与する A 群の結果と 180 mg を投与する B 群の結

表 285　試験方法の概略（試験 D5130C00054）

項目	内容
	果を並べて表示したが、2 つの群に対して仮説検定法を用いた比較は行わなかった。
治験実施施設	中国 1 施設
治験期間	2008 年 7 月～2008 年 8 月

表 286　治験スケジュール（試験 D5130C00054）

項目	来院 1 ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	来院 2														来院 3 追跡調査
日	(-28 ～ -2)	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	(投与 13 日目の 1～5 日後)
同意取得、人口統計学的特性	X															
選択・除外基準、病歴・手術歴	X	X														
通常の診察[a]	X															X
簡易診察		X	X													
12 誘導心電図	X	X	X			X			X			X				X
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ（血圧、脈拍数）	X	X	X			X			X			X				X
臨床検査[b]	X	X				X			X			X				X
妊娠検査[c]	X	X														X
アルコール・薬物検査	X	X														
FSH 検査[d]	X															
ウイルス検査[e]	X															
用量群割付け			X													
チカグレロル投与			X			X	X	X	X	X	X	X				
薬物動態評価用検体採取			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
入院		X ←==========→ X														
併用薬	X←==========→X															
有害事象	X←==========→X															

FSH：卵胞刺激ホルモン
a　スクリーニング時のみ、身長及び体重を測定。
b　血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施。
c　女性被験者のみ実施。
d　閉経後と申告した女性被験者に対してのみ確認のため実施。
e　B 型肝炎、C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルス検査を実施。
試験 D5130C00054 の治験総括報告書、表 3 から引用

2.7.6.2.26.2 試験成績

2.7.6.2.26.2.1 被験者の内訳

全体で 26 例の中国人健康被験者が本試験に組み入れられて治験薬を投与され、24 例が試験を完了した。チカグレロル 90 mg を単回及び反復投与する A 群には 12 例が組み入れられ、このうち 2 例（17%）がいずれも有害事象（肝機能異常）により試験を中止し、10 例（83%）が試験を完了した（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。A 群に続いて、チカグレロル 180 mg を単回及び反復投与する B 群に 14 例が組み入れられ、その全例が試験を完了した。A 群の中止例は 2 例とも、投与 1 日目の単回投与と投与 4～6 日目の 1 日 2 回反復投与を受け、最終投与は投与 7 日目の朝投与であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 26 例全例が安全性解析対象集団に採用された。本試験中に、チカグレロルの吸収、分布、代謝又は排泄を阻害すると考えられる治験実施計画書からの逸脱はなく、26 例全例が薬物動態解析対象集団に採用された。ただし、A 群の中止例 2 例は、投与 10 日目の解析からは除外された。

本試験に組み入れられた健康被験者 26 例は、全例が中国人であり、男性が大半を占めた（A 群の 66.7%〔12 例中 8 例〕及び B 群の 78.6%〔14 例中 11 例〕）。平均年齢は A 群 31.2 歳（範囲：24～44 歳）及び B 群 27.9 歳（範囲：21～33 歳）、平均体重は A 群 59.8 kg（範囲：51.0～67.5 kg）及び B 群 64.2 kg（範囲：51.0～79.0 kg）、平均 BMI は A 群 22.1 kg/m^2（範囲：19.8～24.6 kg/m^2）及び B 群 22.3 kg/m^2（範囲：20.0～24.9 kg/m^2）であった。人口統計学的及び基準値の特性について A 群と B 群との間に臨床的に重要な違いはみられなかった。

2.7.6.2.26.2.2 薬物動態の結果

中国人健康被験者を対象としてチカグレロル 90 mg 又は 180 mg を投与 1 日目朝に単回投与後、投与 4～9 日目に 1 日 2 回（朝夕）反復投与し、投与 10 日目朝に単回投与したとき、チカグレロルの体内動態は線形性を示し、変動は少なかった。投与 5～9 日目のトラフ時及び投与 10 日目投与前（反復投与 2～7 日目の朝投与前）のチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度の推移図を作成し、視覚的に検討した結果、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は、反復投与 2 日目にはほぼ定常状態に達したとみられた。チカグレロル及び AR-C124910XX のいずれの血漿中濃度も、単回投与後 0.5～1 時間には定量可能であった。

中国人健康被験者を対象としたチカグレロル 90 mg 又は 180 mg の単回投与時及び 1 日 2 回反復投与した定常状態でのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータをそれぞれ表 287及び表 288に示した。

チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は、チカグレロルの用量を 90 mg から 180 mg に増量したとき、ほぼ用量比例的に増加した。チカグレロル及び AR-C124910XX のいずれについても fluctuation の幾何平均はチカグレロル 90 mg の 1 日 2 回反復投与時と 180 mg の 1 日 2 回反復投与時とで類似していた。チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比（反復投与時では $C_{ss,max}$ 比及び $AUC_{ss,\tau}$比）のいずれも、チカグレロルの用量が 90 mg のときと 180 mg のときとで類似しており、また、単回投与時と反復投与時とで類似していた。チカグレロルの用量が 90 mg のとき及び 180 mg のときの 1 日当たりの累積係数の幾何平均は、チカグレロルではそれぞれ 1.8 及び 2.1、AR-C124910XX ではそれぞれ 1.8 及び 2.0 であった。チカグレロルの $t_{1/2}$、t_{max}（反復投与時では $t_{ss,max}$）及び CL/F（反復投与時では CL_{ss}/F）並びに AR-C124910XX の $t_{1/2}$及び

t_{max}（反復投与時では $t_{ss,max}$）は、投与 4～10 日目朝までの 1 日 2 回反復投与の期間を経てもチカグレロルの用量に非依存的であった。

表 287　中国人健康被験者を対象としたチカグレロル 90 mg 又は 180 mg の単回投与時及び 1 日 2 回反復投与した定常状態でのチカグレロルの体内動態パラメータ（試験 D5130C00054：薬物動態解析対象集団）

	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙの	投与 1 日目（単回投与時）			投与 10 日目（定常状態）		
パラメータ [a]	1 回用量	例数	幾何平均	(変動係数(%)) [b]	例数	幾何平均	(変動係数(%)) [b]
C_{max} (ng/mL)	90 mg	12	602.0	(32.28)	10	915.3	(31.77)
	180 mg	14	1197.8	(29.82)	14	1972.6	(27.39)
C_{av} (ng/mL)	90 mg	0	NC		10	417.158	(28.89)
	180 mg	0	NC		14	978.850	(36.44)
AUC (ng·h/mL)	90 mg	12	3855.059	(30.81)	10	7168.381	(35.03)
	180 mg	14	7737.978	(32.58)	14	18034.782	(45.59)
t_{max} (h)	90 mg	12	2.00	(1.00～4.00)	10	2.00	(1.00～4.00)
	180 mg	14	2.00	(1.00～4.00)	14	2.00	(0.83～4.00)
$t_{½}$ (h)	90 mg	12	10.943	(36.43)	10	13.179	(43.30)
	180 mg	14	11.660	(28.12)	14	14.879	(17.61)
CL/F (L/h)	90 mg	12	23.346	(30.81)	10	17.979	(28.89)
	180 mg	14	23.262	(32.58)	14	15.324	(36.44)
Fluctuation (%)	90 mg	0	NC		10	175.526	(27.58)
	180 mg	0	NC		14	150.023	(24.47)
累積係数	90 mg	0	NC		10	1.795	(15.39)
	180 mg	0	NC		14	2.053	(26.46)

NC：算出せず
投与 1 日目朝に単回投与後、投与 4～9 日目に 1 日 2 回（朝夕）投与し、投与 10 日目朝に単回投与した。
幾何平均及び変動係数（%）は対数変換データを基に算出した。
a　定常状態のパラメータ（$t_{½}$、fluctuation 及び累積係数を除く）は上から順に次のとおり読み替える：$C_{ss,max}$、$C_{ss,av}$、$AUC_{ss,\tau}$、$t_{ss,max}$、CL_{ss}/F
b　t_{max} 及び $t_{ss,max}$ のみ、中央値 (範囲)
試験 D5130C00054 の治験総括報告書、表 S1 から引用

表 288　中国人健康被験者を対象としたチカグレロル 90 mg 又は 180 mg の単回投与時及び 1 日 2 回反復投与した定常状態での AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00054：薬物動態解析対象集団）

	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙの	投与 1 日目（単回投与時）			投与 10 日目（定常状態）		
パラメータ [a]	1 回用量	例数	幾何平均	(変動係数(%)) [b]	例数	幾何平均	(変動係数(%)) [b]
C_{max} (ng/mL)	90 mg	12	182.6	(24.62)	10	310.6	(25.00)
	180 mg	14	344.7	(24.63)	14	509.0	(19.57)
C_{av} (ng/mL)	90 mg	0	NC		10	174.134	(23.11)
	180 mg	0	NC		14	312.696	(21.09)
AUC (ng·h/mL)	90 mg	12	1796.558	(24.83)	10	3510.909	(30.70)
	180 mg	14	2996.811	(24.67)	14	6471.340	(29.07)
t_{max} (h)	90 mg	12	2.500	(1.00～4.00)	10	3.000	(1.00～4.00)
	180 mg	14	2.000	(2.00～4.00)	14	3.000	(1.83～4.00)
$t_{½}$ (h)	90 mg	12	9.512	(28.58)	10	10.102	(31.64)
	180 mg	14	9.118	(14.55)	14	11.896	(25.33)
Fluctuation (%)	90 mg	0	NC		10	120.469	(25.41)
	180 mg	0	NC		14	101.745	(19.45)
累積係数	90 mg	0	NC		10	1.847	(13.47)
	180 mg	0	NC		14	1.956	(19.38)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対	90 mg	12	0.30876	(28.45)	10	0.33930	(35.99)
する C_{max} 比	180 mg	14	0.28776	(26.56)	14	0.25801	(25.36)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対	90 mg	12	0.47411	(30.51)	10	0.48978	(49.33)
する AUC 比	180 mg	14	0.38729	(34.77)	14	0.35883	(35.81)

NC：算出せず
投与 1 日目朝に単回投与後、投与 4～9 日目に 1 日 2 回（朝夕）投与し、投与 10 日目朝に単回投与した。
幾何平均及び変動係数（%）は対数変換データを基に算出した。
a　定常状態のパラメータ（$t_{½}$、fluctuation 及び累積係数を除く）は上から順に次のとおり読み替える：$C_{ss,max}$、$C_{ss,av}$、$AUC_{ss,\tau}$、$t_{ss,max}$、CL_{ss}/F、チカグレロルに対する $C_{ss,max}$ 比、チカグレロルに対する $AUC_{ss,\tau}$ 比
b　t_{max} 及び $t_{ss,max}$ のみ、中央値 (範囲)
試験 D5130C00054 の治験総括報告書、表 S2 から引用

2.7.6.2.26.2.3　安全性の結果

有害事象の概略を表 289に示した。

有害事象は、A 群（チカグレロル 90 mg を単回及び反復投与）の 12 例中 3 例（25%）及び B 群（チカグレロル 180 mg を単回及び反復投与）の 14 例中 7 例（50%）に発現した。これらの有害事象の重症度は、A 群の 2 例に各 1 件報告された中等度の肝機能異常を除き、軽度であった（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。2 例以上に発現した有害事象は、呼吸困難（B 群 3 例）、腹痛（B 群 2 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（B 群 2 例）及び肝機能異常（A 群 2 例）であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、A 群 3 例（25%）及び B 群 6 例（43%）に発現し、その内訳は、A 群では鼻出血 1 例及び肝機能異常 2 例、B 群では呼吸困難 3 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 例及び歯肉出血 1 例であった。

死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象により中止に至った被験者は A 群の 2 例（17%）であった。この 2 例はいずれも、治験薬との関連性ありと判断された中等度の肝機能異常により試験中止に至った。B 群では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として、呼吸困難及び出血に関連した有害事象が全体で 5 例に発現した。その内訳は、A 群の鼻出血 1 例、B 群の歯肉出血 1 例及び B 群の呼吸困難 3 例であり、いずれも軽度で試験終了時までに回復した。

血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に、新たな安全性の問題は認められなかった。本試験では、血清中尿酸値の上昇及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値の上昇が認められた。血清中尿酸値については、投与 10 日目の平均値は基準値上限（420 μmol/L）を下回っていたものの、ベースラインからの平均変化量は中等度の増加（46 μmol/L 未満）を示し、また、合計 6 例（A 群及び B 群の各 3 例）で基準値上限を上回った（最大で基準値上限の約 1.2 倍）。ALT 値については、合計 6 例で基準値上限（40 U/L）を上回り（最大で基準値上限の約 3 倍）、その内訳は、B 群の 2 例では基準値上限の 2 倍未満の上昇（有害事象としての報告はなし）、B 群の別の 2 例では基準値上限の 3 倍未満の上昇（いずれも有害事象〔アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〕として報告あり）、A 群の 2 例では基準値上限の約 3 倍の上昇（いずれも有害事象〔肝機能異常〕として報告あり）であった。チカグレロル投与に伴う血清中尿酸値の上昇は過去の臨床試験の結果から予測されるものであった。一方、ALT 値の上昇と治験薬との関連性については、本試験では対照群としてプラセボ投与群を設定していないため、結論付けることはできなかった。食事の変化など、チカグレロル投与以外の要因が入院中の肝機能検査結果に影響を及ぼした可能性も考えられた。

中国人健康被験者にチカグレロル 90 mg 又は 180 mg を単回及び 1 日 2 回経口投与したときの忍容性は概ね良好であった。

表 289　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00054：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 90 mg 単回及び 1 日 2 回反復 12 例			チカグレロル 180 mg 単回及び 1 日 2 回反復 14 例		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
全有害事象	3	(25)	3	7	(50)	11
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	3	(25)	3	6	(43)	6
その他の重要な有害事象 [b]	1	(8)	1	4	(29)	4
中止に至った有害事象	2	(17)	2	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0
死亡	0		0	0		0

a　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　重篤な有害事象又は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 D5130C00054 の治験総括報告書、表 12 から引用

2.7.6.2.26.3　結論

中国人健康被験者を対象としてチカグレロル 90 mg 又は 180 mg を投与 1 日目朝に単回投与後、投与 4～9 日目に 1 日 2 回（朝夕）反復投与し、投与 10 日目朝に単回投与したときのチカグレロ

ル及び AR-C124910XX の体内動態を検討するとともに、チカグレロルの安全性及び忍容性を検討した。

中国人健康被験者にチカグレロルを反復投与したとき、90 mg 及び 180 mg のいずれの用量でも、チカグレロルの体内動態は線形性を示し、変動は少なかった。

- チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は、反復投与 2 日目にはほぼ定常状態に達したとみられた。チカグレロル及び AR-C124910XX の全身曝露量は、チカグレロルの用量を 90 mg から 180 mg に増量したとき、ほぼ用量比例的に増加した。
- チカグレロル及び AR-C124910XX のいずれについても fluctuation の幾何平均はチカグレロル 90 mg の 1 日 2 回反復投与時と 180 mg の 1 日 2 回反復投与時とで類似していた。
- チカグレロルの用量が 90 mg のとき及び 180 mg のときの 1 日当たりの累積係数の幾何平均は、チカグレロルではそれぞれ 1.8 及び 2.1、AR-C124910XX ではそれぞれ 1.8 及び 2.0 であった。
- チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比（反復投与時では $C_{ss,max}$ 比及び $AUC_{ss,\tau}$比）のいずれも、チカグレロルの用量が 90 mg のときと 180 mg のときとで類似しており、また、単回投与時と反復投与時とで類似していた。
- チカグレロルの $t_{½}$、t_{max}（反復投与時では $t_{ss,max}$）及び CL/F（反復投与時では CL_{ss}/F）並びに AR-C124910XX の $t_{½}$及び t_{max}（反復投与時では $t_{ss,max}$）は、投与 4～10 日目朝までの 1 日 2 回反復投与の期間を通してチカグレロルの用量に非依存的であった。

中国人健康被験者にチカグレロル 90 mg 又は 180 mg を単回及び 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.2.27 薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（試験 D5130C00022）

2.7.6.2.27.1 試験方法

試験方法の概略を表 290に示した。

表 290 試験方法の概略（試験 D5130C00022）

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 90 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する、ケトコナゾール（Nizoral™）の影響の評価を目的とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー単施設試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロル 90 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する、ケトコナゾール（Nizoral™）200 mg 1 日 2 回投与の併用による影響を評価する。 <u>副次的目的：</u> ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回投与との併用による、チカグレロル 90 mg の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の全般的に健康な男性及び女性（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、臨床検査値及びバイタルサインに問題のない者
主要な除外基準	チカグレロルの賦形剤（[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；ケトコナゾールに対してアレルギーを有する又はケトコナゾール治療に対して合併症の既往がある者；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 16 例、試験完了例数として 12 例以上
症例数の設定根拠	試験 D5130C05266 においてチカグレロル 100 mg を健康被験者 8 例に単回経口投与した際に推定された C_{max} 及び AUC の被験者間変動係数（CV）はそれぞれ 40%及び 42%であった。本試験でチカグレロル 90 mg を同一被験者に投与した際の被験者内での相関係数を 0.65（すなわち、C_{max} 及び AUC の被験者内 CV をそれぞれ 23.7%及び 24.9%）と仮定した。ここでケトコナゾールの併用、非併用における曝露量の比（チカグレロル＋ケトコナゾール／チカグレロル）の真値を 1.0 と仮定すると、12 例あれば約 90%の確率で曝露量の比の 90%信頼区間が 0.70～1.43 の範囲に収まる。これらの計算は、比の真値を 1.0 と仮定し、2 つの片側有意水準 0.05 の検定法に基づいて実施した。予め計画した多重比較のための調整は実施しなかった。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤 （製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]） ケトコナゾール錠 200 mg（[redacted]、[redacted] 製） （製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 290　試験方法の概略（試験 D5130C00022）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>投与期第 1 期の投与 1 日目に以下に示す 2 種類の処方のいずれかに無作為割付けを行った。各処方の終了後はウォッシュアウト期間（14 日間以上）を設け、その後、もう一方の処方を行った。
処方 A：ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与期間中の投与 4 日目の朝に、10 時間以上の絶食条件下でチカグレロル 90 mg をケトコナゾールとともに単回経口投与した。投与 4 日目の朝は投与後 4 時間まで食事を制限した。
処方 B：10 時間以上の絶食条件下でチカグレロル 90 mg を単回経口投与した。投与後 4 時間まで食事を制限した。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>処方 A：ケトコナゾール 10 日間、チカグレロル単回投与
処方 B：チカグレロル単回投与</td></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×2 期（処方 A：12 日間、処方 B：9 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 14 日間以上とし、投与期第 2 期の完了後 4～7 日以内の追跡調査を設定した。
<table>
<tr><th>項目</th><th>来院 1
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ [a]</th><th>来院 2
投与期
第 1 期</th><th>来院 3
投与期
第 2 期 [b]</th><th>来院 4
追跡調査 [c]</th></tr>
<tr><td>同意取得、人口統計学的特性、病歴・手術歴、HIV 抗体・B 型及び C 型肝炎検査</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>臨床検査、血清妊娠検査（女性のみ）</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿中薬物検査、呼気中エタノール検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>口内温</td><td>X</td><td>X</td><td></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>
<tr><td>身長、体重測定</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X [d]</td></tr>
<tr><td>通常の診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>簡易診察</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></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>遺伝子検査用採血 [e]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け [e]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ケトコナゾール投与（12 時間ごと） [f]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>ｹﾄｺﾅｿﾞｰﾙ体内動態評価用血液検体採取 [f]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル投与 [g]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル及び AR-C124910XX 体内動態評価用血液検体採取</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象 [h]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス
a　投与期第 1 期の投与 1 日目の前、21 日以内
b　投与期第 1 期と第 2 期の間は最低 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた
c　投与期第 2 期完了から 4～7 日以内に実施
d　体重のみ
e　投与期第 1 期の投与 1 日目の投与前に実施
f　処方 A の投与時のみ</td></tr>
</table>

表 290 試験方法の概略（試験 D5130C00022）

項目	内容
	g 処方 A では投与 4 日目に単回投与、処方 B では投与 1 日目に単回投与 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に観察されたものを収集、重篤でない有害事象については投与期第 1 期投与 1 日目の投与から追跡調査までに観察されたものを収集
評価項目	薬物動態 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）、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}、経口クリアランス CL/F AR-C124910XX：C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{½}$、AUC_{0-t}、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 ケトコナゾール：投与 3 日目の朝、投与 4 日目の朝・夕におけるトラフ濃度（処方 A のみ） 安全性 有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、身体所見
解析方法	対数変換したチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC について、順序、時期、処方を固定効果、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。ケトコナゾールの併用及び非併用間でそれらパラメータの差の平均とその 90%信頼区間を算出し、得られた結果を逆対数変換してケトコナゾール非併用時に対する併用時のチカグレロル及び AR-C124910XX それぞれの曝露量の比の点推定値と 90%信頼区間を算出した。 チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{½}$、AUC_{0-t}、CL/F〔チカグレロルのみ〕）と各時点での血漿中濃度は処方ごとに記述統計量を用いて要約した。
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

2.7.6.2.27.2 試験成績

2.7.6.2.27.2.1 被験者の内訳

35 例の健康被験者がスクリーニングされ、うち 16 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。14 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した。中止例のうち 1 例は有害事象（右脚ブロック）（事象名：MedDRA/J ver.11.1）のために投与期第 1 期の完了後に中止し、別の 1 例は遵守義務違反のために投与期第 2 期の投与 7 日目朝投与の後に中止した。ケトコナゾール併用下でチカグレロルを投与された（処方 A）被験者は 16 例、ケトコナゾール非併用下でチカグレロルを投与された（処方 B）被験者は 15 例であった。処方 A を完了した被験者は 15 例、処方 B を完了した被験者は 15 例で、処方 A 及び処方 B をともに完了した被験者は 14 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 16 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、処方ごとの安全性解析対象とした。処方 A 及び処方 B をともに完了し、評価可能な C_{max} 及び AUC を有する 14 例を薬物動態解析対象とした。

16 例の内訳は男性 13 例及び女性 3 例で、平均年齢は 30.1 歳（範囲：20～45 歳）、平均体重は 72.9 kg（範囲：56～102 kg）、平均 BMI は 24.9 kg/m^2（範囲：18.7～30.8 kg/m^2）であった。人種別では白人 12 例、黒人 3 例、東洋人 1 例であった。

2.7.6.2.27.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にケトコナゾール併用及び非併用下でチカグレロル 90 mg を単回経口投与したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC に対するチカグレロルとケトコナゾールとの薬物相互作用を検討した結果を表 291に示した。

チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータは、ケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与によって変化し、チカグレロルの C_{max} は 2.35 倍、AUC は 7.32 倍まで増加し、これらの 90%信頼区間は 0.70～1.43 の範囲の上限を超えていた。また、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 89%及び 56%低下し、90%信頼区間は 0.70～1.43 の範囲の下限を下回った。これらの結果は、チカグレロルの体内動態がケトコナゾールとの薬物相互作用の影響を受けていることを示すものであった。

表 291 ケトコナゾール併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00022：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均	幾何平均の比 [b]	
				点推定値	90%信頼区間 (下限，上限)
チカグレロル					
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル	14	653.7		
	チカグレロル＋ケトコナゾール	14	1537.2	2.35	(2.13, 2.60)
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル	14	3639.8		
	チカグレロル＋ケトコナゾール	14	26640.1	7.32	(6.43, 8.34)
AR-C124910XX					
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル	14	206.6		
	チカグレロル＋ケトコナゾール	14	22.9	0.11	(0.09, 0.14)
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル	14	1769.1		
	チカグレロル＋ケトコナゾール	14	781.8	0.44	(0.38, 0.51)

a チカグレロル：90 mg 単回投与；チカグレロル＋ケトコナゾール：ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回反復投与＋チカグレロル 90 mg 単回投与

b ケトコナゾール非併用時に対する併用時の幾何平均の比として表示

試験 D5130C00022 の治験総括報告書、表 S1 から引用

ケトコナゾール併用時において、投与 3 日目の投与前並びに投与 4 日目の投与前及び投与後 12 時間に測定した健康被験者の血漿中のケトコナゾール濃度から、ケトコナゾールの血漿中濃度は定常状態に達していたものと考えられた。

2.7.6.2.27.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 292に示した。

全体で 8 例に有害事象が発現した。ケトコナゾール併用、非併用別では、ケトコナゾール併用時において 16 例中 6 例に、非併用時において 15 例中 4 例に有害事象が発現した。有害事象が発現した 8 例のうち 2 例では、各投与期に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の発現件数はケトコナゾール併用時と非併用時でほぼ同じであった。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。ケトコナゾール併用時に 1 例で心電図の異常（右脚ブロック）が発現し、試験を中止した（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。本有害事象の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬との関連性はないと判断された。ケトコナゾール併用時に 2 例で、その他の重要な有害事象として出血に関連する有害事象（血腫及び痔出血）が発現した。これらの重症度は軽度であった。

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 12 誘導心電図データの平均値に変化は認められなかった。

表 292 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00022：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	チカグレロル 90 mg 単回＋ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回	チカグレロル 90 mg 単回
	16 例	15 例
有害事象発現例数	**例数 (%) [a]**	**例数 (%) [a]**
全有害事象	6 (37.5)	4 (26.7)
重篤な有害事象	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (6.3)	0
その他の重要な有害事象 [b]	2 (12.5)	0
有害事象発現件数	**件数**	**件数**
全有害事象	7	5

a 同一カテゴリの複数事象を発現した健康被験者は、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健康被験者は、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 D5130C00022 の治験総括報告書、表 24 から引用

2.7.6.2.27.3 結論

健康被験者を対象に、ケトコナゾール併用及び非併用下でチカグレロル 90 mg を単回経口投与し、チカグレロルの体内動態に対するケトコナゾールの影響を検討するとともに、ケトコナゾール併用下でのチカグレロルの安全性及び忍容性を評価した。

チカグレロルをケトコナゾールと併用投与したとき、チカグレロルの C_{max} は 2.35 倍まで、AUC は 7.32 倍まで増加し、AR-C124910XX の C_{max} は 89%まで、AUC は 56%まで低下した。これらの結果は、ケトコナゾールがチカグレロルの体内動態に薬物相互作用による影響を及ぼすことを示した。

チカグレロルをケトコナゾールと併用投与したときの忍容性は高く、有害事象の発現率や重症度、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見にも、臨床的に問題となる変化はなかった。

2.7.6.2.28 薬物相互作用試験（ジルチアゼム）（試験 D5130C00040）

2.7.6.2.28.1 試験方法

試験方法の概略を表 293に示した。

表 293 試験方法の概略（試験 D5130C00040）

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 90 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する、CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム（Cardizem™ LA）の影響の評価を目的とした非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： ジルチアゼムとの併用投与による、チカグレロル単回経口投与時のチカグレロルの体内動態への影響を検討する。 副次的目的： 1. ジルチアゼムとの併用投与による、チカグレロル単回経口投与時の AR-C124910XX の体内動態への影響を検討する。 2. チカグレロルとジルチアゼムの併用投与が、安全で忍容性が良好であるか否かを検討する。 3. チカグレロルとの併用投与による、定常状態のジルチアゼムの体内動態への影響を検討する。
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	チカグレロル、チカグレロルと化学構造が類似している薬剤若しくはこれらの賦形剤に対して、過敏症又は有害反応を発現したことがある者；ジルチアゼム又はその賦形剤に対して、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 18 例、解析対象例数として 14 例
症例数の設定根拠	試験 D5130C00022 において、白人の健康男性被験者 15 例にチカグレロル 90 mg を単回経口投与した結果、C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数はそれぞれ 38.5%及び 38.9%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すると、ジルチアゼム非併用投与時に対するジルチアゼム併用投与時のチカグレロルの AUC 及び C_{max} の比（ジルチアゼム併用／ジルチアゼム非併用）の真値が 1.0 であるとき、チカグレロルの C_{max} の比（ジルチアゼム併用／ジルチアゼム非併用）の両側 90%信頼区間が薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.7～1.43 の範囲に収まる確率を 90%とするのに必要な症例数は、12 例であった。統計学的評価に十分な症例数として 14 例を設定した。
使用薬剤	チカグレロル[redacted]錠 90 mg：改良初期製剤 （製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 293　試験方法の概略（試験 D5130C00040）

項目	内容
	ジルチアゼム 240 mg 徐放錠（[redacted]、[redacted] 製） （製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]、治験責任医師提供）
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目に、以下に示す 2 種類の処方のいずれかに無作為に割り付けた。投与期第 1 期終了後はウォッシュアウト期間（14 日間以上）を設け、その後、投与期第 2 期にもう一方の処方を行った。 処方 A：ジルチアゼム 240 mg を 1 日 1 回朝（毎日同時刻）に 14 日間投与し、投与 8 日目朝にジルチアゼムとともにチカグレロル 90 mg を単回経口投与した。投与 7 日目と 8 日目には、一晩絶食後（10 時間）に投与し、投与後 4 時間以上絶食とした。 処方 B：投与 1 日目朝に、一晩絶食後（10 時間）にチカグレロル 90 mg を単回経口投与し、投与後 4 時間以上絶食とした。
投与期間	処方 A：チカグレロル単回投与、ジルチアゼム 14 日間 処方 B：チカグレロル単回投与
治験スケジュール	スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×2 期（処方 A：15 日間、処方 B：8 日間）、2 つの投与期の間のウォッシュアウト期間を 14 日間以上とし、投与期第 2 期終了後 4～7 日以内に電話による追跡調査を設定した。

項目	来院 1 ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ -21 日目	来院 2 投与期 第 1 期	来院 3 投与期 第 2 期	電話による 追跡調査
同意取得、人口統計学的特性、病歴・手術歴	X			
選択基準、除外基準の判定	X	X		
臨床検査[a]、尿中薬物検査[b]	X	X	X	
ウイルス検査[c]	X			
呼気中アルコール検査[d]、血清妊娠検査（女性のみ）[e]	X	X	X	
血圧、脈拍数[f]	X	X	X	
12 誘導心電図[g]	X	X	X	
身長、体重、通常の診察	X			
簡易診察		X	X	
遺伝子検査用採血[h]		X		
入院		X	X	
無作為割付け[i]		X		
ジルチアゼム投与[j]		X	X	
ジルチアゼム体内動態評価用血液検体採取		X	X	
チカグレロル投与[k]		X	X	
チカグレロル及び AR-C124910XX 体内動態評価用血液検体採取		X	X	
併用薬	X	X	X	X
有害事象		X	X	X

a　血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を含む
b　尿中薬物検査はスクリーニング時並びに各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日に実施
c　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
d　呼気中アルコール検査は各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日にのみ実施

表 293　試験方法の概略（試験 D5130C00040）

項目	内容
	e　妊娠検査は女性（月経が 1 年間なかった女性は閉経後とみなす）で必須とし、スクリーニング時並びに各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日及び終了時に実施。検査結果は、CRF 及びデータベースには記録されない。 f　血圧及び脈拍数は、スクリーニング時並びに（処方 A 及び処方 B によらず）各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日及び毎朝の投与又は薬物動態評価用血液検体採取の前に測定。更に、処方 A（投与期第 1 期又は第 2 期のいずれであっても）の投与 8 日目及び 9 日目両日の投与前及び投与後 12 時間に測定。体温は、スクリーニング時及び各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日に測定。 g　心電図は各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日並びに処方 A（投与期第 1 期又は第 2 期のいずれであっても）の投与 8 日目及び 9 日目両日の投与前及び投与後 12 時間に実施 h　遺伝子検査用採血は、来院 2（投与期第 1 期）の投与前 0.5 時間に実施 i　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、最低 14 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。 j　ジルチアゼムは、処方 A の投与期のみ、1 日 1 回 240 mg を 14 日間経口投与 k　チカグレロルは、処方 A の投与 8 日目にジルチアゼム併用にて 90 mg を単回経口投与し、処方 B の投与 1 日目に単独で 90 mg を単回経口投与
評価項目	<u>薬物動態</u> チカグレロル：単回投与時の次の薬物動態パラメータ；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：単回投与時の次の薬物動態パラメータ；C_{max}、AUC_{0-t}、t_{max}、$t_{½}$、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 ジルチアゼム：定常状態での次の薬物動態パラメータ；$C_{ss,max}$、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$、$AUC_{ss,0-t}$、$t_{ss,max}$、$t_{½}$、CL_{ss}/F <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
解析方法	対数変換した単回投与時のチカグレロルの AUC 及び C_{max} それぞれについて、処方、時期及び順序を固定効果、各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。得られた推定値を逆対数変換して、主要な比較目的である比（ジルチアゼム併用／ジルチアゼム非併用）の点推定値及び両側 90%信頼区間を求めた。この 90%信頼区間が、予め規定した範囲（0.7～1.43）に完全に収まる場合に、薬物相互作用はないと結論することとした。AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} についても同様に解析した。 対数変換した定常状態でのジルチアゼムの $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ それぞれについて、時期及び試験日（投与 7 日目及び 8 日目）を固定効果、被験者を変量効果とした ANOVA モデルに基づいて解析を行った。得られた推定値を逆対数変換して、投与条件間の比（チカグレロル併用〔投与 8 日目〕／チカグレロル非併用〔投与 7 日目〕）の点推定値及び両側 90%信頼区間を求めた。この 90%信頼区間が、予め規定した範囲（0.8～1.25）に完全に収まる場合に、薬物相互作用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

2.7.6.2.28.2 試験成績

2.7.6.2.28.2.1 被験者の内訳

18 例の被験者が無作為割り付けされ、うち 1 例が投与期第 2 期開始時の適格検査で不適格（尿中薬物検査陽性）であったため、試験を中止した。当該中止例 1 例を除く 17 例が試験を完了した。したがって、投与期第 1 期では 18 例（処方 A〔ジルチアゼム併用〕及び処方 B〔ジルチアゼム非併用〕各 9 例）に、投与期第 2 期では 17 例（処方 A 9 例及び処方 B 8 例）に治験薬が投与された。両投与期を完了した 17 例は、チカグレロルの体内動態に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなく、両投与期におけるチカグレロルの体内動態プロファイルの評価が可能であったため、17 例全例をチカグレロルの体内動態の解析対象とした。また、チカグレロルの投与前後とも（処方 A の投与 7 日目及び 8 日目）に治験薬を投与された 18 例は、ジルチアゼムの体内動態に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなく、チカグレロルの投与前後ともジルチアゼムの体内動態プロファイルの評価が可能であったため、18 例全例をジルチアゼムの体内動態の解析対象とした。また、少なくとも 1 回治験薬を投与された 18 例全例を安全性の解析対象とした。

18 例の内訳は、男性 14 例及び女性 4 例であり、平均年齢は 32.7 歳（範囲：18～44 歳）、平均体重は 75.9 kg（範囲：52～102 kg）、平均 BMI は 26.5 kg/m^2（範囲：22～30 kg/m^2）であった。人種は全例がヒスパニック系であった。

2.7.6.2.28.2.2 薬物動態の結果

チカグレロル、AR-C124910XX 及びジルチアゼムの AUC 及び C_{max} に対するチカグレロルとジルチアゼムとの薬物相互作用を検討した結果を表 294に示した。

チカグレロルの体内動態パラメータは、ジルチアゼム 240 mg 1 日 1 回 7 日間投与によって変化し、ジルチアゼム併用下のチカグレロルの C_{max} は 1.69 倍、AUC は 2.74 倍に増加した。チカグレロルの AUC 及び C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも予め規定した 0.70～1.43 の範囲を超えていた。また、ジルチアゼム併用下の AR-C124910XX の C_{max} は 38%、AUC は 13%低下した。AR-C124910XX の C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は予め規定した 0.70～1.43 の範囲を下回ったが、AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間は予め規定した 0.70～1.43 の範囲内であった。一方、チカグレロル併用によってジルチアゼムの体内動態パラメータは変化せず、チカグレロル併用下のジルチアゼムの $AUC_{ss,t}$ 及び $C_{ss,max}$ ともに比の点推定値は 1.0 に近く、それらの 90%信頼区間は薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.80～1.25 の範囲内であった。

以上の結果から、チカグレロルの体内動態に対してはジルチアゼムによる薬物相互作用の影響があるが、ジルチアゼムの体内動態に対してはチカグレロルによる明らかな影響はないことが示された。

表 294　ジルチアゼム併用・非併用下でのチカグレロル、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC 並びにチカグレロル併用・非併用下でのジルチアゼムの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00040：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均	幾何平均の比 [b]	
				点推定値	90%信頼区間 (下限, 上限)
チカグレロル					
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋ジルチアゼム	17	877.4	1.69	(1.47, 1.95)
	チカグレロル	17	518.8		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋ジルチアゼム	17	10121.4	2.74	(2.40, 3.13)
	チカグレロル	17	3695.4		
AR-C124910XX					
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋ジルチアゼム	17	107.9	0.62	(0.57, 0.68)
	チカグレロル	17	172.8		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋ジルチアゼム	17	1421.8	0.87	(0.83, 0.92)
	チカグレロル	17	1627.8		
ジルチアゼム					
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋ジルチアゼム	18	194.2	1.02	(0.89, 1.17)
	ジルチアゼム	18	198.0		
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋ジルチアゼム	18	2998.2	0.96	(0.87, 1.06)
	ジルチアゼム	18	2880.3		

a　チカグレロル＋ジルチアゼム：チカグレロル 90 mg 単回＋ジルチアゼム 240 mg 1 日 1 回；チカグレロル：チカグレロル 90 mg 単回；ジルチアゼム：ジルチアゼム 240 mg 1 日 1 回

b　幾何平均の比（〔チカグレロル＋ジルチアゼム／チカグレロル〕及び〔チカグレロル＋ジルチアゼム／ジルチアゼム〕）

試験 D5130C00040 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.28.2.3　安全性の結果

有害事象の概略を表 295に示した。

本試験全体で 8 例の被験者に 14 件の有害事象が発現した。これらの有害事象はすべて処方 A（ジルチアゼム併用）で発現し、いずれも軽度であった。処方 B では有害事象は認められなかった。最も多く認められた有害事象は頭痛（事象名：MedDRA/J ver.11.1）であり、7 例に 10 件発現した。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現例数及び件数は、8 例 13 件であった。有害事象はすべて試験終了前に回復した。

チカグレロル投与の忍容性は、ジルチアゼム併用及び非併用のいずれの場合も良好であった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象、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はなかった。

臨床検査値及びバイタルサインには問題となる異常は認められなかった。12 誘導心電図の異常として、処方 A のジルチアゼム投与中に第一度房室ブロックが 2 例に認められた。この所見はジルチアゼムの薬理作用に合致するものであり、いずれの被験者の 12 誘導心電図も試験終了前に正常化した。その他の 12 誘導心電図の異常はなかった。

表 295　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00040：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	チカグレロル 90 mg 単回＋ジルチアゼム 240 mg 1 日 1 回 18 例			チカグレロル 90 mg 単回 18 例		
	例数	(%) [a]	件数	例数	(%) [a]	件数
全有害事象	8	(44.4)	14	0		
死亡	0			0		
重篤な有害事象	0			0		
治験薬投与中止に至った有害事象	0			0		
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	8	(44.4)	13	0		
その他の重要な有害事象 [b]	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（抗血小板作用に関連する挫傷及び出血など）をその他の重要な有害事象とした。

試験 D5130C00040 の治験総括報告書、表 21 から引用

2.7.6.2.28.3　結論

健康成人に CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム併用及び非併用下でチカグレロル 90 mg を単回経口投与し、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に対するジルチアゼムの影響を検討するとともに、チカグレロルとジルチアゼムの併用が安全で忍容性が良好であるか否かを検討した。また、定常状態のジルチアゼムの体内動態に対するチカグレロル併用の影響を検討した。

チカグレロルとジルチアゼムとの併用投与により、チカグレロルの C_{max} が 1.69 倍、AUC が 2.74 倍に増加した。また、チカグレロルの代謝物への変換が阻害され、AR-C124910XX の C_{max} が 38%、AUC が 13%低下した。一方、チカグレロルとの併用投与下でジルチアゼムの曝露量には明らかな変化はなかった。

チカグレロルとジルチアゼム併用の忍容性は全般的に良好であった。

2.7.6.2.29 薬物相互作用試験（リファンピシン）（試験 D5130C00039）

2.7.6.2.29.1 試験方法

試験方法の概略を表 296に示した。

表 296 試験方法の概略（試験 D5130C00039）

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 180 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する、CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの影響の評価を目的とした非盲検試験
治験の目的	**主要目的：** リファンピシンとの併用投与による、チカグレロル単回経口投与時の薬物動態への影響を検討する。 **副次的目的：** 1. リファンピシンとの併用投与による、チカグレロル単回経口投与時の薬力学への影響を検討する。 2. チカグレロルとリファンピシンの併用投与が安全で忍容性が良好であるか否かを確認する。
治験デザイン	非盲検、単群、単施設試験
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、外科的避妊手術を施術されている又はダブルバリア避妊法の使用に同意すること；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、臨床検査値に問題のない者
主要な除外基準	デスモプレシン又はクロロブタノールに対する過敏症を発現したことがある者；水中毒又は低ナトリウム血症の既往がある者；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；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	治験薬投与例数として約 16 例、解析対象例数として 12 例以上
症例数の設定根拠	試験 D5130C05266 において、白人の健康男性被験者 8 例にチカグレロル 100 mg を単回経口投与した結果、C_{max} 及び AUC の変動係数（CV）はともに約 45.3%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すると、症例数が合計 12 例のとき、C_{max} の比（チカグレロル単独投与時に対するチカグレロルとリファンピシン併用時）の両側 90%信頼区間は、点推定値からいずれの方向へも 25.9%以内となる。
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]） リファンピシンカプセル 150 mg（West-ward Pharmaceuticals 製） （製剤番号：該当なし）（ロット番号：該当なし）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 296　試験方法の概略（試験 D5130C00039）

項目	内容
用法・用量	投与 1 日目にチカグレロル 180 mg を単回経口投与した。投与 4～17 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、投与 15 日目はリファンピシン 600 mg とともにチカグレロル 180 mg を単回経口投与した。 投与 1 日目及び 15 日目は、一晩絶食後（10 時間以上）に治験薬を経口投与し、投与後 4 時間以上絶食とした。 投与 5～13 日目は外来期間とし、被験者は各自でリファンピシンを服用した。
投与期間	チカグレロル：単回投与×2 回（投与 1 日目及び 15 日目） リファンピシン：14 日間（投与 4～17 日目）
治験スケジュール	表 297を参照。 スクリーニング期間 27 日間以内（投与 28 日前～2 日前）、投与期 19 日間（投与前日～投与 18 日目）、投与期終了時の退院後 4～7 日に追跡調査を設定した。
評価項目	薬物動態 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}、消失半減期 $t_{½}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、経口クリアランス CL/F AR-C124910XX：C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、$t_{½}$、t_{max}、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 薬力学 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）の以下のパラメータ：投与後 0 時間から 12 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-12}$、投与後 0 時間から 24 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-24}$、最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$ 安全性 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体所見
解析方法	薬物動態 主要評価項目はチカグレロルの AUC 及び C_{max} とし、主要な比較は、チカグレロルとリファンピシン併用時と、チカグレロル単独投与時の比較とした。過去の臨床試験データより、チカグレロルの体内動態に対してリファンピシンが大きな影響を及ぼすことが示唆されたが、チカグレロルの C_{max} 及び AUC の比（チカグレロルとリファンピシン併用時／チカグレロル単独投与時）の両側 90%信頼区間が、薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.8～1.25 の範囲に完全に収まる場合に、薬物相互作用はないと結論することとした。 対数変換したチカグレロルの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC の平均の差（チカグレロルとリファンピシン併用時－チカグレロル単独投与時）の両側 90%信頼区間を、リファンピシン併用・非併用（以下、処方）を固定効果、被験者を変量

表 296　試験方法の概略（試験 D5130C00039）

項目	内容
	効果とする分散分析（ANOVA）モデルに基づいて算出した。 薬力学 すべての血小板凝集関連パラメータは、記述統計量を用いて処方別に要約し、個々の値を一覧で示した。AUEC 及び IPA_{max}（いずれも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）のそれぞれについて、処方を固定効果、被験者を変量効果とする ANOVA により解析し、処方間の差の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。 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）の平均値の推移（投与前、投与後 2、4、8、12 及び 24 時間）を、投与 1 日目のチカグレロル単独投与時及び投与 15 日目のチカグレロルとリファンピシン併用時について図示し、比較した。 薬物動態／薬力学的作用の関係 チカグレロル及び AR-C124910XX の各血漿中濃度並びに総血漿中濃度（チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度）と IPA の関係を、シグモイド E_{max} モデルに当てはめた。
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 297　治験スケジュール（試験 D5130C00039）

	来院 1	来院 2					来院 3	来院 4			来院 5 追跡調査
日	-28～-2	-1	1	2	3	4	5～13	14	15～17	18	退院後 4～7
項目	外来	入院					外来	入院			外来
同意取得、人口統計学的特性、病歴・手術歴、身長・体重[a]、ウイルス検査	X										
選択・除外基準	X	X						X			
通常の診察	X										X
簡易診察		X						X			
血圧・脈拍数（座位）	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
尿中アルコール検査、尿中薬物検査	X	X						X			
臨床検査／尿検査、血清妊娠検査[b]	X	X						X			X
遺伝子検査用採血[c]		X									
12 誘導心電図	X	X								X	X
チカグレロル投与[d]			X						X		
チカグレロル体内動態評価用検体採取[e]			X	X	X	X			X	X	
リファンピシン投与[f]						X	X	X	X		
IPA[g]			X	X					X		
有害事象[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	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　女性被験者のみ実施。
c　遺伝子検査の実施について文書同意を取得した後、遺伝子検査用検体を治験薬投与前に採取することとした。
d　チカグレロルは、来院 2 の投与 1 日目及び来院 4 の投与 15 日目に投与。
e　薬物動態解析用の血液検体採取は以下の時点で実施：投与 1 日目（来院 2）及び 15 日目（来院 4）の治験薬投与前（治験薬投与前 30 分以内）並びに投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、18、24、36、48 及び 72 時間。
f　リファンピシンは、来院 2 の投与 4 日目は退院前に実施医療機関で投与し、来院 3 の投与 5～13 日目は被験者が各自で服用し、来院 4 の投与 14 日目は実施医療機関への再入院時に投与した。
g　薬力学解析用の検体採取は以下の時点で実施：投与 1 日目（来院 2）及び 15 日目（来院 4）の治験薬投与前（治験薬投与前 30 分以内）並びに投与後 2、4、8、12 及び 24 時間。
h　重篤な有害事象は同意取得時から追跡調査のための来院まで収集。重篤でない有害事象は投与 1 日目の初回投与時から追跡調査のための来院まで収集。
試験 D5130C00039 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.29.2 試験成績

2.7.6.2.29.2.1 被験者の内訳

18 例の被験者がスクリーニングされ、全例が治験薬の投与を受けた。このうち 4 例が試験を中止し、14 例が試験を完了した。中止例のうち 2 例は有害事象により、残り 2 例は登録目標例数達成後に治験担当医師の判断により中止した。リファンピシン非併用下でチカグレロルを投与された被験者は 18 例、リファンピシンを投与された被験者は 18 例、リファンピシン併用下でチカグレロルを投与された被験者は 14 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 18 例全例を安全性解析対象集団とした。18 例のうちリファンピシン非併用下でチカグレロルを投与、リファンピシンを投与及びリファンピシン併用下でチカグレロルを投与されたすべて被験者を、それぞれの投与時の安全性解析対象とした。本試験ではリファンピシン又はチカグレロルの体内動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなかったため、十分な血漿中濃度データを有する 14 例を薬物動態解析対象集団とした。また、本試験ではチカグレロルの薬力学に明らかな影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったため、解析可能な薬力学データを有する 14 例を薬力学解析対象集団とした。薬物動態／薬力学解析対象集団は、薬物動態及び薬力学の両解析対象集団に含まれる 14 例とした。

18 例の内訳は、男性 15 例及び女性 3 例であり、平均年齢は 34.1 歳（範囲：24～45 歳）、平均体重は 81.9 kg（範囲：58.4～97.3 kg）、平均 BMI は 25.9 kg/m^2（範囲：20.9～29.0 kg/m^2）であった。人種別では白人 4 例、黒人 14 例であった。

2.7.6.2.29.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にリファンピシン併用及び非併用下でチカグレロル 180 mg を単回経口投与し、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC に対するチカグレロルとリファンピシンとの薬物相互作用の影響を検討した結果を表 298に示した。

リファンピシンの併用によって、チカグレロルの C_{max} 及び AUC の幾何平均は、それぞれ 73%及び 86%低下した。また、$t_{½}$の幾何平均は 67%短くなった。チカグレロルの AUC 及び C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも、予め規定した 0.8～1.25 の範囲を下回った。AR-C124910XX の C_{max} の幾何平均は、リファンピシンの併用による影響を受けなかったが、AUC は 46%低下した。AR-C124910XX の C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、予め規定した 0.8～1.25 の範囲内であったが、AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間は、予め規定した 0.8～1.25 の範囲を下回った。

表 298　リファンピシン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00039：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均	幾何平均の比 [b]	
				点推定値	90%信頼区間 (下限，上限)
チカグレロル					
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル	14	1091.0	0.27	(0.23, 0.33)
	チカグレロル＋リファンピシン	14	297.8		
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	チカグレロル	14	6114.0	0.14	(0.11, 0.18)
	チカグレロル＋リファンピシン	14	825.8		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル	14	6224.5	0.14	(0.11, 0.17)
	チカグレロル＋リファンピシン	14	864.0		
AR-C124910XX					
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル	14	352.1	1.02	(0.86, 1.21)
	チカグレロル＋リファンピシン	14	358.3		
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	チカグレロル	14	3302.8	0.54	(0.42, 0.69)
	チカグレロル＋リファンピシン	14	1775.2		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル	14	3378.0	0.54	(0.47, 0.62)
	チカグレロル＋リファンピシン	14	1816.2		

a　チカグレロル：チカグレロル 180 mg 単回、チカグレロル＋リファンピシン：チカグレロル 180 mg 単回＋リファンピシン 600 mg 1 日 1 回
b　幾何平均の比（チカグレロル＋リファンピシン／チカグレロル）
試験 D5130C00039 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.29.2.3　薬力学の結果

20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の範囲は、リファンピシン非併用下では、チカグレロル投与後 8 時間の 94.4%から投与後 24 時間の 70.4%であり、リファンピシン併用下では、チカグレロル投与後 2 時間の 97.1%から投与後 24 時間の 14.7%であった。リファンピシンの併用によって、IPA_{max} の平均は 1.7%上昇（平均の差〔チカグレロルとリファンピシン併用時－チカグレロル単独投与時、以下同様〕の点推定値：1.7%、95%信頼区間：1.0～4.4%）し、$AUEC_{0-12}$ の平均は 5.2%低下（平均の差の点推定値：52.2%·h、95%信頼区間：111.9～7.5%·h）し、$AUEC_{0-24}$ の平均は統計学的に有意に 27.3%低下（平均の差の点推定値：534.0%·h、95%信頼区間：721.9～346.1%·h）した。

20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の平均値の範囲は、リファンピシン非併用下では、チカグレロル投与後 8 時間の 70.4%から投与後 24 時間の 47.2%であり、リファンピシン併用下では、チカグレロル投与後 2 時間の 69.8%から投与後 24 時間の 12.0%であった。リファンピシン併用によって、IPA_{max} の平均は 4.8%低下（平均の差の点推定値：3.6%、95%信頼区間：8.5～1.3%）し、$AUEC_{0-12}$ の平均は統計学的に有意に 13.4%低下（平均の差の点推定値：99.9%·h、95%信頼区間：152.4～47.4%·h）し、$AUEC_{0-24}$ の平均は統計学的に有意に 30.8%低下（平均の差の点推定値：439.3%·h、95%信頼区間：579.0～299.6%·h）した。

2.7.6.2.29.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

リファンピシン併用及び非併用下における、総血漿中濃度と 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）との関係をシグモイド E_{max} モデルにより検討した結果、50%有効濃度（EC_{50}）の推定値は、最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合のいずれも、リファンピシン併用によって 30%低下する傾向が示された。

2.7.6.2.29.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 299に示した。

本試験全体で 10 例に合計 12 件の有害事象が発現した。有害事象の重症度はすべて軽度であり、ほとんどの有害事象が治験薬との関連性ありと判断された。霧視（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）以外の有害事象はすべて試験終了までに回復した。

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は発現しなかった。2 例が有害事象により試験を中止した。このうち 1 例はリファンピシン投与時に発現した蕁麻疹により、別の 1 例はチカグレロル投与時に発現した霧視により試験を中止した。

チカグレロル単独投与中及びリファンピシン併用中に、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

リファンピシンとチカグレロルを併用投与したときの忍容性は良好であった。

表 299　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00039：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 180 mg 単回	リファンピシン 600 mg 1 日 1 回	チカグレロル 180 mg 単回＋リファンピシン 600 mg 1 日 1 回
	18 例	18 例	14 例
有害事象発現例数	**例数　(%)**	**例数　(%)**	**例数　(%)**
全有害事象	4　(22.2)	4　(22.2)	3　(21.4)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	3　(16.7)	4　(22.2)	2　(14.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1　(5.6)	1　(5.6)	0
その他の重要な有害事象 [b]	0	0	0
有害事象発現件数	**件数**	**件数**	**件数**
全有害事象	4	4	4
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	3	4	3

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 D5130C00039 の治験総括報告書、表 26 から引用

2.7.6.2.29.3 結論

健康被験者を対象に、リファンピシン併用及び非併用下でチカグレロル 180 mg を単回経口投与し、チカグレロルの体内動態に対するリファンピシンの影響を検討するとともに、チカグレロルの薬力学に対する影響を検討した。更に、リファンピシンとチカグレロルを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

リファンピシンの定常状態下でチカグレロルを併用投与することによって、チカグレロルの C_{max} 及び AUC の幾何平均はそれぞれ 73%及び 86%低下し、また、$t_{½}$の幾何平均は 67%短くなった。これらの結果は、リファンピシンがチカグレロルの体内動態に対して薬物相互作用による臨床的に重要な影響を及ぼすことを示した。

リファンピシンの定常状態下でチカグレロルを併用投与することによって、AR-C124910XX の C_{max} の幾何平均は変化しなかったが、AUC の幾何平均は約 50%低下した。

リファンピシンの併用によって、IPA_{max}（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）はほとんど変化しなかった。しかしながら、$AUEC_{0-12}$（最大凝集率を測定）及び $AUEC_{0-24}$（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）は、いずれもリファンピシンの併用によって統計学的に有意に低下した。血小板凝集阻害作用は、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に依存するため、リファンピシン存在下でチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量が低下したことにより、血小板凝集阻害作用がより速やかに消失したと考えられた。

本試験から得られた結果を探索的に分析したところ、AR-C124910XX はチカグレロルと同等以上の血小板凝集阻害作用を示すと考えられた。チカグレロル 180 mg の単回投与により、CYP3A 誘導剤の存在下で、血小板凝集阻害作用は最大レベルに到達したが、1 投与間隔内の全般的な作用はクリアランスの増加によりやや低下することが示唆された。

チカグレロルとリファンピシンを併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.30 薬物相互作用試験（ミダゾラム 1）（試験 D5130C00017）

2.7.6.2.30.1 試験方法

試験方法の概略を表 300に示した。

表 300 試験方法の概略（試験 D5130C00017）

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、CYP3A4/3A5 の基質であるミダゾラムの 7.5 mg 単回経口投与を併用したときの AZD6140（400 mg 1 日 1 回投与）の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： チカグレロルとミダゾラムを併用投与したときに、チカグレロルの反復経口投与が、ミダゾラムの CYP3A4/3A5 による主要代謝経路（1-水酸化ミダゾラムを形成）に影響を及ぼすか否かを検討する。 副次的目的： ・ チカグレロルとミダゾラムを併用投与したときに、チカグレロルの反復経口投与が、ミダゾラムの CYP3A5 による微量代謝経路（4-水酸化ミダゾラムを形成）に影響を及ぼすか否かを検討する。 ・ ミダゾラムの単回投与の併用により、定常状態でのチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度が変化するか否かを検討する。 ・ ミダゾラム単回経口投与と併用したときの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	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～55 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	[redacted]に対して不耐性の既往がある者；スクリーニング期間の収縮期血圧が 90 mm Hg 未満又は脈拍数が 150 bpm 超の者；ミダゾラムと化学構造が類似している薬剤、ベンゾジアゼピン類又はその賦形剤に対して不耐性、未知の反応又は過敏症を発現したことがある者；睡眠時無呼吸症候群の既往がある者；重症筋無力症の既往がある者；緑内障の既往がある者；治験薬初回投与前 4 週間以内に、CYP3A4 アイソザイムを誘導又は阻害する薬剤を使用した者；治験薬初回投与前 4 週間以内に、中枢神経系抑制を引き起こす薬剤を使用した者；チカグレロルと化学構造が類似している薬剤（例：アデニンヌクレオシド系抗ウイルス剤及び免疫抑制剤）又はその賦形剤に対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；喫煙者又は治験薬初回投与前 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最大 28 例、試験完了例数として 22 例以上

表 300　試験方法の概略（試験 D5130C00017）

項目	内容
症例数の設定根拠	症例数が 22 例であれば、変動係数を 54.9%（対数での標準偏差は 0.5133）及び被験者内相関を 0.5 と仮定した場合に、AUC 及び C_{max} の幾何平均の比（チカグレロル＋ミダゾラム／プラセボ＋ミダゾラム）の両側 90%信頼区間が 0.7～1.43 の範囲に完全に収まる確率は 90%となる。予め規定した 0.7～1.43 の範囲は、ミダゾラムの曝露量の相対的な 30%の増加又は低下に相当し、ミダゾラムの曝露量の臨床的に妥当な変化に基づいて選択した。
使用薬剤	チカグレロル錠 200 mg：初期製剤 （製剤番号 製剤12＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：200 mg 錠と識別不能なプラセボ （製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]） ミダゾラム錠 7.5 mg（Roche 製） （製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	被験者を投与期 A 期の投与 1 日目の治験薬投与前に、2 つの投与順序（投与期 A 期にチカグレロルとミダゾラム併用、投与期 B 期にプラセボとミダゾラム併用の順、又は投与期 A 期にプラセボとミダゾラム併用、投与期 B 期にチカグレロルとミダゾラム併用の順）のいずれかに無作為に割り付けた。各投与期の間には、ウォッシュアウト期間（2 週間以上）を設けた。 チカグレロル：チカグレロル 400 mg（錠剤×2）を、投与期 A 期又は B 期のいずれかで、投与 1～6 日目に 1 日 1 回朝経口投与（合計 6 回投与）。 プラセボ：チカグレロルプラセボ（錠剤×2）を、投与期 A 期又は B 期のいずれかで、投与 1～6 日目に 1 日 1 回朝経口投与（合計 6 回投与）。 ミダゾラム：ミダゾラム 7.5 mg を、投与期 A 期及び B 期の両投与期の投与 6 日目朝に単回経口投与（合計 2 回単回投与） 各投与期の投与 5 日目及び 6 日目は、治験薬を一晩絶食後（10 時間）に投与し、投与後 5 時間まで絶食とした。
投与期間	6 日間×2 期（各投与期においてチカグレロル又はチカグレロルプラセボを 6 日間投与し、ミダゾラムを投与 6 日目に単回投与）
治験スケジュール	表 301及び表 302を参照。 スクリーニング期間 28 日間以内、投与期×2 期（各 8 日間：投与前日～投与 7 日目）のクロスオーバーとし、投与期 A 期と B 期の間のウォッシュアウト期間を 2 週間以上、投与期 B 期の退院後約 1 週間に追跡調査を設定した。
評価項目	<u>薬物動態</u> ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラム：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） ミダゾラム：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}、経口クリアランス CL/F、見かけの終末相分布容積 V_z/F 1-水酸化ミダゾラム：t_{max}、$t_{½}$、AUC_{0-t}、ミダゾラムに対する C_{max} 比、ミダゾラムに対する AUC 比 4-水酸化ミダゾラム：C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、AUC_{0-t}、AUC、ミダゾラムに対する C_{max}

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 300　試験方法の概略（試験 D5130C00017）

項目	内容
	比、ミダゾラムに対する AUC_{0-t} 比 チカグレロル：定常状態における以下の薬物動態パラメータ；$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$、CL_{ss}/F AR-C124910XX：$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、$AUC_{ss,\tau}$、チカグレロルに対する $C_{ss,max}$ 比、チカグレロルに対する $AUC_{ss,\tau}$ 比 安全性 有害事象、12 誘導心電図、血圧、心拍数、身体所見、臨床検査値（血液生化学検査、凝固プロファイル、血液学的検査、尿検査、凝固パラメータ）
解析方法	本試験の主要評価項目はミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムそれぞれの C_{max} 及び AUC とし、主要な比較はチカグレロルとミダゾラム併用と、プラセボとミダゾラム併用（以下、処方）間の比とした。対数変換した C_{max} 及び AUC について、処方、順序、及び時期を固定効果、各順序内の被験者を変量効果とする分散分析（ANOVA）モデルに基づいて解析し、得られた推定値を逆対数変換することにより処方間の比の幾何平均の両側 90%信頼区間を算出した。この 90%信頼区間が、予め規定した 0.7～1.43 の範囲に完全に収まる場合に、ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムそれぞれの体内動態に対するチカグレロルの影響はないと結論することとした。副次評価項目である AUC_{0-t} も主要評価項目と同様の方法で解析した。 4-水酸化ミダゾラムの体内動態に対するチカグレロル併用の影響を、4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-t} の解析によって評価した。C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の処方間の比及び 90%信頼区間を対数正規分布を仮定して算出した。 チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に対するミダゾラム併用の影響を、投与 5 日目（ミダゾラム非併用下）でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ 並びに投与 6 日目（ミダゾラム併用下）でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ を推定し、評価した（本評価にはプラセボ併用時のデータは含めなかった）。$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の幾何平均の処方間の比及び 90%信頼区間を対数正規分布を仮定して算出した。 すべての薬物動態パラメータは個々の値を一覧に示し、処方別に記述統計量を用いて要約した。ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラム並びにチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は、個々の値を一覧に示し、規定の時点ごとに記述統計量を用いて要約した。 ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラム並びにチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度について、個々の値の推移及び平均値の推移を図示した。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted]月～20[redacted] 年 [redacted]月

表 301　治験スケジュール：投与期 A 期（試験 D5130C00017）

日	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	-1	1	2	3	4	5	6			7	
項目　投与後時間（時間）								投与前	0	0.25～14	18	24
同意取得、人口統計学的特性、手術歴・病歴・薬歴、HIV・HBsAg・C 型肝炎検査	X											
適格性調査・確認	X	X										
通常の診察	X	X[c]						X[d]				X
薬物検査（アルコール検査含む）、口腔温	X	X[c]										
臨床検査	X	X[a,c]		X[d,f]				X[a,d]				X
安静時 12 誘導心電図（安全性）	X	X[c]										
安静時 12 誘導心電図（連続）							X[g]	X[e]				X
血圧・心拍数	X	X[c]						X[e]				X
妊娠検査	X[b]	X[b,c]										X
ミダゾラム投与									X			
ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラム体内動態評価用検体採取								X[e]		X[i]	X	X
遺伝子検査用採血			X[d]									
チカグレロル又はプラセボ投与			X	X	X	X	X		X			
チカグレロル及び AR-C124910XX 体内動態評価用検体採取						X[e]	X[h]	X[e]		Xi	X	X
併用薬・有害事象		X[c]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]				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
a　血液生化学検査、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）及び尿検査を含む
b　血清妊娠検査をすべての女性被験者で実施
c　評価又は検査を実施医療機関入院後に実施
d　評価又は検査を治験薬投与前 1 時間以内に実施
e　評価又は検査を治験薬投与前 15 分以内に実施
f　肝機能検査（総ビリルビン、GGT、ALT、AST 及び LDH）
g　投与 5 日目の連続心電図は、治験薬投与前 15 分以内並びに投与後 2、3、4、8、10、12 及び 24 時間（投与 6 日目の投与前）に実施
h　投与 5 日目の薬物動態評価用検体採取は、治験薬投与前 15 分以内並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、18 及び 24 時間（投与 6 日目の投与前）に実施
i　投与 6 日目の治験薬投与後 0.25～14 時間の薬物動態評価用検体採取は、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 14 時間に実施
試験 D5130C00017 の治験総括報告書、表 1 から引用

表 302　治験スケジュール：投与期 B 期（試験 D5130C00017）

日	-1	1	2	3	4	5	6			7		追跡調査
項目　投与後時間（時間）							投与前	0	0.25～14	18	24	
簡易診察							X[d]					
通常の診察	X[c]										X	
薬物検査（アルコール検査含む）、口腔温	X[c]											
臨床検査	X[a,c]		X[d,f]				X[a,d]				X	X
安静時 12 誘導心電図（安全性）	X[c]											X
安静時 12 誘導心電図（連続）						X[g]	X[e]				X	
血圧・心拍数	X[c]						X[e]				X	X
妊娠検査	X[b,c]										X	
ミダゾラム投与								X				
ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラム体内動態評価用検体採取							X[e]		X[i]	X	X	
チカグレロル又はプラセボ投与		X	X	X	X	X		X				
チカグレロル及び AR-C124910XX 体内動態評価用検体採取					X[e]	X[h]	X[e]		X[i]	X	X	
併用薬・有害事象	X[c]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]				X	

a　血液生化学検査、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）及び尿検査を含む
b　血清妊娠検査をすべての女性被験者で実施
c　評価又は検査を実施医療機関入院後に実施
d　評価又は検査を治験薬投与前 1 時間以内に実施
e　評価又は検査を治験薬投与前 15 分以内に実施
f　肝機能検査（総ビリルビン、GGT、ALT、AST 及び LDH）
g　投与 5 日目の連続心電図は、治験薬投与前 15 分以内並びに投与後 2、3、4、8、10、12 及び 24 時間（投与 6 日目の投与前）に実施
h　投与 5 日目の薬物動態評価用検体採取は、投与前 15 分以内並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、18 及び 24 時間（投与 6 日目の投与前）に実施
i　投与 6 日目の治験薬投与後 0.25～14 時間の薬物動態評価用検体採取は、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 14 時間に実施
試験 D5130C00017 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.30.2 試験成績

2.7.6.2.30.2.1 被験者の内訳

28 例の被験者が無作為割付けされて治験薬を投与され、うち 27 例が試験を完了し、1 例が有害事象のために投与期 A 期の投与 6 日目に試験を中止した。チカグレロルとミダゾラムを併用投与された被験者は 27 例、プラセボとミダゾラムを併用投与された被験者は 28 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 28 例全例が「全投与例」の解析対象集団に含まれ、安全性データの解析に用いられた。試験を完了した 27 例のうち 1 例は両投与期を完了したものの投与 6 日目投与前のチカグレロルの血漿中濃度データが得られなかったため、被験者ごとの薬物動態データの解析には含めたが、薬物相互作用を検討する薬物動態解析対象集団からは除外した。したがって、薬物動態解析対象集団は 26 例とした。

無作為割付けされた 28 例の内訳は、男性 27 例及び女性 1 例であった。割り付けられた投与順序別では、投与期 A 期にチカグレロルとミダゾラムの併用、投与期 B 期にプラセボとミダゾラムの併用の順が男性 13 例及び女性 1 例であり、投与期 A 期にプラセボとミダゾラムの併用、投与期 B 期にチカグレロルとミダゾラムの併用の順が男性 14 例であった。28 例全体の平均年齢は 25.2 歳（範囲：19～35 歳）、平均体重は 74.3 kg（範囲：55.0～93.8 kg）、平均 BMI は 23.9 kg/m^2（範囲：20.0～27.4 kg/m^2）であった。人種別では白人 26 例、黒人 1 例、その他 1 例であった。

2.7.6.2.30.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル併用（400 mg 1 日 1 回反復投与）及び非併用下でミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与したときの、ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラムの体内動態パラメータ並びにミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に対するチカグレロルとミダゾラムとの薬物相互作用を検討した結果を表 303に示した。

チカグレロルの反復経口投与により、ミダゾラムの体内動態は変化した。チカグレロルとミダゾラムの併用により、ミダゾラムの C_{max} の幾何平均は 27%低下し、AUC の幾何平均は 32%低下した。ミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも予め規定した 0.7～1.43 の範囲を下回り、チカグレロルがミダゾラムの体内動態に薬物相互作用による影響を及ぼすことを示した。

主代謝物である 1-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に、チカグレロルの反復経口投与は影響を及ぼさなかった。しかしながら、1-水酸化ミダゾラムのミダゾラムに対する C_{max} 比は 41%上昇し、AUC 比は 48%上昇した。

微量代謝物である 4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-t} にチカグレロルは影響を及ぼした。チカグレロルとミダゾラムの併用により、4-水酸化ミダゾラムの C_{max} は 35%低下し、AUC_{0-t} は 47%低下した。4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも予め規定した 0.7～1.43 の範囲を下回り、チカグレロルが 4-水酸化ミダゾラムの体内動態に薬物相互作用による影響を及ぼすことを示した。

表 303 チカグレロル併用・非併用下での、ミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラムの体内動態パラメータ並びに C_{max} 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00017：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ [a]	幾何平均 (変動係数 %)				幾何平均の比 [b]	90%信頼区間 (下限，上限)
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1 日 1 回＋ﾐﾀﾞｿﾞﾗﾑ 7.5 mg 単回経口		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ＋ﾐﾀﾞｿﾞﾗﾑ 7.5 mg 単回経口			
	26 例		26 例			
ミダゾラム						
t_{max} (h)	0.75	(0.5～4.0)	0.75	(0.5～4.0)	-	-
C_{max} (ng/mL)	34.4	(52.9)	47.3	(43.4)	0.73	(0.63, 0.83)
AUC (ng·h/mL)	78.8	(40.7)	115.4	(33.3)	0.68	(0.64, 0.73)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	77.1	(40.3)	113.4	(32.6)	0.68	(0.64, 0.73)
CL/F (L/h)	95.2	(40.7)	65.0	(33.3)	-	-
$t_{½}$ (h)	4.5	(1.9～7.0)	4.25	(2.9～7.1)	-	-
1-水酸化ミダゾラム						
t_{max} (h)	0.75	(0.5～4.0)	0.63	(0.5～4.0)	-	-
C_{max} (ng/mL)	16.4	(53.5)	16.1	(76.3)	1.02	(0.83, 1.25)
AUC (ng·h/mL)	36.3	(27.4)	36.3	(38.9)	1.00	(0.92, 1.09)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	34.9	(27.5)	34.5	(40.0)	1.01	(0.92, 1.11)
$t_{½}$ (h)	5.96	(2.6～11.5)	6.39	(3.9～13.8)	-	-
ミダゾラムに対する C_{max} 比	0.48	(33.7)	0.34	(45.8)	-	-
ミダゾラムに対する AUC 比	0.46	(34.8)	0.31	(40.5)	-	-
4-水酸化ミダゾラム [c]						
t_{max} (h)	0.88	(0.5～4.0)	0.75	(0.5～4.0)	-	-
C_{max} (ng/mL)	1.4	(41.2)	2.1	(45.0)	0.65	(0.57, 0.75)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	3.4	(33.4)	6.4	(31.2)	0.53	(0.50, 0.57)
ミダゾラムに対する C_{max} 比	0.04	(26.1)	0.04	(30.8)	-	-
ミダゾラムに対する $AUC_{0\text{-}t}$ 比	0.05	(25.9)	0.06	(23.8)	-	-

a t_{max} 及び $t_{½}$ は中央値（範囲）
b チカグレロル＋ミダゾラム／チカグレロルプラセボ＋ミダゾラム
c チカグレロルとミダゾラムの併用時に 4-水酸化ミダゾラムの $t_{½}$ が算出可能であったのは 9 例であった。したがって、4-水酸化ミダゾラムでは AUC の代わりに $AUC_{0\text{-}t}$ を用いて統計解析を実施した。
試験 D5130C00017 の治験総括報告書、表 S2 から引用

定常状態でのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ並びにチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ に対するチカグレロルとミダゾラムとの薬物相互作用の影響を検討した結果を表 304に示した。

ミダゾラムの併用により、チカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ はそれぞれ 11%及び 14%増加し、AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ はそれぞれ 4%及び 12%増加した。チカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも予め規定した 0.70～1.43 の範囲に収まり、ミダゾラムがチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に薬物相互作用による影響を及ぼさないことを示した。

表 304　ミダゾラム併用・非併用下での、チカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態での体内動態パラメータ並びに $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00017：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ [a]	幾何平均 (変動係数 %)				幾何平均の比 [b]	90%信頼区間 (下限，上限)
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1 日 1 回 ＋ﾐﾀﾞｿﾞﾗﾑ 7.5 mg 単回経口（投与 6 日目） 26 例		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1 日 1 回（投与 5 日目） 26 例			
チカグレロル						
$t_{ss,max}$ (h)	3.5	(1.0～6.0)	3.0	(1.0～6.0)	-	-
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	3055.2	(32.0)	2758.2	(33.8)	1.11	(0.99, 1.24)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	22805.2	(33.6)	20047.8	(32.5)	1.14	(1.09, 1.19)
CL_{ss}/F (L/h)	17.6	(33.6)	19.9	(32.6)	-	-
AR-C124910XX						
$t_{ss,max}$ (h)	4.0	(2.0～6.0)	4.0	(1.5～6.0)	-	-
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	660.5	(24.7)	635.0	(26.4)	1.04	(0.94, 1.16)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	7409.2	(20.5)	6625.9	(19.3)	1.12	(1.07, 1.17)
チカグレロルに対する $C_{ss,max}$ 比	0.22	(27.5)	0.23	(34.9)	-	-
チカグレロルに対する $AUC_{ss,\tau}$ 比	0.32	(31.5)	0.33	(31.7)	-	-

a　t_{max} は中央値（範囲）
b　チカグレロル＋ミダゾラム／チカグレロル
試験 D5130C00017 の治験総括報告書、表 S3 から引用

2.7.6.2.30.2.3　安全性の結果

有害事象の概略を表 305に示した。

本試験全体で合計 28 例中 23 例に 69 件の有害事象が発現した。このうちプラセボとミダゾラム併用時では 17 例（60.7%）に 30 件、チカグレロルとミダゾラム併用時では 16 例（57.1%）に 39 件の有害事象が発現した。有害事象の大半は重症度が軽度であり、重度の有害事象は発現しなかった。最も多く認められた有害事象は頭痛（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）であり、プラセボとミダゾラム併用時に 7 例、チカグレロルとミダゾラム併用時に 6 例に発現した。次いで多く発現した有害事象は傾眠、浮動性めまい及び嗜眠であった。傾眠はプラセボとミダゾラム併用時及びチカグレロルとミダゾラム併用時にいずれも 5 例に発現した。浮動性めまいはチカグレロルとミダゾラム併用時に 3 例に発現した。嗜眠はプラセボとミダゾラム併用時及びチカグレロルとミダゾラム併用時にいずれも 2 例に発現した。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。1 例が有害事象（疥癬寄生〔scabies infestation〕）により投与期 A 期（プラセボとミダゾラム併用時）の投与 6 日目に試験を中止した。その他の重要な有害事象として、抗血小板作用に関連する有害事象がチカグレロルとミダゾラム併用時に 5 例に 5 件発現した。その内訳は鼻出血 2 件、舌出血、結膜出血及び挫傷が各 1 件であった。これらの有害事象はいずれも、治験薬との関連性ありと判断され、重症度は軽度であった。5 例の被験者は対症療法なしで試験を完了した。

バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見又は安全性に関連するその他の所見に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 305　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00017：全投与例）

有害事象の分類	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 400 mg 1 日 1 回 ＋ﾐﾀﾞｿﾞﾗﾑ 7.5 mg 単回経口 28 例		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ ＋ﾐﾀﾞｿﾞﾗﾑ 7.5 mg 単回経口 28 例	
有害事象発現例数	**例数**	**(%)[a]**	**例数**	**(%)[a]**
全有害事象	16	(57.1)	17	(60.7)
重篤な有害事象	0		0	
死亡	0		0	
死亡以外の重篤な有害事象	0		0	
治験薬投与中止に至った有害事象[b]	0		1	(3.6)
その他の重要な有害事象[c]	5	(17.9)	0	
有害事象発現件数	**件数**		**件数**	
全有害事象	39		30	
重篤な有害事象	0		0	
その他の重要な有害事象	5		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　プラセボとミダゾラム併用時に 1 例が疥癬寄生により試験を中止した。
c　抗血小板作用に関連する有害事象が 5 例に発現した。
試験 D5130C00017 の治験総括報告書、表 S4 から引用

2.7.6.2.30.3　結論

健康被験者を対象に、チカグレロルの反復経口投与（400 mg 1 日 1 回）が、ミダゾラムの CYP3A4/3A5 による主要代謝経路（1-水酸化ミダゾラムを形成）に影響を及ぼすか否かを検討するとともに、ミダゾラムの CYP3A5 による微量代謝経路（4-水酸化ミダゾラムを形成）に影響を及ぼすか否かを検討した。更に、ミダゾラム単回投与の併用により定常状態でのチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度が変化するか否かを検討し、また、ミダゾラム単回経口投与と併用したときのチカグレロルの安全性及び忍容性を評価した。

チカグレロル 400 mg の 1 日 1 回反復投与により、ミダゾラムの体内動態は変化した。チカグレロルとミダゾラムの併用により、ミダゾラムの C_{max} は 27%及び AUC は 32%低下した。微量代謝物 4-水酸化ミダゾラムの全身曝露量は、C_{max} が 35%及び AUC_{0-t} が 47%低下した。ミダゾラムの C_{max} 及び AUC 並びに 4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも、薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.70～1.43 の範囲を下回った。主要代謝物 1-水酸化ミダゾラムの全身曝露量に変動はみられなかった。

ミダゾラムとの併用は、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。チカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも、薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.70～1.43 の範囲に収まった。

本試験により安全性及び忍容性に対する懸念は示されなかった。全般的に、チカグレロル 400 mg を 6 日間反復投与したときの忍容性は、チカグレロルの定常状態下でミダゾラム 7.5 mg を単回投与したとき（投与 6 日目）も含めて良好であった。

2.7.6.2.31 薬物相互作用試験（ミダゾラム 2）（試験 D5130C00032）

2.7.6.2.31.1 試験方法

試験方法の概略を表 306に示した。

表 306 試験方法の概略（試験 D5130C00032）

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（180 mg）1 日 2 回投与とミダゾラムの単回静脈内投与（2.5 mg）及び単回経口投与（7.5 mg）を併用したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検無作為化 4 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルの定常状態での血漿中濃度が、ミダゾラムを静脈内投与及び経口投与したときの曝露量に影響を及ぼすか否かを検討する。 <u>副次的目的：</u> 1. チカグレロルの初回負荷量が、ミダゾラムを静脈内投与及び経口投与したときの曝露量に影響を及ぼすか否かを検討する。 2. チカグレロルの初回負荷量が、ミダゾラムを経口投与及び静脈内投与したときの主要代謝物である 1-水酸化ミダゾラム及び微量代謝物である 4-水酸化ミダゾラムの曝露量に影響を及ぼすか否かを検討する。 3. チカグレロルの定常状態での血漿中濃度が、ミダゾラムを経口投与及び静脈内投与したときの主要代謝物である 1-水酸化ミダゾラム及び微量代謝物である 4-水酸化ミダゾラムの曝露量に影響を及ぼすか否かを検討する。 4. ミダゾラムの単回静脈内投与及び単回経口投与が、チカグレロルの定常状態での血漿中濃度に影響を及ぼすか否かを検討する。 5. ミダゾラムを単独で単回投与したとき及びチカグレロルと併用投与したとき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、4 期 4 処方クロスオーバー、単施設試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の全般的に健康な男性及び女性（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；バイタルサインを含む身体所見、臨床検査値、心電図に問題のない者
主要な除外基準	チカグレロル錠の賦形剤を含有する薬剤に対して、不耐性又は過敏性を発現したことがある者；ミダゾラム、ベンゾジアゼピン系製剤若しくはこれらと化学構造が類似している薬剤又はその賦形剤に対して、不耐性又は過敏症を発現したことがある者；睡眠時無呼吸の既往がある者；重症筋無力症の既往がある者；緑内障の既往がある者；スクリーニング時の収縮期血圧が 90 mm Hg 未満又は 150 mm Hg を超える者；スクリーニング時の脈拍数が 50 拍/分（bpm）未満又は 90 bpm を超える者；治験薬初回投与前 4 週間以内に CYP3A4 アイソザイムを誘導又は阻害する薬剤を使用した者；治験薬初回投

表 306　試験方法の概略（試験 D5130C00032）

項目	内容
	与前 4 週間以内に中枢神経系抑制を引き起こす薬剤を使用した者；喫煙者又はスクリーニング前 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最大 28 例、試験完了例数として 20 例
症例数の設定根拠	試験 D5130C00017 において、健康被験者 26 例にクロスオーバー法によりチカグレロル 400 mg/日反復投与及びミダゾラム 7.5 mg 単回投与をそれぞれ単独投与及び併用したとき、ミダゾラムとチカグレロル併用時のミダゾラムの C_{max} の被験者内変動係数（CV）が最大で 31.33%であったことに基づき、本試験の用法・用量においてもデータが対数正規分布し、同様のばらつきを示すと仮定すると、検討する比の 90%信頼区間が、薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.70～1.43 の範囲に完全に収まる確率が 90%以上となる症例数は 20 例であった。以上は、比の真値を 1.0 と仮定し、2 つの片側有意水準 0.05 とした片側検定に基づいて計算した。予め計画した多重比較のための調整は実施しなかった。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤 （製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]） ミダゾラム錠 7.5 mg（DORMICUM®、Roche 製） （製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]） ミダゾラム注射液（2 mg / 2 mL）（Antigen Pharmaceuticals 製） （製剤番号：該当なし）（ロット番号：該当なし）
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目の治験薬投与前に、4 つの投与順序（以下に示す処方 A、B、C 及び D を、ABDC、BCAD、CDBA 又は DACB の順序で投与する）のいずれかに無作為に割り付けた。各投与期の終了後はウォッシュアウト期間（7 日間以上）を設け、その後、次の投与期へ移行した。 処方 A：投与 1 日目の朝にチカグレロルの初回負荷量 270 mg を投与し、その 2 時間後にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。投与 1 日目の夕（チカグレロルの朝の投与後 12 時間）にチカグレロル 180 mg を投与した。投与 2～7 日目にチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回投与した。投与 7 日目の朝には、チカグレロル 180 mg とともにミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。 処方 B：投与 1 日目の朝にチカグレロルの初回負荷量 270 mg を投与し、その 2 時間後にミダゾラム 2.5 mg を 2 分間かけて単回静脈内投与した。投与 1 日目の夕（チカグレロルの朝の投与後 12 時間）にチカグレロル 180 mg を投与した。投与 2～7 日目にチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回投与した。投与 7 日目の朝には、チカグレロル 180 mg とともにミダゾラム 2.5 mg を 2 分間かけて単回静脈内投与した。 処方 C：ミダゾラム 7.5 mg を単独で単回経口投与した。 処方 D：ミダゾラム 2.5 mg を単独で 2 分間かけて単回静脈内投与した。 処方 A 又は処方 B を投与する投与期の投与 1、6 及び 7 日目の朝、並びに処方 C 又は処方 D を投与する投与期の投与 1 日目の朝は、一晩絶食後（10 時間以上）に治験薬を投与した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 306　試験方法の概略（試験 D5130C00032）

項目	内容
投与期間	処方 A：チカグレロル 7 日間、ミダゾラム単回投与×2 回 処方 B：チカグレロル 7 日間、ミダゾラム単回投与×2 回 処方 C：ミダゾラム単回投与 処方 D：ミダゾラム単回投与 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×4 期（処方 A 及び処方 B：約 9 日間、処方 C 及び処方 D：約 3 日間）のクロスオーバー、各投与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 4 期の終了後約 7 日目に追跡調査を設定した。
評価項目	薬物動態 ミダゾラム：チカグレロル併用（定常状態下〔投与 7 日目〕及び初回負荷量投与時〔投与 1 日目〕）及び非併用下で、それぞれミダゾラムを経口投与又は静脈内投与したときの次の薬物動態パラメータ；最高血漿中濃度 C_{max}（主要評価項目：チカグレロルの定常状態下でのミダゾラム経口投与時）、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 $AUC_{0\text{-}t}$、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（主要評価項目：チカグレロルの定常状態下でのミダゾラム経口投与時及び静脈内投与時）、消失半減期 $t_{½}$、全身クリアランス CL（ミダゾラム静脈内投与時のみ）、経口クリアランス CL/F（ミダゾラム経口投与時のみ） 1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラム：チカグレロル併用（定常状態下〔投与 7 日目〕及び初回負荷量投与時〔投与 1 日目〕）及び非併用下で、それぞれミダゾラムを経口投与又は静脈内投与したときの次の薬物動態パラメータ；C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、$t_{½}$、ミダゾラムに対する C_{max} 比、ミダゾラムに対する AUC 比 チカグレロル及び AR-C124910XX：チカグレロルの初回負荷量投与時にミダゾラムを経口投与又は静脈内投与したとき（投与 1 日目）、チカグレロル単独投与時の定常状態下（投与 6 日目）、及びチカグレロルの定常状態下にミダゾラムを経口投与又は静脈内投与したとき（投与 7 日目）の、単回投与時及び定常状態での次の薬物動態パラメータ；C_{max} 及び $C_{ss,max}$、t_{max} 及び $t_{ss,max}$、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}及び $AUC_{ss,\tau}$、CL/F（チカグレロルのみ）、AR-C124910XX のチカグレロルに対する C_{max} 比及び $C_{ss,max}$ 比、AR-C124910XX のチカグレロルに対する AUC_{τ}比及び $AUC_{ss,\tau}$比 安全性 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体所見
解析方法	ミダゾラムの体内動態の主要解析として、チカグレロルの定常状態下での血漿中濃度がミダゾラムの曝露量に及ぼす影響を検討した。対数変換したミダゾラム経口投与時の C_{max} 及び AUC 並びに静脈内投与時の AUC それぞれについて、パラメータ及び投与経路（ミダゾラムの経口投与又は静脈内投与）ごとに処方、順序及び時期を固定効果、各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。

表 306　試験方法の概略（試験 D5130C00032）

項目	内容
	処方間の差（ミダゾラム経口投与時：処方 A〔投与 7 日目〕－処方 C〔投与 1 日目〕、ミダゾラム静脈内投与時：処方 B〔投与 7 日目〕－処方 D〔投与 1 日目〕）の点推定値及び 90%信頼区間を被験者内誤差項を用いて示した。点推定値及びその 90%信頼区間を逆対数変換して、検討する比（ミダゾラム経口投与時：処方 A〔投与 7 日目〕／処方 C〔投与 1 日目〕、ミダゾラム静脈内投与時：処方 B〔投与 7 日目〕／処方 D〔投与 1 日目〕）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。この 90%信頼区間が、予め規定した 0.7～1.43 の範囲に完全に収まる場合に、チカグレロルがミダゾラムに及ぼす影響はないと結論することとした。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.31.2　試験成績

2.7.6.2.31.2.1　被験者の内訳

28 例の健康被験者が無作為割り付けされ治験薬の投与を受け、うち 3 例が試験を中止し、25 例が試験を完了した。中止した 3 例は、それぞれ有害事象（性器出血）（事象名：MedDRA/J ver.11.1）、治験実施計画書の重大な不遵守及び誤投与により試験を中止した。本試験全体でチカグレロルを投与された被験者は 27 例、ミダゾラムを経口投与された被験者は 27 例及びミダゾラムを静脈内投与された被験者は 28 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に採用された被験者は 28 例であった。しかしながら、このうち 3 例は 1 つ以上の処方の投与を受けなかったため、処方別の安全性解析対象被験者数は、処方 A が 25 例、処方 B が 27 例、処方 C が 27 例及び処方 D が 27 例であった。薬物動態解析対象集団には、比較検討の対象となる各処方について評価可能な薬物動態データを有し、かつチカグレロルの体内動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない被験者として、処方 A は 25 例、処方 B は 27 例、処方 C は 27 例及び処方 D は 27 例が採用された。しかしながら、1 例でミダゾラムの血漿中濃度が投与後 10 時間に非常に高く、この高い血漿中濃度は異なる投与期で再現された。本被験者を含めて主要解析を再解析した結果が、含めない場合と統計学的に異ならなかったことより、この 1 例を薬物動態解析に基づいて結論することとした。

28 例の内訳は、男性 27 例及び女性 1 例であり、平均年齢は 25.3 歳（範囲：18～45 歳）、平均体重は 75.3 kg（範囲：63～98 kg）、平均 BMI は 23.9 kg/m^2（範囲：19.7～29.0 kg/m^2）であった。人種別では白人 21 例、黒人 5 例、東洋人 1 例及びその他 1 例であった。

2.7.6.2.31.2.2　薬物動態の結果

チカグレロルの定常状態下におけるミダゾラムの曝露量

健康被験者にチカグレロルの初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態下又はチカグレロル非併用下で、ミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与又は 2.5 mg 単回静

脈内投与し、ミダゾラム経口投与時の C_{max} 及び AUC 並びにミダゾラム静脈内投与時の AUC に対するミダゾラムとチカグレロルとの薬物相互作用を検討した結果を表 307に示した。

チカグレロルの定常状態での血漿中濃度によって、ミダゾラム経口投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均はそれぞれ 24%及び 30%低下し、ミダゾラム静脈内投与時の AUC の幾何平均は 12%低下した。ミダゾラム経口投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間の下限値はいずれも、薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.70～1.43 を下回った。

表 307　チカグレロル併用・非併用下での、ミダゾラム経口投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC 並びにミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムの AUC の統計解析（試験 D5130C00032：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均	幾何平均の比 [b]	
				点推定値	90%信頼区間 (下限, 上限)
ミダゾラム経口投与					
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋ミダゾラム経口投与	24	34.6	0.76	(0.57, 1.01)
	ミダゾラム経口投与	24	45.6		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋ミダゾラム経口投与	24	74.4	0.70	(0.63, 0.78)
	ミダゾラム経口投与	24	106.1		
ミダゾラム静脈内投与					
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋ミダゾラム静脈内投与	24	104.1	0.88	(0.79, 0.97)
	ミダゾラム静脈内投与	24	119.0		

a　チカグレロルは初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg を 1 日 2 回反復投与した。ミダゾラムは 7.5 mg 単回経口投与又は 2.5 mg 単回静脈内投与した。
b　幾何平均の比：チカグレロル＋ミダゾラム経口投与／ミダゾラム経口投与（ミダゾラム経口投与時）、チカグレロル＋ミダゾラム静脈内投与／ミダゾラム静脈内投与（ミダゾラム静脈内投与時）
試験 D5130C00032 の治験総括報告書、表 S1 から引用

チカグレロルの初回負荷量投与時におけるミダゾラム及びその代謝物の曝露量

チカグレロルの初回負荷量単回投与とミダゾラム経口投与との併用によって、ミダゾラムの C_{max}（幾何平均、以下同様）は 14%、AUC は 19%低下し、また、ミダゾラム静脈内投与との併用によって、ミダゾラムの AUC は 9%低下した。

チカグレロルの初回負荷量単回投与とミダゾラム経口投与との併用によって、1-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC は変化せず、4-水酸化ミダゾラムの C_{max} は 31%、AUC は 33%低下した。

チカグレロルの初回負荷量単回投与とミダゾラム静脈内投与との併用によって、1-水酸化ミダゾラムの AUC は変化せず、4-水酸化ミダゾラムの AUC は 24%低下した。

チカグレロルの定常状態下におけるミダゾラム代謝物の曝露量

チカグレロルの定常状態での血漿中濃度によって、ミダゾラム経口投与時の 1-水酸化ミダゾラムの C_{max}（幾何平均、以下同様）は 10%、AUC は 9%低下した。また、4-水酸化ミダゾラムの C_{max} は 40%、AUC は 42%低下した。

チカグレロルの定常状態での血漿中濃度によって、ミダゾラム静脈内投与時の 1-水酸化ミダゾラムの AUC は変化せず、4-水酸化ミダゾラムの AUC は 23%低下した。

ミダゾラム併用下におけるチカグレロルの曝露量

ミダゾラム単回経口投与の併用によって、チカグレロルの $C_{ss,max}$ は変化せず、$AUC_{ss,\tau}$はわずかに増加した。ミダゾラム単回静脈内投与の併用によって、チカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$はミダゾラム経口投与との併用時と同様の変化を示した。ミダゾラムの経口投与又は静脈内投与の併用は、チカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態での血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2.31.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 308に示した。

全被験者で 1 件以上の有害事象が発現した。最も多く認められた有害事象は傾眠（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）で、ほとんどの被験者に発現した。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。1 例が 2 件の性器出血（医師記載名：vaginal bleeding）の発現により試験を中止した。この 2 件の性器出血は、いずれも投与期第 2 期のミダゾラム単回経口投与後のウォッシュアウト期間に発現し、いずれも軽度で、その他の重要な有害事象と判断され、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。その他の重要な有害事象は合計 15 例に発現し、処方別の発現被験者数はチカグレロルとミダゾラム単回経口投与との併用時で 4 例（16%）、チカグレロルとミダゾラム単回静脈内投与との併用時で 9 例（33.3%）、ミダゾラム単独単回経口投与時で 2 例（7.4%）であった。最も多く認められたその他の重要な有害事象は 5 例に発現した鼻出血で、次いで 2 例に発現した出血時間延長（医師記載名：increased bleeding time）であった。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見にチカグレロル投与に伴う問題となる変化は認められなかった。

チカグレロルの忍容性は、チカグレロルを単独投与したとき及びミダゾラムの経口投与及び静脈内投与と併用したときのいずれにおいても良好であった。

表 308　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00032：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	チカグレロル 180 mg 1 日 2 回[a]＋ミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与 25 例		チカグレロル 180 mg 1 日 2 回[a]＋ミダゾラム 2.5 mg 単回静脈内投与 27 例		ミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与 27 例		ミダゾラム 2.5 mg 単回静脈内投与 27 例	
	例数(%)[b]	件数	例数(%)[b]	件数	例数(%)[b]	件数	例数(%)[b]	件数
全有害事象	25 (100.0)	96	26 (96.3)	128	22 (81.5)	40	24 (88.9)	38
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	5 (20.0)	5	9 (33.3)	13	1 (3.7)	1	0	0
重篤な有害事象	0	0	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	1 (3.7)	2	0	0
その他の重要な有害事象[c]	4 (16.0)	4	9 (33.3)	15	2 (7.4)	3	0	0
死亡	0		0	0	0	0	0	0

a　チカグレロルは初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg を 1 日 2 回反復投与した。
b　同一カテゴリの複数事象を発現した健康被験者は、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健康被験者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。
c　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 D5130C00032 の治験総括報告書、表 45 から引用

2.7.6.2.31.3　結論

健康被験者を対象に、チカグレロルの初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での血漿中濃度が、ミダゾラムを単回静脈内投与（2.5 mg）及び単回経口投与（7.5 mg）したときの曝露量に影響を及ぼすか否かを検討するとともに、チカグレロルの初回負荷量投与が、ミダゾラムを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの曝露量に影響を及ぼすか否かを検討した。更に、チカグレロルの初回負荷量投与後又は定常状態での血漿中濃度が、1-水酸化ミダゾラム及び 4-水酸化ミダゾラムの曝露量に影響を及ぼすか否か、並びにミダゾラム単回静脈内投与及び単回経口投与がチカグレロルの定常状態での血漿中濃度に影響を及ぼすか否かを検討した。また、ミダゾラムを単独で単回投与したとき及びチカグレロルと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

チカグレロルの定常状態での血漿中濃度によって、ミダゾラム 7.5 mg 経口投与時の薬物動態は変化し、ミダゾラムの C_{max} は 24%及び AUC は 30%低下した。C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間の下限値はいずれも、薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.70～1.43 を下回った。ミダゾラム静脈内投与時の薬物動態は、チカグレロルの定常状態での血漿中濃度によって変化しなかった。

チカグレロルの初回負荷量（270 mg）の単回投与によって、ミダゾラム 7.5 mg 経口投与時の薬物動態は変化し、C_{max} は 14%及び AUC は 19%低下した。ミダゾラム静脈内投与時の薬物動態は、チカグレロルの初回負荷量の単回投与によって変化しなかった。

ミダゾラムの主要代謝物である 1-水酸化ミダゾラムの全身曝露量は、チカグレロルの定常状態での血漿中濃度又は初回負荷量単回投与の存在下で、ミダゾラムを経口投与又は静脈内投与したときのいずれにおいても変化しなかった。

ミダゾラムの微量代謝物である 4-水酸化ミダゾラムの全身曝露量は、チカグレロルの存在下で変化した。ミダゾラム経口投与時の 4-水酸化ミダゾラムの C_{max} 及び AUC は、チカグレロルの定常状態での血漿中濃度の存在下でそれぞれ 40%及び 42%低下し、チカグレロルの初回負荷量単回投与の存在下でそれぞれ 31%及び 33%低下した。ミダゾラム静脈内投与時の 4-水酸化ミダゾラムの AUC は、チカグレロルの定常状態での血漿中濃度の存在下で 23%低下した。

ミダゾラムの経口投与又は静脈内投与の併用は、チカグレロル及び AR-C124910XX の定常状態での血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

チカグレロルの忍容性は、チカグレロルを単独投与したとき並びにミダゾラムの経口投与及び静脈内投与と併用したときのいずれにおいても良好であった。

2.7.6.2.32 薬物相互作用試験（シンバスタチン）（試験 D5130C00024）

2.7.6.2.32.1 試験方法

試験方法の概略を表 309に示した。

表 309 試験方法の概略（試験 D5130C00024）

項目	内容
治験の標題	年齢 18～45 歳の健康被験者を対象に、シンバスタチンを単独投与したとき及び AZD6140 と併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学プロファイルを比較する非盲検無作為化 2 期クロスオーバー単施設試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルがシンバスタチン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。 <u>副次的目的：</u> 1. チカグレロルが血清中ヒドロキシメチルグルタリル-コエンザイム A 還元酵素（HMG-CoA 還元酵素）阻害物質活性体濃度及び総濃度に及ぼす影響を評価する。 2. シンバスタチン単回投与が定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に及ぼす影響を評価する。 3. チカグレロル及びシンバスタチンの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単施設試験
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；シンバスタチンにアレルギーがある若しくはシンバスタチンによる筋炎の既往がある者又はシンバスタチン療法により合併症を発症したことがある者；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	組入れ例数として約 20 例、試験完了例数として 16 例以上 本試験は初めに組み入れた 20 例の薬物動態データの解析結果より、試験の目的を達成するために更に追加被験者（最大 30 例）が必要か否かを決定した。シンバスタチンの AUC 及び C_{max} の比（チカグレロルとの併用投与／シンバスタチン単独投与）の 90%信頼区間が、予め規定した 0.7～1.43 の範囲に収まるが、0.8～1.25 の範囲に完全に収まらない場合に被験者を追加することとした。組み入れた 20 例の薬物動態データの解析結果より、追加被験者の組入れは必要ないと判断した。
症例数の設定根拠	健康被験者 10 例にシンバスタチンを投与した結果が含まれている公表論文から、シンバスタチン 40 mg 単回投与時の AUC 及び C_{max} の被験者間変動係数（CV）はそれぞれ 28%及び 58%と推定された。被験者内での相関係数を 0.65

表 309　試験方法の概略（試験 D5130C00024）

項目	内容
	（すなわち、AUC 及び C_{max} の被験者内 CV をそれぞれ 17%及び 34%）、シンバスタチン 80 mg 投与時の AUC 及び C_{max} でも同様のばらつきを示し、かつ、データが対数正規分布すると仮定すると、シンバスタチンの AUC の比（チカグレロルとの併用投与／シンバスタチン単独投与）の 90%信頼区間が 0.7～1.43 の範囲に収まる確率が 95%以上になる症例数は合計 16 例であった。 同様に、シンバスタチンの C_{max} の比（チカグレロルとの併用投与／シンバスタチン単独投与）の 90%信頼区間が 0.7～1.43 の範囲に収まる確率が 80%になる症例数は 16 例であった。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤 （製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]） シンバスタチン錠 80 mg（ZOCOR™、Merck Sharp & Dohme 製） （製剤番号：該当なし）（ロット番号：該当なし）治験担当医師提供
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目の治験薬投与前に、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：投与 1 日目に、一晩絶食後（10 時間以上）にシンバスタチン 80 mg を単回経口投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。 処方 B：投与 1 日目の朝に、一晩絶食後（10 時間以上）にチカグレロルの初回負荷量 270 mg を単回経口投与した。投与 1 日目の夕にチカグレロル 180 mg を投与した。投与 2～7 日目にチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回投与し、投与 5 日目の朝にシンバスタチン 80 mg を単回経口投与した。投与 1、4 及び 5 日目は、投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	処方 A：シンバスタチン単回投与 処方 B：チカグレロル 7 日間、シンバスタチン単回投与

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 309　試験方法の概略（試験 D5130C00024）

<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×2 期（処方 A：5 日間、処方 B：9 日間）、2 つの投与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 期完了後 4～7 日以内の追跡調査を設定した。
<table>
<tr><th>項目</th><th>来院 1[a]
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th>来院 2
投与期
第 1 期</th><th>来院 3[b]
投与期
第 2 期</th><th>来院 4[c]
追跡調査</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></tr>
<tr><td>選択・除外基準、病歴・手術歴、尿中薬物検査、呼気中エタノール検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>HIV 抗体、B 型及び C 型肝炎検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査、尿妊娠検査（女性のみ）、口腔温、血圧・脈拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長・体重</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X[d]</td></tr>
<tr><td>通常の診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>簡易診察</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></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>遺伝子検査用採血[e]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け[f]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>シンバスタチン投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>シンバスタチン及びシンバスタチン酸体内動態評価用検体採取</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>薬力学（HMG-CoA 還元酵素阻害物質活性体濃度及び総濃度）評価用検体採取</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル投与[g]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル及び AR-C124910XX 体内動態評価用検体採取[g]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象[h]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HMG-CoA 還元酵素：ヒドロキシメチルグルタリル-コエンザイム A 還元酵素
a　投与期第 1 期の投与 1 日目の前 21 日以内
b　投与期第 1 期と第 2 期の間に最低 7 日間のウォッシュアウト期間を設定
c　投与期第 2 期完了（処方 A では投与 4 日目、処方 B では投与 8 日目）後 4～7 日以内
d　体重のみ測定
e　投与期第 1 期の治験薬投与開始前に実施
f　無作為割付けは投与期第 1 期の投与 1 日目の治験薬投与直前のみ実施
g　処方 B のみ実施
h　重篤な有害事象は同意取得時から追跡調査のための来院まで収集。重篤でない有害事象は投与期第 1 期の投与 1 日目の初回投与から追跡調査のための来院まで収集。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>薬物動態</u>
シンバスタチン及びシンバスタチン酸：単回投与時の次の薬物動態パラメータ；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、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL/F（シンバスタチンのみ）、シ</td></tr>
</table>

表 309　試験方法の概略（試験 D5130C00024）

項目	内容
	ンバスタチン酸のシンバスタチンに対する C_{max} 比及び AUC 比 チカグレロル及び AR-C124910XX：初回負荷量投与時の次の薬物動態パラメータ；C_{max}、t_{max}、投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}12}$、AR-C124910XX のチカグレロルに対する C_{max} 比及び AUC 比；定常状態における次の薬物動態パラメータ；$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$、CL_{ss}/F（チカグレロルのみ）、AR-C124910XX のチカグレロルに対する $C_{ss,max}$ 比及び $AUC_{ss,\tau}$比 薬力学* 処方 A（シンバスタチン単独投与）及び処方 B（チカグレロルとの併用投与）それぞれにおけるシンバスタチン単回投与後の HMG-CoA 還元酵素阻害物質活性体濃度（加水分解未処理）及び HMG-CoA 還元酵素阻害物質総濃度（塩基加水分解処理後） *：HMG-CoA 還元酵素阻害物質活性体濃度及び総濃度（シンバスタチン酸当量）は、測定機関において分析中のシンバスタチンの安定性に問題があったため測定できなかった（シンバスタチンはラクトン体で、非酵素的に加水分解されてシンバスタチン酸へ変化する）。このため、薬力学解析は実施しなかった。 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	シンバスタチン及びシンバスタチン酸それぞれの C_{max} 及び AUC を対数変換し、それぞれについて処方、順序及び時期を固定効果、各順序内の被験者を変動効果とした分散分析（ANOVA）モデルに基づいて解析を行い、適切な誤差項を用いて処方間の差の点推定値及び 90%信頼区間を求めた。得られた点推定値及びその 90%信頼区間を逆対数変換して、比較検討の対象である比（チカグレロルと併用時の C_{max} 及び AUC／シンバスタチン単独投与時の C_{max} 及び AUC）の点推定値及び 90%信頼区間を推定した。主要な比較の 90%信頼区間が予め規定した 0.7～1.43 の範囲に完全に収まる場合に、薬物相互作用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

2.7.6.2.32.2　試験成績

2.7.6.2.32.2.1　被験者の内訳

24 例が無作為割付けされて治験薬を投与され、うち 20 例が試験（投与期第 1 期及び第 2 期並びに追跡調査）を完了し、4 例が試験を中止した。試験を中止した 4 例のうち 1 例は投与期第 1 期に発現した有害事象（心房細動）（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）のため、別の 1 例は投与期第 2 期開始時の適格検査で不適格（尿中薬物検査陽性）であったため、他の 2 例はそれぞれ投与期第 2 期の開始前及び第 2 期の途中で試験継続の拒否のために試験を中止した。したが

って、投与期第 1 期では 24 例（処方 A〔シンバスタチン単独〕及び処方 B〔シンバスタチンとチカグレロルの併用〕各 12 例）に、投与期第 2 期では 21 例（処方 A の 11 例及び処方 B の 10 例）に治験薬が投与された。

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集団とした。処方 A を投与された 23 例及び処方 B を投与された 22 例を、それぞれの処方の安全性解析対象集団とした。両投与期を完了した 20 例は、比較検討の対象となる両処方が投与され、評価可能な C_{max} 及び AUC が算出された（薬物動態に明らかな影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない）ため、20 例全例を薬物動態解析対象集団とした。このうち処方 AB の順序に割り付けられた 1 例は、投与期第 2 期（処方 B）の投与 5 日目朝のシンバスタチンとチカグレロルの併用投与後 1 時間 17 分に有害事象（失神並びに失神に続いて悪心、頭痛及び頭血腫）を発現した。この有害事象のために、投与 6 日目の併用投与後 36 時間、投与 7 日目の併用投与後 48 及び 60 時間のチカグレロルは投与しなかったものの、薬物動態評価用検体は継続して採取した。本被験者を除いて処方間比較の再解析を実施し、この有害事象が薬物動態パラメータの統計解析に影響を及ぼすか否かを確認した。その結果、本被験者を除いた結果は主要解析と大きく異ならなかったことより、本試験の結論はこの 1 例を含めた解析結果に基づいた。

24 例の内訳は、男性 18 例及び女性 6 例であり、平均年齢は 28.8 歳（範囲：18～45 歳）、平均体重は 76.8 kg（範囲：58～102 kg）、平均 BMI は 25.6 kg/m^2（範囲：21.1～30.5 kg/m^2）であった。人種別では白人 14 例及び黒人 10 例であった。

2.7.6.2.32.2.2 薬物動態の結果

健康被験者を対象に、チカグレロルの初回負荷量 270 mg 投与後の 180 mg 1 日 2 回反復投与下でシンバスタチン 80 mg を単回投与し、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の C_{max} 及び AUC 並びにチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$に対するチカグレロルとシンバスタチンとの薬物相互作用を検討した結果を表 310に示した。

シンバスタチンの体内動態パラメータの解析より、チカグレロルとシンバスタチンの併用によって、シンバスタチンの C_{max}（幾何平均、以下同様）は 1.81 倍、AUC は 1.56 倍に増加した。C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間はともに予め規定した 0.7～1.43 の範囲（この範囲に完全に収まるとき、薬物相互作用なしと判断することとした）を上回った。シンバスタチン酸の体内動態パラメータの解析より、チカグレロルとシンバスタチンの併用によって、シンバスタチン酸の C_{max} は 1.64 倍、AUC は 1.52 倍に増加した。C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間はともに予め規定した 0.7～1.43 の範囲を上回った。

定常状態でのチカグレロルの体内動態パラメータの解析より、シンバスタチンとチカグレロルの併用によって、チカグレロルの $C_{ss,max}$ は 1.14 倍、$AUC_{ss,\tau}$は 1.12 倍にわずかに増加した。$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比の 90%信頼区間はともに予め規定した 0.7～1.43 の範囲に収まり、チカグレロルとシンバスタチンの併用時に、チカグレロルの曝露量の増加は顕著ではなかった。定常状態での AR-C124910XX の体内動態パラメータの解析より、シンバスタチンとチカグレロルの併用によって、AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$は各 1.09 倍にわずかに増加した。$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比の 90%信頼区間はともに予め規定した 0.7～1.43 の範囲に収まり、チカグレロルとシンバスタチンの併用時に、AR-C124910XX の曝露量の増加は顕著ではなかった。

表 310　チカグレロル併用・非併用下でのシンバスタチン及びシンバスタチン酸の C_{max} 及び AUC、並びにシンバスタチン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00024：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均 (95%信頼区間)		幾何平均の比	90%信頼区間 (下限，上限)
シンバスタチン						
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋シンバスタチン	20	29.6	(21.3, 41.0)	1.81 [b]	(1.49, 2.21)
	シンバスタチン	20	16.3	(11.7, 22.6)		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋シンバスタチン	20	146.0	(111.9, 190.6)	1.56 [b]	(1.30, 1.87)
	シンバスタチン	20	93.5	(71.7, 122.1)		
シンバスタチン酸						
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋シンバスタチン	20	6.5	(4.7, 8.9)	1.64 [b]	(1.38, 1.95)
	シンバスタチン	20	3.9	(2.9, 5.4)		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋シンバスタチン	20	69.7	(50.6, 96.0)	1.52 [b]	(1.30, 1.78)
	シンバスタチン	20	46.0	(33.4, 63.3)		
チカグレロル						
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋シンバスタチン（投与 5 日目）	20	1735.2	(1421.2, 2118.6)	1.14 [c]	(1.00, 1.30)
	チカグレロル（投与 4 日目）	20	1520.3	(1245.2, 1856.2)		
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋シンバスタチン（投与 5 日目）	20	9479.1	(7984.2, 11254.0)	1.12 [c]	(1.09, 1.16)
	チカグレロル（投与 4 日目）	20	8428.6	(7099.4, 10006.8)		
AR-C124910XX						
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋シンバスタチン（投与 5 日目）	20	785.8	(661.8, 932.9)	1.09 [c]	(1.00, 1.20)
	チカグレロル（投与 4 日目）	20	718.0	(604.7, 852.4)		
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋シンバスタチン（投与 5 日目）	20	5890.1	(5023.1, 6906.8)	1.09 [c]	(1.04, 1.15)
	チカグレロル（投与 4 日目）	20	5382.0	(4589.8, 6310.8)		

a　チカグレロル＋シンバスタチン：チカグレロル初回負荷量 270 mg の投与後、180 mg 1 日 2 回反復投与＋シンバスタチン 80 mg 単回投与；シンバスタチン：シンバスタチン 80 mg 単回投与；チカグレロル：チカグレロル初回負荷量 270 mg の投与後、180 mg 1 日 2 回反復投与
b　幾何平均の比（チカグレロル＋シンバスタチン／シンバスタチン）
c　幾何平均の比（チカグレロル＋シンバスタチン／チカグレロル）
試験 D5130C00024 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.32.2.3　安全性の結果

有害事象の概略を表 311に示した。

本試験では、チカグレロルとシンバスタチンの併用時に 22 例中 16 例で、シンバスタチン単独投与時に 23 例中 11 例で有害事象が発現した。本試験全体で発現したすべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、大半の有害事象は試験終了までに回復した。治験薬との関連性ありと

判断された有害事象は 11 例に認められた（チカグレロルとシンバスタチンの併用時 9 例、シンバスタチン単独投与時 2 例）。

死亡例はなかった。死亡以外の重篤な有害事象（縦隔炎）が 1 例に発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。本被験者は投与期第 1 期に処方 B を、投与期第 2 期に処方 A を投与された。被験者は追跡調査時に、投与期第 2 期終了時以降胸痛があった旨を報告した。その後、被験者は投与期第 2 期の治験薬最終投与後（シンバスタチン単回投与後）12 日目に胸痛のために入院し、これらの症状が 1 カ月半前から発現していた旨を報告した。被験者は治療を受け退院したが、その後再入院し、胸痛やその他の症状に対して二度目の治療を受けた。本被験者は試験を完了し、治験担当医師は重篤な有害事象の重症度を中等度、治験薬との関連性なしと判断した。

1 例が有害事象（心房細動）により試験を中止した。この心房細動は治験担当医師により重症度は軽度、治験薬との関連性ありと判断された。

その他の重要な有害事象として Minor bleeding が 4 例に 4 件（鼻出血、頭血腫〔出血により頭蓋骨膜下に形成され、特に頭頂骨の片側又は両側に渡り生じた良性腫脹〕、血尿、及び斑状出血）発現した。軽度の呼吸困難がチカグレロルとシンバスタチン併用時に 3 例に発現し、このうち 2 件は治験薬との関連性ありと判断された。

臨床検査値又はバイタルサインに問題となる変化は認められなかった。

表 311　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00024：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数 (%) [a]	
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 1 日 2 回 [b] ＋ｼﾝﾊﾞｽﾀﾁﾝ 80 mg 単回	ｼﾝﾊﾞｽﾀﾁﾝ 80 mg 単回
	22 例	23 例
全有害事象	16 (72.7)	11 (47.8)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	1 (4.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (4.5)	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	9 (40.9)	2 (8.7)
その他の重要な有害事象 [c]	4 (18.2)	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　チカグレロルは初回負荷量 270 mg の投与後、180 mg を 1 日 2 回反復投与した。
c　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 D5130C00024 の治験総括報告書、表 26 から引用

2.7.6.2.32.3　結論

健康被験者を対象に、チカグレロルの初回負荷量 270 mg の投与後、180 mg 1 日 2 回の反復投与下でシンバスタチンを単回投与し、チカグレロルがシンバスタチン及びシンバスタチン酸の体内動態に及ぼす影響を評価するとともに、シンバスタチンが定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に及ぼす影響を評価した。更に、チカグレロル及びシンバスタチンの安全性及び忍容性を検討した。

チカグレロルとシンバスタチンの併用によって、シンバスタチンの C_{max}（幾何平均、以下同様）は 1.81 倍、AUC は 1.56 倍に増加し、シンバスタチン酸の C_{max} は 1.64 倍、AUC は 1.52 倍に増加した。

チカグレロルにシンバスタチンを併用したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量に、顕著な変化はみられなかった。

チカグレロルとシンバスタチン併用の忍容性は全般的に良好であった。

2.7.6.2.33 薬物相互作用試験（アトルバスタチン）（試験 D5130C00025）

2.7.6.2.33.1 試験方法

試験方法の概略を表 312に示した。

表 312 試験方法の概略（試験 D5130C00025）

項目	内容
治験の標題	年齢 18～45 歳の健康被験者を対象に、AZD6140 とアトルバスタチンカルシウム（Lipitor®）を単独投与したとき及び併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学プロファイルを比較する二重盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> アトルバスタチンを単独単回投与したとき及びチカグレロルと併用投与したときの、アトルバスタチンの体内動態を評価する。 <u>副次的目的：</u> 1. アトルバスタチンを単独投与したとき及びチカグレロルと併用投与したときの、アトルバスタチンの薬力学を評価する。 2. アトルバスタチンが、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に及ぼす影響を評価する。 3. アトルバスタチンを単独投与したとき及びチカグレロルと併用投与したときの、アトルバスタチンラクトン、2-水酸化アトルバスタチン及び 4-水酸化アトルバスタチンの体内動態を評価する。 4. チカグレロルを単独投与したとき及びアトルバスタチンと併用投与したときの、チカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	二重盲検、無作為化、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；ミオパチーの既往がある者；CYP3A4/5 阻害剤及び誘導剤として知られている薬剤を投与期第 1 期（来院 2）投与 1 日目の前 30 日以内から試験完了（来院 4）までに併用した者；スタチン系薬剤にアレルギーがある若しくはスタチン系薬剤投与時に筋炎を発現したことがある者又はスタチン療法により合併症を発症したことがある者；チカグレロルと化学構造が類似している若しくは同様の作用機序を有する薬剤又はチカグレロル錠の含有成分に対して不耐性、未知の反応若しくは過敏症を有する及び／又は発現したことがある者；喫煙者又はスクリーニング（来院 1）の前 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約 24 例、解析対象例数として 20 例以上。 本試験は初めに組み入れた解析対象 20 例での薬物動態の中間解析結果に基づ

表 312　試験方法の概略（試験 D5130C00025）

項目	内容
	いて試験を終了するか、更に 26 例を追加で無作為割付けして継続するかを決定した。主要な比較の 95%信頼区間が予め規定した 0.7～1.43 の範囲に収まるが、0.8～1.25 の範囲に完全に収まらない場合に被験者を追加することとした。中間解析の結果、主要な比較の 95%信頼区間は予め規定した 0.7～1.43 の範囲に完全に収まらなかったため、被験者を追加しなかった。
症例数の設定根拠	健康被験者 10 例にアトルバスタチンを投与した結果が含まれている公表論文から、アトルバスタチン 40 mg 単回投与時の AUC 及び C_{max} の被験者間変動係数（CV）はそれぞれ 28%及び 58%と推定された。被験者内での相関係数を 0.5（すなわち、AUC 及び C_{max} の被験者内 CV をそれぞれ 17%及び 34%）、アトルバスタチン 80 mg 投与時の AUC 及び C_{max} でも同様のばらつきを示し、かつデータが対数正規分布すると仮定すると、差がないという仮説が正しい場合に、アトルバスタチンの AUC の比（チカグレロルとの併用投与／アトルバスタチン単独投与）の 95%信頼区間が 0.7～1.43 の範囲に収まる確率が 90%以上となる症例数は合計 20 例であった。 同様に、アトルバスタチンの C_{max} の比（チカグレロルとの併用投与／アトルバスタチン単独投与）の 95%信頼区間が 0.7～1.43 の範囲に収まる確率が 80%となる症例数は 20 例であった。 同様のばらつきを仮定して、予め規定した 0.8～1.25 の範囲に収まる確率を 90%に維持するのに必要な追加評価例 22 例を確保するには、追加で無作為割付けする被験者数は 26 例必要であった。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤（製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：チカグレロル錠 90 mg と外観上識別不能なプラセボ（製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]） アトルバスタチン錠（Lipitor®錠 80 mg、Pfizer 製）（治験実施医療機関提供）
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目に、以下に示す 2 種類の処方のいずれかに無作為に割り付けた。投与期第 1 期終了後はウォッシュアウト期間（7～10 日間）を設け、その後、投与期第 2 期にもう一方の処方を行った。 処方 A：チカグレロル 270 mg（錠剤×3）を投与 1 日目の朝に単回経口投与し、夕にチカグレロル 90 mg（錠剤×1）を投与した。投与 2～7 日目にチカグレロル 90 mg（錠剤×1）を 1 日 2 回（12 時間間隔）投与した。投与 5 日目の朝のみチカグレロルとともにアトルバスタチン 80 mg を単回経口投与した。 処方 B：チカグレロルプラセボ（錠剤×3）を投与 1 日目の朝に単回経口投与し、夕にチカグレロルプラセボ（錠剤×1）を投与した。投与 2～7 日目にチカグレロルプラセボ（錠剤×1）を 1 日 2 回（12 時間間隔）投与した。投与 5 日目の朝のみチカグレロルプラセボとともにアトルバスタチン 80 mg を単回経口投与した。 アトルバスタチンは、処方 A 及び処方 B ともに非盲検下で投与した。 投与 4 日目及び 5 日目の朝は一晩絶食後（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 1～7 日目の治験薬の夕投与は、空腹時（食前 1 時間又は食後 2 時間のいずれか）に実施した。投与 1～3、6 及び 7

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 312　試験方法の概略（試験 D5130C00025）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>日目の朝は治験薬投与後 1 時間に朝食を摂取した。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>7 日間×2 期（各投与期においてチカグレロル又はチカグレロルプラセボを 7 日間投与し、アトルバスタチンを投与 5 日目に単回投与）</td></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×2 期（各 9 日間）、2 つの投与期の間のウォッシュアウト期間を 7～10 日間とし、投与期第 2 期完了後 4～7 日以内の追跡調査を設定した。
<table>
<tr><th>項目</th><th>来院 1[a]
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th>来院 2
投与期
第 1 期</th><th>来院 3[b]
投与期
第 2 期</th><th>来院 4[c]
追跡調査</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></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>病歴・手術歴、薬物検査、呼気中アルコール検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>ウイルス検査、HIV 検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血清妊娠検査（女性のみ）、口腔温、血圧・心拍数、臨床検査（血液及び尿）、12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>通常の診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長・体重</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X[d]</td></tr>
<tr><td>簡易診察</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け[e]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>遺伝子検査用採血[f]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル又はプラセボ投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>アトルバスタチン投与</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（チカグレロル及び AR-C124910XX）</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（アトルバスタチン及び代謝物）</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>薬力学評価用検体採取（HMG-CoA 還元酵素阻害物質活性物質）</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象[g]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HMG-CoA 還元酵素：ヒドロキシメチルグルタリル-コエンザイム A 還元酵素
a　来院 2 の投与前日の前 21 日以内
b　来院 2 の退院から来院 3 までの間に 7～10 日間のウォッシュアウト期間を設定
c　来院 3 完了（投与 8 日目）後 4～7 日以内
d　体重のみ測定
e　無作為割付けは来院 2 の投与 1 日目の治験薬投与直前のみ実施
f　遺伝子検査への同意を取得した被験者で、来院 2 の投与 1 日目の治験薬投与前のみ実施
g　重篤な有害事象は同意取得時から追跡調査のための来院まで収集。重篤でない有害事象は来院 2 の投与 1 日目の初回投与から追跡調査のための来院（来院 4）まで収集。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>薬物動態</u>
チカグレロル及び AR-C124910XX：定常状態における次の薬物動態パラメータ；最高血漿中濃度 $C_{ss,max}$、最高血漿中濃度到達時間 $t_{ss,max}$、投与後 0 時間</td></tr>
</table>

表 312　試験方法の概略（試験 D5130C00025）

項目	内容
	から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,0-12}$、経口クリアランス CL_{ss}/F（チカグレロルのみ）、AR-C124910XX のチカグレロルに対する $C_{ss,max}$ 比及び $AUC_{ss,0-12}$ 比 アトルバスタチン、アトルバスタチンラクトン（代謝物）、2-水酸化アトルバスタチン（代謝物）及び 4-水酸化アトルバスタチン（代謝物）：単回投与時の次の薬物動態パラメータ；C_{max}、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-t}、消失半減期 $t_{½}$、CL/F（アトルバスタチンのみ）、各代謝物のアトルバスタチンに対する C_{max} 比及び AUC 比 薬力学* HMG-CoA 還元酵素阻害物質活性体濃度及び総濃度 *：HMG-CoA 還元酵素阻害物質活性体濃度及び総濃度（アトルバスタチン当量）は、測定機関において分析中のアトルバスタチンラクトンの安定性に問題があったため測定できなかった（アトルバスタチンラクトンは代謝物で、非酵素的に加水分解されて再び活性のあるアトルバスタチンへ戻る）。このため、薬力学解析は実施しなかった。 安全性 有害事象、12 誘導心電図、血圧、心拍数、身体所見、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）
解析方法	本試験の主要な比較は、AUC 及び C_{max} におけるアトルバスタチンとプラセボ併用時に対するアトルバスタチンとチカグレロル併用時の比とした。アトルバスタチン、アトルバスタチンラクトン、2-水酸化アトルバスタチン及び 4-水酸化アトルバスタチンそれぞれの C_{max} 及び AUC を対数変換し、それぞれについて、処方、順序及び時期を固定効果、各順序内の被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルに基づく解析を行った。被験者内誤差項を用いて処方間の差の点推定値及び 95%信頼区間を求めた。得られた点推定値及びその 95%信頼区間を逆対数変換して、比較検討の対象とする比（アトルバスタチンとチカグレロル併用時の C_{max} 及び AUC／アトルバスタチンとプラセボ併用時の C_{max} 及び AUC）の点推定値及び 95%信頼区間を推定した。主要な比較の 95%信頼区間が予め規定した 0.8～1.25 の範囲に完全に収まる場合に、薬物相互作用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

2.7.6.2.33.2 試験成績

2.7.6.2.33.2.1 被験者の内訳

24 例の被験者が無作為割付けされ、その全例に治験薬が投与され、うち 21 例が試験を完了し、3 例が試験を中止した。試験を中止した 3 例のうち 2 例はそれぞれ投与期第 1 期の途中及び第 2 期の開始前に試験継続の拒否のため、別の 1 例は投与期第 1 期の終了後に追跡不能のために試験を中止した。したがって、投与期第 1 期では 24 例（処方 A〔チカグレロルとアトルバスタチン併用〕及び処方 B〔プラセボとアトルバスタチン併用〕各 12 例）に、投与期第 2 期では 21 例（処方 A の 9 例及び処方 B の 12 例）に治験薬が投与された。

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集団とした。処方 A を投与された 21 例及び処方 B を投与された 24 例を、それぞれの処方の安全性解析対象集団とした。両投与期を完了した 21 例は、チカグレロル及びアトルバスタチンの体内動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく、両処方において評価可能なアトルバスタチン及び代謝物の C_{max} 及び AUC が算出されたため、21 例全例を薬物動態解析対象集団とした。

24 例の内訳は、男性 19 例及び女性 5 例であり、平均年齢は 32.5 歳（範囲：18～44 歳）、平均体重は 72.4 kg（範囲：59～94 kg）、平均 BMI は 24.8 kg/m^2（範囲：18.9～29.1 kg/m^2）であった。人種別では白人 1 例、黒人 5 例及びその他 18 例であった。

2.7.6.2.33.2.2 薬物動態の結果

健康被験者を対象に、チカグレロル併用（初回負荷量 270 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回の反復投与）及び非併用下でアトルバスタチン 80 mg を単回投与し、アトルバスタチン及びチカグレロルの C_{max} 及び AUC に対するチカグレロルとアトルバスタチンとの薬物相互作用を検討した結果を表 313に示した。

アトルバスタチンとチカグレロルの併用によって、アトルバスタチンの AUC の幾何平均は 36%増加し、個々の被験者での変化は 14%減少から 3 倍に増加までの幅を示した。アトルバスタチンの C_{max} の幾何平均は 23%増加し、個々の被験者での変化は 58%減少から 5.25 倍に増加までの幅を示した。

アトルバスタチン、アトルバスタチンラクトン、2-水酸化アトルバスタチン及び 4-水酸化アトルバスタチンの体内動態パラメータの解析より、チカグレロルとアトルバスタチンの併用によって、これら 4 つの化合物の C_{max} 及び AUC はいずれも増加した。これらの化合物の C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 95%信頼区間は、いずれも薬物相互作用なしと判断する 0.7～1.43 の範囲を上回った。

定常状態にあるチカグレロルの体内動態パラメータの解析より、アトルバスタチンとチカグレロルの併用によって、チカグレロルの体内動態パラメータは変化しなかった。$C_{ss,max}$ の幾何平均の比は 0.98、95%信頼区間は 0.90～1.06 であり、$AUC_{ss,0\text{-}12}$ の幾何平均の比は 0.97、95%信頼区間は 0.93～1.00 であった。$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0\text{-}12}$ の幾何平均の比の 95%信頼区間はともに薬物相互作用なしと判断する 0.8～1.25 の範囲に収まった。アトルバスタチンとチカグレロルの併用によって、AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0\text{-}12}$ は増加した。$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0\text{-}12}$ の幾何平均の比はそれぞれ 1.11 及び 1.13 であったが、95%信頼区間はそれぞれ 1.03～1.20 及び 1.09～1.17 で、ともに薬物相互作用なしと判断する 0.8～1.25 の範囲に収まっており、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0\text{-}12}$ の増加は臨床的に重要とは考えられなかった。

表 313 チカグレロル併用・非併用下でのアトルバスタチンの C_{max}、AUC 及び AUC_{0-t} 並びにアトルバスタチン併用・非併用下でのチカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0-12}$ の統計解析（試験 D5130C00025：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均	幾何平均の比	
				点推定値	95%信頼区間 (下限, 上限)
アトルバスタチン					
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋アトルバスタチン	21	54.9	1.23 [b]	(0.96, 1.58)
	プラセボ＋アトルバスタチン	21	44.7		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋アトルバスタチン	19	223.4	1.36 [b]	(1.16, 1.58)
	プラセボ＋アトルバスタチン	19	164.7		
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	チカグレロル＋アトルバスタチン	21	220.4	1.41 [b]	(1.24, 1.61)
	プラセボ＋アトルバスタチン	21	156.5		
チカグレロル					
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋アトルバスタチン（投与 5 日目）	21	680.4	0.98 [c]	(0.90, 1.06)
	チカグレロル（投与 4 日目）	21	695.5		
$AUC_{ss,0-12}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋アトルバスタチン（投与 5 日目）	21	3722.6	0.97 [c]	(0.93, 1.00)
	チカグレロル（投与 4 日目）	21	3847.0		

a チカグレロル＋アトルバスタチン：チカグレロル初回負荷量 270 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回反復投与＋アトルバスタチン 80 mg 単回投与；プラセボ＋アトルバスタチン：チカグレロルプラセボ＋アトルバスタチン 80 mg 単回投与；チカグレロル：チカグレロル初回負荷量 270 mg 単回投与、以降 90 mg 1 日 2 回反復投与
b 幾何平均の比（チカグレロル＋アトルバスタチン／プラセボ＋アトルバスタチン）
c 幾何平均の比（チカグレロル＋アトルバスタチン／チカグレロル）
試験 D5130C00025 の治験総括報告書、表 S1 から引用

2.7.6.2.33.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 314に示した。

チカグレロルの忍容性は、アトルバスタチンとの併用及び非併用時のいずれの場合も良好であった。本試験全体で 4 例に合計 5 件の有害事象が発現した。いずれの有害事象も重症度は軽度で、試験終了までに回復した。治験担当医師が治験薬との関連性ありと判断した有害事象は 3 例に 3 件認められ、このうち 2 件は Minor bleeding 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、有害事象により試験を中止した被験者もなかった。その他の重要な有害事象に特定された有害事象（斑状出血）（事象名：MedDRA/J ver.11.1）が 2 例に発現し、いずれもチカグレロルとアトルバスタチン併用時のチカグレロル投与 4 日目に発現した。Minor bleeding はチカグレロル投与で既知の有害事象であった。

臨床検査値又はバイタルサインに問題となる変化は認められなかった。

表 314　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00025：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数 (%) [a]	
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 [b] ＋ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ 80 mg 単回	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ ＋ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ 80 mg 単回
	21 例	24 例
全有害事象	2 (9.5)	2 (8.3)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	2 (9.5)	1 (4.2)
その他の重要な有害事象 [c]	2 (9.5)	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　チカグレロルは初回負荷量 270 mg 投与後、90 mg を 1 日 2 回反復投与した。
c　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 D5130C00025 の治験総括報告書、表 26 から引用

2.7.6.2.33.3　結論

健康被験者を対象に、チカグレロル併用（初回負荷量 270 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回の反復投与）及び非併用下でアトルバスタチン 80 mg を単回投与し、チカグレロルがアトルバスタチンの体内動態に及ぼす影響を評価するとともに、アトルバスタチンの代謝物（アトルバスタチンラクトン、2-水酸化アトルバスタチン及び 4-水酸化アトルバスタチン）の体内動態に及ぼす影響を評価した。更に、アトルバスタチンが、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に及ぼす影響を評価し、また、チカグレロルを単独投与したとき及びアトルバスタチンと併用投与したときのチカグレロルの安全性及び忍容性を検討した。

アトルバスタチンとチカグレロルの併用によって、アトルバスタチンの AUC の幾何平均は 36%増加し、個々の被験者での変化は 14%減少から 3 倍に増加までの幅を示した。アトルバスタチンの C_{max} の幾何平均は 23%増加し、個々の被験者での変化は 58%減少から 5.25 倍に増加までの幅を示した。

アトルバスタチンの代謝物それぞれの AUC 及び C_{max} は、いずれもアトルバスタチンと同様に増加した。

アトルバスタチンとチカグレロルの併用によって、チカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0\text{-}12}$ はあまり変化しなかった。AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0\text{-}12}$ は増加し、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0\text{-}12}$ の幾何平均の比はそれぞれ 1.11 及び 1.13 であった。AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0\text{-}12}$ の幾何平均の比の 95%信頼区間はそれぞれ 1.03～1.20 及び 1.09～1.17 であり、これらの増加は臨床的に重要とは考えられなかった。

アトルバスタチンとチカグレロルの併用投与の忍容性は良好であったが、2 件の Minor bleeding がチカグレロル投与との関連性ありと判断された。

2.7.6.2.34 薬物相互作用試験（トルブタミド）（試験 D5130C00051）

2.7.6.2.34.1 試験方法

試験方法の概略を表 315に示した。

表 315 試験方法の概略（試験 D5130C00051）

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、CYP2C9 基質であるトルブタミドを 500 mg 単回経口投与したときの薬物動態に対する、定常状態にある AZD6140 の影響の評価を目的とした無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： 定常状態にあるチカグレロルによる、単回経口投与時のトルブタミドの体内動態への影響を評価する。 副次的目的： 1. 定常状態にあるチカグレロルによる、トルブタミド単回経口投与時の 4-水酸化トルブタミドの体内動態への影響を評価する。 2. トルブタミド単回投与による、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態への影響を評価する。 3. チカグレロル及び単回投与したトルブタミドの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検（チカグレロルのみ）、2 期クロスオーバー、単施設試験
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、臨床検査値及びバイタルサインに問題のない者
主要な除外基準	臨床的に重要な低血糖の既往があると治験担当医師によって判断された者；本試験への組入れ前 30 日以内に重要な頭部外傷の既往がある者；CYP2C9 基質の代謝能が低い者；スルホニル尿素薬に対して過敏症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；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	組入れ例数として約 24 例、試験完了例数として 18 例以上
症例数の設定根拠	トルブタミド 500 mg 単回経口投与時の C_{max} 及び AUC が、公表論文（健康男性被験者 12 例におけるトルブタミド 500 mg 単回経口投与時の C_{max} 及び AUC の被験者間変動係数〔CV〕はそれぞれ 27.1%及び 33.2%と推定された）と同様のばらつきを示し、被験者内での相関係数を 0.65（すなわち、C_{max} 及び AUC の被験者内 CV をそれぞれ 16%及び 20%）と仮定すると、検討の対象とする C_{max} 又は AUC の比（チカグレロルとの併用投与／トルブタミド単独投与）の 90%信頼区間が、予め規定した同等と判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる確率が約 90%となる症例数は 18 例であった。これらの計算は、比の真値を 1.0 と仮定し、2 つの片側有意水準 0.05 の検定法に基づいて実施した。予め計画した多重比較のための調整は実施しなかった。

表 315　試験方法の概略（試験 D5130C00051）

項目	内容
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＊） チカグレロル錠プラセボ：チカグレロル錠 90 mg と外観上識別不能なプラセボ（製剤番号 製剤19＊） トルブタミド錠 500 mg（[redacted]製）
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。投与期第 1 期と第 2 期の間にウォッシュアウト期間（14 日間以上）を設けた。 処方 A：投与 1～9 日目にチカグレロル 180 mg（錠剤×2）を 1 日 2 回（朝夕 12 時間間隔）投与した。投与 5 日目の朝にはチカグレロルとともにトルブタミド 500 mg を単回投与した。 処方 B：投与 1～9 日目にチカグレロルプラセボ（錠剤×2）を 1 日 2 回（朝夕 12 時間間隔）投与した。投与 5 日目の朝にはチカグレロルプラセボとともにトルブタミド 500 mg を単回投与した。 トルブタミドは、処方 A 及び処方 B ともに非盲検下で投与した。 処方 A 及び処方 B の投与 4 日目及び 5 日目の朝は、いずれも一晩絶食後（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	9 日間×2 期（各投与期においてチカグレロル又はチカグレロルプラセボを 9 日間投与し、トルブタミドを投与 5 日目に単回投与）
治験スケジュール	表 316を参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×2 期（各 11 日間）、2 つの投与期の間のウォッシュアウト期間を 14 日間以上とし、投与期第 2 期完了後 4～7 日に追跡調査を設定した。
評価項目	<u>薬物動態</u> トルブタミド：単回投与時の次の薬物動態パラメータ；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}、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（主要評価項目）、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL/F 4-水酸化トルブタミド：トルブタミド単回投与時の次の薬物動態パラメータ；C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC、$t_{½}$、トルブタミドに対する C_{max} 比、AUC_{0-t} 比及び AUC 比 チカグレロル及び AR-C124910XX：定常状態における次の薬物動態パラメータ；1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、AR-C124910XX のチカグレロルに対する $C_{ss,max}$ 比及び $AUC_{ss,\tau}$比、CL_{ss}/F（チカグレロルのみ） トルブタミド、4-水酸化トルブタミド、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度 <u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、臨床検査値、身体所見、12

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 315　試験方法の概略（試験 D5130C00051）

項目	内容
	誘導心電図
解析方法	<u>薬物動態</u> トルブタミド及び 4-水酸化トルブタミドそれぞれの C_{max} 及び AUC を対数変換し、それぞれについて順序、時期及び処方を固定効果、各順序内の被験者を変量効果とした分散分析モデルに基づいて解析を行い、比較検討の対象とする比（トルブタミドとチカグレロル併用時の C_{max} 及び AUC／トルブタミドとプラセボ併用時の C_{max} 及び AUC）の点推定値及び 90%信頼区間を求めた。 <u>安全性</u> 本試験の有害事象は、発現時期により以下の 4 つの時期別に集計した。 チカグレロル：処方 A を投与する投与期において、チカグレロル初回投与後からトルブタミド投与までに発現した有害事象 チカグレロル＋トルブタミド：処方 A を投与する投与期において、チカグレロルとトルブタミドの併用投与後に発現した有害事象 プラセボ：処方 B を投与する投与期において、チカグレロルプラセボ初回投与後からトルブタミド投与までに発現した有害事象 プラセボ＋トルブタミド：処方 B を投与する投与期において、チカグレロルプラセボとトルブタミドの併用投与後に発現した有害事象
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 316　治験スケジュール（試験 D5130C00051）

項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ 来院 1	来院 2 及び来院 3 （投与期：第 1 期及び第 2 期）（日）											追跡調査 来院 4
	投与前日の前 21 日以内	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	投与期第 2 期終了（投与 10 日目）後 4～7 日
入院		X											
選択・除外基準	X	X											
同意取得、人口統計学的特性、身長・体重、病歴・手術歴	X												
バイタルサイン（心拍数、血圧、口腔温）	X	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X	X
臨床検査	X	X					X					X	X
aPTT・PT、HIV・肝炎検査	X												
通常の診察	X												X
簡易診察		X										X	
血清アルコール検査、尿中薬物検査	X	X											
血清妊娠検査（女性のみ）、12 誘導心電図	X	X											X
無作為割付け			X										
遺伝子検査用採血[b]			X										
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
チカグレロル又はプラセボ投与			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
チカグレロル及び AR-C124910XX 体内動態評価用検体採取				X	X	X	X	X	X	X	X	X	
トルブタミド 500 mg 投与、血糖値測定							X						
トルブタミド及び 4-水酸化トルブタミド 体内動態評価用検体採取							X	X	X	X	X	X	

aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、PT：プロトロビン時間、HIV：ヒト免疫不全ウイルス
a　チカグレロル又はプラセボの投与前 30 分以内に測定

b　　遺伝子検査への文書同意を別途取得した被験者で、投与期第 1 期投与 1 日目の朝の治験薬投与前に検体を採取。何らかの理由で投与 1 日目に採取できなかった場合は、無作為割付けから試験終了までのいずれかで検体を採取。
c　　重篤な有害事象は同意取得時から追跡調査のための来院完了まで収集。有害事象は治験薬初回投与から追跡調査のための来院完了まで収集。
試験 D5130C00051 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.34.2 試験成績

2.7.6.2.34.2.1 被験者の内訳

23 例の被験者が組み入れられて治験薬が投与され、うち 21 例が試験を完了し、2 例が有害事象（それぞれ、発疹〔事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様〕及び高血圧）のために試験を中止した。試験を中止した 2 例はいずれも投与期第 1 期の処方 B（プラセボとトルブタミドの併用）投与中に有害事象が発現し、試験を中止したため、投与期第 2 期の処方 A（チカグレロルとトルブタミドの併用）は投与されなかった。したがって、処方 A を投与された被験者は 21 例、処方 B を投与された被験者は 23 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 23 例全例を安全性解析対象集団とした。なお、有害事象は各処方での発現時期別に集計した。両投与期を完了した 21 例は、評価可能な C_{max} 及び AUC を有しており、トルブタミド及びチカグレロルの吸収、分布、代謝及び排泄に影響を及ぼす逸脱がなかったため、21 例全例を薬物動態解析対象集団とした。

23 例の内訳は、男性 21 例及び女性 2 例であり、平均年齢は 30.4 歳（範囲：21～39 歳）、平均体重は 74.0 kg（範囲：53.2～98.8 kg）、平均 BMI は 24.9 kg/m^2（範囲：19.1～30.0 kg/m^2）であった。人種別では白人 9 例、黒人 11 例、アジア系 1 例、アメリカ先住民／アラスカ先住民 1 例及びその他 1 例であった。

2.7.6.2.34.2.2 薬物動態の結果

健康被験者を対象に、チカグレロル併用（180 mg 1 日 2 回反復投与）及び非併用下でトルブタミド 500 mg を単回投与し、トルブタミド及び 4-水酸化トルブタミドの AUC_{0-t}、AUC 及び C_{max} に対するチカグレロルとトルブタミドとの薬物相互作用を検討した結果を表 317に、チカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ に対するチカグレロルとトルブタミドとの薬物相互作用を検討した結果を表 318に示した。

定常状態にあるチカグレロルとの併用によって、単回投与時のトルブタミド及び主要代謝物である 4-水酸化トルブタミドの体内動態の変化は顕著ではなかった。トルブタミド及び 4-水酸化トルブタミドの AUC_{0-t}、AUC 及び C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも、予め規定した 0.80～1.25 の範囲に完全に収まった。

表 317　チカグレロル併用・非併用下でのトルブタミド及び 4-水酸化トルブタミドの AUC_{0-t}、AUC 及び C_{max} の統計解析（試験 D5130C00051：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	チカグレロル 180 mg 1 日 2 回 ＋トルブタミド 500 mg 単回		チカグレロルプラセボ ＋トルブタミド 500 mg 単回		幾何平均の比 [a]	
					点推定値	90%信頼区間 (下限，上限)
	例数	幾何平均	例数	幾何平均		
トルブタミド						
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	21	748147	21	727448	1.03	(0.99, 1.07)
AUC (ng·h/mL)	21	749585	21	729010	1.03	(0.99, 1.07)
C_{max} (ng/mL)	21	54245.7	21	49364.2	1.10	(1.07, 1.13)
4-水酸化トルブタミド						
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	21	7013.22	21	7501.64	0.93	(0.90, 0.97)
AUC (ng·h/mL)	21	7292.91	21	7793.21	0.94	(0.90, 0.97)
C_{max} (ng/mL)	21	449.91	21	502.05	0.90	(0.84, 0.95)

a　幾何平均の比（チカグレロル＋トルブタミド／プラセボ＋トルブタミド）
試験 D5130C00051 の治験総括報告書、表 S1 から引用

トルブタミドの単回投与との併用によって、定常状態にあるチカグレロル及び主要代謝物である AR-C124910XX の体内動態の変化は顕著ではなかった。チカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも、予め規定した 0.80～1.25 の範囲に完全に収まった。

表 318　トルブタミド併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$ 及び $C_{ss,max}$ の統計解析（試験 D5130C00051：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	チカグレロル 180 mg 1 日 2 回 （投与 4 日目）		チカグレロル 180 mg 1 日 2 回 ＋トルブタミド 500 mg 単回 （投与 5 日目）		幾何平均の比 [a]	
					点推定値	90%信頼区間 (下限，上限)
	例数	幾何平均	例数	幾何平均		
チカグレロル						
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	21	8419.09	21	8305.18	0.99	(0.96, 1.02)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	21	1388.34	21	1368.72	0.99	(0.91, 1.07)
AR-C124910XX						
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	21	3934.28	21	4285.31	1.09	(1.06, 1.12)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	21	519.67	21	536.97	1.03	(0.97, 1.10)

a　幾何平均の比（チカグレロル＋トルブタミド／チカグレロル）
試験 D5130C00051 の治験総括報告書、表 S2 から引用

2.7.6.2.34.2.3　安全性の結果

有害事象の概略を表 319に示した。

本試験ではチカグレロル投与時に 21 例中 5 例、チカグレロルとトルブタミド併用時に 21 例中 6 例、プラセボ投与時に 23 例中 4 例及びプラセボとトルブタミド併用時に 22 例中 10 例に有害事

象が発現した。本試験で発現した有害事象の大半は重症度が軽度で、2 件の有害事象（皮膚乾燥〔事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様〕及び高血圧）を除くすべての有害事象は試験期間中に回復した。ほとんどの有害事象は 1 例に発現し、2 例以上に発現した有害事象は浮動性めまい、頭痛、結膜炎及び血腫であり、最も多く認められた有害事象は頭痛であった。2 例以上に発現した有害事象のうち浮動性めまい及び血腫は、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

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かった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 2 例で、このうち 1 例はプラセボ投与時に発現した発疹により、別の 1 例はプラセボとトルブタミド併用時に発現した高血圧により治験薬の投与を中止した。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に問題となる変化は認められなかった。

チカグレロルとトルブタミドの併用投与の忍容性は良好であった。

表 319　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00051：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 180 mg 1 日 2 回		チカグレロル 180 mg 1 日 2 回 ＋トルブタミド 500 mg 単回		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ ＋トルブタミド 500 mg 単回	
	21 例		21 例		23 例		22 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	5 (23.8)	6	6 (28.6)	12	4 (17.4)	6	10 (45.5)	24
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	1 (4.8)	2	2 (9.5)	3	1 (4.3)	2	7 (31.8)	12
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (4.3)	1	1 (4.5)	1
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	0	0	0	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 D5130C00051 の治験総括報告書、表 30 から引用

2.7.6.2.34.3　結論

健康被験者を対象に、チカグレロル併用（180 mg 1 日 2 回反復投与）及び非併用下でトルブタミド 500 mg を単回投与し、トルブタミド及び 4-水酸化トルブタミドの体内動態への定常状態にあるチカグレロルの影響を評価するとともに、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態へのトルブタミド単回投与の影響を評価した。更に、チカグレロルと単回投与したトルブタミドとを併用したときの安全性及び忍容性を検討した。

定常状態にあるチカグレロルは、単回投与時のトルブタミド及び代謝物である 4-水酸化トルブタミドの体内動態に顕著な影響を及ぼさなかった。

トルブタミドの単回投与は、定常状態にあるチカグレロル及び代謝物である AR-C124910XX の体内動態に顕著な影響を及ぼさなかった。

チカグレロルとトルブタミドを併用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。

2.7.6.2.35 薬物相互作用試験（Venlafaxine）（試験 D5130C00073）

2.7.6.2.35.1 試験方法

試験方法の概略を表 320に示した。

表 320 試験方法の概略（試験 D5130C00073）

項目	内容
治験の標題	年齢 18～45 歳の健康被験者を対象に、チカグレロルと venlafaxine を併用投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を比較する逐次非盲検試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> ・ チカグレロルが venlafaxine の体内動態に及ぼす影響を検討する。 ・ Venlafaxine がチカグレロルの体内動態に及ぼす影響を検討する。 <u>副次的目的：</u> チカグレロルと venlafaxine を単独投与及び併用投与したときの忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、単一投与順序、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で、静脈カニュレーション又は反復静脈穿刺に支障のない者。妊娠可能な女性の場合は、本試験中から試験終了後 4 週間を通じて適切な避妊法を使用すること。男性の場合も、本試験中から治験薬の最終投与後 4 週間まで同様の予防措置及びバリア避妊法を使用すること；女性の場合、組入れ時及び投与前日の血清妊娠検査が陰性の者；体重 50 kg 以上 100 kg 以下；BMI 18～30 kgm^2
主要な除外基準	1 週間当たり 7 本を超えるタバコの喫煙者又は 1 週間当たり 3 ポーションを超える嗅ぎタバコ若しくはこれに相当する量を使用している者
目標症例数	組入れ例数として最大 22 例、解析対象例数として 18 例
症例数の設定根拠	健康被験者 18 例に venlafaxine 75 mg を 1 日 2 回経口投与した結果が含まれている公表論文から、venlafaxine の C_{max} 及び AUC_{0-24} の被験者間変動係数（CV）は、それぞれ 28.6%及び 38.5%と推定された。検討の対象である venlafaxine 単独投与時に対するチカグレロルと venlafaxine 併用時の比（venlafaxine の $C_{ss,max}$ 又は $AUC_{ss,0-24}$）の 90%信頼区間が、予め規定した同等と判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる確率が約 90%になる症例数は 18 例であった。これらの計算は、比の真値を 1.0 と仮定し、2 つの片側有意水準 0.05 の検定法に基づいて実施した。予め計画した多重比較のための調整は実施しなかった。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：即放錠（ロット番号 [redacted]） Venlafaxine 錠 37.5 mg 又は 75 mg：即放錠（[redacted]製） （ロット番号 [redacted]）
用法・用量	投与 1 日目の朝にチカグレロル 180 mg を単回投与した。投与 4 日目に venlafaxine 37.5 mg を 1 日 2 回朝夕投与し、投与 5～10 日目に venlafaxine 75 mg を 1 日 2 回朝夕投与した。投与 9 日目の朝には venlafaxine（投与 5 日目

表 320　試験方法の概略（試験 D5130C00073）

項目	内容
	より開始した 75 mg 1 日 2 回投与を継続中）とともにチカグレロル 180 mg を単回投与した。 投与 1、8 及び 9 日目の朝は一晩絶食後（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。他の投与日の朝は投与後 1 時間に朝食を摂取した。 最初のグループ（11 例）において投与 1 日目及び 4 日目に悪心及び嘔吐（事象名：MedDRA/J ver.11.1）が報告されたため、投与 4 日目の venlafaxine 初回投与から、venlafaxine 投与直前の 1 時間以内に軽食を摂取し、以降、毎日の投与時にも継続して軽食を摂取することが治験責任医師及び治験依頼者によって決定された。治験薬を朝の絶食下で投与するときを除いて、venlafaxine の朝夕投与前はともに軽食を摂取した。最初のグループでは投与 5 日目以降の治験薬投与前に軽食を摂取した。
投与期間	チカグレロル：単回投与×2 回（投与 1 日目及び 9 日目） Venlafaxine：7 日間（投与 4～10 日目） スクリーニング期間 28 日間以内、投与期 13 日間（投与前日～投与 12 日目）、退院後 7～10 日目に追跡調査を設定した。
評価項目	<u>薬物動態</u> Venlafaxine 及び *O*-desmethylvenlafaxine：投与 8 日目（venlafaxine の反復投与 5 日目）及び 9 日目（venlafaxine とチカグレロルの併用投与後）の定常状態における最高血漿中濃度 $C_{ss,max}$（主要評価項目）、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$（主要評価項目）、最高血漿中濃度到達時間 $t_{ss,max}$ チカグレロル及び AR-C124910XX：投与 1 日目（チカグレロル単回投与後）及び 9 日目（venlafaxine とチカグレロルの併用投与後）の 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）、t_{max}、消失半減期 $t_{½}$ <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図、バイタルサイン
解析方法	Venlafaxine、*O*-desmethylvenlafaxine、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、被験物質別及び処方（チカグレロル単独投与、venlafaxine 単独投与、チカグレロルと venlafaxine の併用投与）別に適切な記述統計量を用いて要約した。 Venlafaxine 及び *O*-desmethylvenlafaxine の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$（投与 8 日目及び 9 日目）を対数変換し、それぞれについて処方を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づいて解析を行った。混合効果モデルで推定された平均及び被験者内変動を用いて、2 つの処方間の対数スケール上での平均の差の 90%信頼区間を算出し、これらを逆対数変換して処方間の比（venlafaxine＋チカグレロル／venlafaxine 単独）及びその 90%信頼区間をパーセントで示した。90%信頼区間が予め規定した 80～125%の範囲に完全に収まる場合に、チカグレロルは venlafaxine の体内動態に影響を及ぼさないと結論することとした。

表 320 試験方法の概略（試験 D5130C00073）

項目	内容
	チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC（投与 1 日目及び 9 日目）それぞれについて上述の混合効果モデルに基づいて解析を行った。混合効果モデルより得られた処方間の差及び 90%信頼区間を逆対数変換し、処方間の比（venlafaxine＋チカグレロル／チカグレロル単独）及びその 90%信頼区間をパーセントで示した。90%信頼区間が予め規定した 80～125%の範囲に完全に収まる場合に、venlafaxine はチカグレロルの体内動態に影響を及ぼさ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	2012 年 1 月～2012 年 3 月

2.7.6.2.35.2 試験成績

2.7.6.2.35.2.1 被験者の内訳

25 例の被験者が組み入れられて治験薬を投与され、うち 3 例が被験者自身の判断により試験を中止した。22 例が治験薬の投与を完了したが、うち 1 例は投与 15 日目の追跡調査不能であった。本試験全体でチカグレロルを単独投与された被験者は 25 例、venlafaxine を単独投与された被験者は 24 例、チカグレロルと venlafaxine を併用投与された被験者は 22 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 25 例全例を安全性解析対象集団とし、各処方（チカグレロル単独投与、venlafaxine 単独投与、チカグレロルと venlafaxine の併用投与）の解析は、それぞれの処方を投与されたすべての被験者を対象とした。重大な治験実施計画書からの逸脱、違反又は薬物動態に重要な影響を及ぼすと考えられる事象がなかったため、治験薬投与後 1 時点以上の血漿中濃度を有する 25 例全例を薬物動態解析対象集団とし、投与 1 日目の薬物動態解析は 25 例を対象とした。投与 8 日目及び 9 日目の薬物動態解析は、投与 8 日目までに試験を中止したために評価可能な薬物動態データのない 3 例を除く 22 例を対象とした。なお、venlafaxine 投与後に 3 例で、それぞれ投与 4 日目、投与 5 日目並びに投与 4 日目及び 5 日目に嘔吐があったが、これらの被験者の血漿中濃度が投与 6、7 及び 8 日目の間にトラフ（投与前）濃度に匹敵する濃度を示したことより、嘔吐に伴って venlafaxine の実際の投与量が低下したことによる薬物動態への影響は最小限であったと考えられた。

25 例の内訳は、男性 19 例及び女性 6 例であり、平均年齢は 26 歳（範囲：18～43 歳）、平均体重は 75.2 kg（範囲：58.4～94.3 kg）、平均 BMI は 24.3 kg/m^2（範囲：19.2～29.7 kg/m^2）であった。人種別では白人 14 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 10 例及びアジア人 1 例であった。

2.7.6.2.35.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル 180 mg を単回投与した後、venlafaxine 75 mg 1 日 2 回反復投与（venlafaxine 投与初日は 37.5 mg 1 日 2 回投与）の定常状態下でチカグレロル 180 mg を単回投与し、venlafaxine 及び *O*-desmethylvenlafaxine の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$に対するチカグレロルと venlafaxine との薬物相互作用を検討した結果を表 321に、チカグレロル及び AR-C124910XX の

C_{max} 及び AUC に対するチカグレロルと venlafaxine との薬物相互作用を検討した結果を表 322に示した。

Venlafaxine の $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比（venlafaxine 単独投与時に対するチカグレロルと venlafaxine 併用時）の 90%信頼区間は 106.27～114.52%であり、80～125%の範囲に完全に収まったことより、チカグレロルは venlafaxine の総曝露量（$AUC_{ss,\tau}$）に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。しかしながら、venlafaxine の $C_{ss,max}$ の幾何平均は、venlafaxine 単独投与時に比べてチカグレロルと venlafaxine 併用時で 22%高かった。$C_{ss,max}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間は 111.80～132.75%であり、上限が 125%を上回ったことより、チカグレロルは venlafaxine の $C_{ss,max}$ に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。*O*-desmethylvenlafaxine の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ の幾何平均の比（venlafaxine 単独投与時に対するチカグレロルと venlafaxine 併用時）の 90%信頼区間は、それぞれ 96.61～100.85%及び 98.34～104.65%であり、ともに 80～125%の範囲に完全に収まったことより、チカグレロルは *O*-desmethylvenlafaxine の曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

表 321　チカグレロル併用・非併用下での venlafaxine 及び *O*-desmethylvenlafaxine の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00073：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均	幾何平均 95%信頼区間 (下限，上限)	単独投与に対する併用投与の対比較	
					比 (%)	90%信頼区間 (下限，上限)
Venlafaxine						
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋venlafaxine	22	200.4	(156.2, 257.2)	121.83	(111.80, 132.75)
	Venlafaxine	22	164.5	(128.2, 211.1)		
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋venlafaxine	22	1040	(766.6, 1412)	110.32	(106.27, 114.52)
	Venlafaxine	22	943.1	(694.9, 1280)		
O-desmethylvenlafaxine						
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋venlafaxine	22	268	(218.0, 329.5)	101.44	(98.34, 104.65)
	Venlafaxine	22	264.2	(214.9, 324.8)		
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋venlafaxine	22	2504	(2073, 3023)	98.71	(96.61, 100.85)
	Venlafaxine	22	2536	(2100, 3063)		

結果は、処方を固定効果、被験者を変量効果とするモデルに基づいた。
a　チカグレロル＋venlafaxine：投与 9 日目
Venlafaxine：投与 8 日目
投与 1 日目にチカグレロル 180 mg を単回投与後、投与 4 日目に venlafaxine 37.5 mg を 1 日 2 回朝夕投与し、投与 5～10 日目に venlafaxine 75 mg を 1 日 2 回朝夕投与した。投与 9 日目の朝には venlafaxine（投与 5 日目より開始した 75 mg 1 日 2 回投与を継続中）とともにチカグレロル 180 mg を単回投与した。
試験 D5130C00073 の治験総括報告書、表 12 から引用

チカグレロルの AUC 及び C_{max} の幾何平均の比（チカグレロル単独投与時に対する venlafaxine とチカグレロル併用時）の 90%信頼区間は、それぞれ 82.78～97.14%及び 85.03～109.61%であり、ともに 80～125%の範囲に完全に収まったことより、venlafaxine はチカグレロルの曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。同様に、AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} の幾何平均の比（チカグレロル単独投与時に対する venlafaxine とチカグレロル併用時）の 90%信頼区間は、それぞれ 97.28～116.21%及び 96.10～117.78%であり、ともに 80～125%の範囲に完全に収

まったことより、venlafaxine は AR-C124910XX の曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

表 322 Venlafaxine 併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00073：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均	幾何平均 95%信頼区間 (下限，上限)	単独投与に対する併用投与の対比較	
					比 (%)	90%信頼区間 (下限，上限)
チカグレロル						
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋venlafaxine	22	1113	(972.1, 1275)	96.54	(85.03, 109.61)
	チカグレロル	25	1153	(1015, 1311)		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋venlafaxine	22	5696	(5065, 6405)	89.67	(82.78, 97.14)
	チカグレロル	25	6352	(5670, 7115)		
AR-C124910XX						
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋venlafaxine	22	419.0	(366.1, 479.5)	106.39	(96.10, 117.78)
	チカグレロル	25	393.8	(346.0, 448.3)		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋venlafaxine	22	3316	(2949, 3727)	106.32	(97.28, 116.21)
	チカグレロル	25	3118	(2787, 3489)		

結果は、処方を固定効果、被験者を変量効果とするモデルに基づいた。
a チカグレロル＋venlafaxine：投与 9 日目
チカグレロル：投与 1 日目
投与 1 日目にチカグレロル 180 mg を単回投与後、投与 4 日目に venlafaxine 37.5 mg を 1 日 2 回朝夕投与し、投与 5～10 日目に venlafaxine 75 mg を 1 日 2 回朝夕投与した。投与 9 日目の朝には venlafaxine（投与 5 日目より開始した 75 mg 1 日 2 回投与を継続中）とともにチカグレロル 180 mg を単回投与した。
試験 D5130C00073 の治験総括報告書、表 11 から引用

チカグレロル及び AR-C124910XX の t_{max} の中央値及び $t_{½}$ の幾何平均はいずれも、チカグレロル単独投与時と、venlafaxine とチカグレロル併用時でほぼ同じであった。Venlafaxine 及び *O*-desmethylvenlafaxine の $t_{ss,max}$ の中央値はいずれも、venlafaxine 単独投与時と、チカグレロルと venlafaxine 併用時でほぼ同じであった。

2.7.6.2.35.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 323に示した。

本試験全体で 21 例（84%）の被験者に有害事象が発現した。全体で多く認められた有害事象は発現率の高い順に、悪心、食欲減退、頭痛、嘔吐、散瞳、筋攣縮であった（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。有害事象の重症度は、3 件（悪心 2 件、神経損傷 1 件）が中等度であった以外は、すべて軽度であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は全体で 19 例（76%）に発現した。

集計対象期間別の有害事象発現例数は、チカグレロルと venlafaxine 併用時（10 例〔45%〕）では、チカグレロルの単独投与時（5 例〔20%〕）の 2 倍であった。Venlafaxine 単独投与時の有害事象発現例数は 18 例（75%）、追跡調査期間の有害事象発現例数は 4 例（17%）であった。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重度の有害事象及び有害事象による治験薬投与中止例の報告はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に、問題となる所見及び処方間での差は認められなかった。

表 323　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00073：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数 (%)				
	チカグレロル単独投与時	Venlafaxine 単独投与時	Venlafaxine ＋チカグレロル併用時	追跡調査期間	全体
	25 例	24 例	22 例	24 例	25 例
全有害事象	5 (20.0)	18 (75.0)	10 (45.5)	4 (16.7)	21 (84.0)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	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

治験薬投与後に発現した有害事象のみを含めた。
チカグレロル単独投与時：投与 1 日目のチカグレロル 180 mg 単独投与時から、投与 4 日目の venlafaxine 初回投与時まで
Venlafaxine 単独投与時：投与 4 日目の venlafaxine 初回投与時から、投与 9 日目の venlafaxine とチカグレロル 180 mg 単回投与の併用時まで。なお、venlafaxine は投与初日（投与 4 日目）に 37.5 mg 1 日 2 回投与後、75 mg 1 日 2 回を反復投与（投与 5～10 日目）した。
Venlafaxine＋チカグレロル併用時：投与 9 日目の venlafaxine（投与 5 日目より開始した 75 mg 1 日 2 回投与を継続中）とチカグレロル 180 mg 単回投与の併用時から投与 12 日目の退院時まで
追跡調査期間：投与 12 日目の退院時から、追跡調査のための来院時（退院後 7～10 日目）まで
試験 D5130C00073 の治験総括報告書、表 11.3.2.1.1 から引用

2.7.6.2.35.3　結論

健康被験者を対象に、チカグレロル 180 mg を単回投与した後、venlafaxine 75 mg 1 日 2 回反復投与（venlafaxine 投与初日は 37.5 mg 1 日 2 回投与）の定常状態下でチカグレロル 180 mg を単回投与し、チカグレロルが venlafaxine の体内動態に及ぼす影響及び venlafaxine がチカグレロルの体内動態に及ぼす影響を検討した。更に、チカグレロルと venlafaxine を単独及び併用投与したときの忍容性を評価した。

チカグレロルを単独投与及び venlafaxine と併用投与したときの忍容性は概ね良好であった。

チカグレロルは venlafaxine の総曝露量（$AUC_{ss,\tau}$）に影響を及ぼさなかったが、venlafaxine の $C_{ss,max}$ の幾何平均は、venlafaxine 単独投与時に比べてチカグレロルと venlafaxine 併用時で 22%高かった。チカグレロルは *O*-desmethylvenlafaxine の曝露量（$AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$）に影響を及ぼさなかった。Venlafaxine はチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（AUC 及び C_{max}）に影響を及ぼさなかった。

全般的に、これらの結果から、チカグレロルは CYP2D6 による代謝に影響を及ぼさないことが示された。

2.7.6.2.36 薬物相互作用試験（シクロスポリン）（試験 D5130C00074）

2.7.6.2.36.1 試験方法

試験方法の概略を表 324に示した。

表 324 試験方法の概略（試験 D5130C00074）

項目	内容
治験の標題	健康男性被験者にチカグレロルとシクロスポリンを併用投与したときのチカグレロルの体内動態、安全性及び忍容性に対するシクロスポリンの影響と、シクロスポリンの体内動態、安全性及び忍容性に対するチカグレロルの影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、3 処方、3 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> ・ シクロスポリンがチカグレロルの体内動態に及ぼす影響を検討する。 ・ チカグレロルがシクロスポリンの体内動態に及ぼす影響を検討する。 <u>副次的目的：</u> チカグレロルとシクロスポリンを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、3 処方、3 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の健康な男性で、静脈カニュレーション又は反復静脈穿刺に支障のない者。本試験中から治験薬の最終投与後 4 週間まで二重バリア避妊法を使用すること；体重 50 kg 以上 100 kg 以下；BMI 18～30 kg/m^2
主要な除外基準	1 週間当たり 7 本を超えるタバコの喫煙者又は 1 週間当たり 3 ポーションを超える嗅ぎタバコ若しくはこれに相当する量を使用している者
目標症例数	組入れ例数として最大 26 例、解析対象例数として 18 例
症例数の設定根拠	試験 D5130C00047 において、チカグレロル及び AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} の個体内変動は 19%以下であった。シクロスポリン非併用投与時に対するシクロスポリン併用投与時のチカグレロルの AUC 及び C_{max} の比（シクロスポリン併用／シクロスポリン非併用）の両側 90%信頼区間が薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.8～1.25 の範囲に収まる確率を 90%とするのに必要な症例数は、18 例であった。これらの計算は、比の真値を 1.0 と仮定し、2 つの片側有意水準 0.05 の検定法に基づいて実施した。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：即放錠（ロット番号 [redacted]） シクロスポリン 100 mg：カプセル（Novartis 製、ロット番号 [redacted]、[redacted]）
用法・用量	被験者を来院 2 の投与 1 日目に、6 つの投与順序（以下に示す処方 A、B 及び C を、ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA の順序で投与する）のいずれかに無作為割付けした。被験者は一晩絶食条件下で水 240mL とともに治験薬を服用した。来院 2、来院 3 及び来院 4 におけるそれぞれの治験薬投与の間にウォッシュアウト期間（14 日間以上）を設けた。 処方 A：シクロスポリン 600 mg 単回投与＋チカグレロル 180 mg 単回投与 処方 B：シクロスポリン 600 mg 単回投与 処方 C：チカグレロル 180 mg 単回投与

表 324　試験方法の概略（試験 D5130C00074）

項目	内容
投与期間	処方 A：単回投与（チカグレロル＋シクロスポリン） 処方 B：単回投与（シクロスポリン） 処方 C：単回投与（チカグレロル）
評価項目	薬物動態 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}、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（主要評価項目）、消失半減期 $t_{½}$ AR-C124910XX：C_{max}（主要評価項目）、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC（主要評価項目）、$t_{½}$、チカグレロルに対する C_{max} 比、チカグレロルに対する AUC_{0-t} 比、チカグレロルに対する AUC 比 シクロスポリン：最高血液中濃度 C_{max}（主要評価項目）、最高血液中濃度到達時間 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液中濃度－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液中濃度－時間曲線下面積 AUC（主要評価項目）、消失半減期 $t_{½}$ 安全性 有害事象、臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図、バイタルサイン
解析方法	チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度、シクロスポリンの血液中濃度、並びに薬物動態パラメータは、被験物質別及び処方（チカグレロル単独投与、シクロスポリン単独投与、チカグレロルとシクロスポリンの併用投与）別に適切な記述統計量を用いて要約した。 チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC を対数変換し、それぞれについて処方、時期、順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づいて解析を行った。混合効果モデルで推定された平均及び被験者内変動を用いて、2 つの処方間の対数スケール上での平均の差の 90%信頼区間を算出し、これらを逆対数変換して処方間の比（チカグレロル＋シクロスポリン／チカグレロル単独）及びその 90%信頼区間をパーセントで示した。90%信頼区間が予め規定した 80～125%の範囲に完全に収まる場合に、シクロスポリンはチカグレロルの体内動態に影響を及ぼさないと結論することとした。 シクロスポリンの C_{max} 及び AUC それぞれについて上述の混合効果モデルに基づいて解析を行った。混合効果モデルより得られた処方間の差及び 90%信頼区間を逆対数変換し、処方間の比（チカグレロル＋シクロスポリン／シクロスポリン単独）及びその 90%信頼区間をパーセントで示した。90%信頼区間が予め規定した 80～125%の範囲に完全に収まる場合に、チカグレロルはシクロスポリンの体内動態に影響を及ぼさ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	2012 年 1 月～2012 年 6 月

2.7.6.2.36.2 試験成績

2.7.6.2.36.2.1 被験者の内訳

合計で 26 例の被験者が組み入れられ、全例が無作為割付され治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 26 例中、5 例がすべての治験薬投与を完了しないまま試験を中止した。その内訳は、有害事象（軽度の嘔吐）による以後の治験薬の投与の中止（1 例）、治験依頼者の判断による中止（1 例）、被験者の意思による中止（1 例）及び追跡不能による中止（2 例）であった。21 例が治験薬の投与を完了したが、うち 1 例は追跡調査不能であった。本試験全体でチカグレロルを単独投与された被験者は 24 例、シクロスポリンを単独投与された被験者は 24 例、チカグレロルとシクロスポリンを併用投与された被験者は 23 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 26 例全例を安全性解析対象集団とし、各処方（チカグレロル単独投与、シクロスポリン単独投与、チカグレロルとシクロスポリンの併用投与）の解析は、それぞれの処方を投与されたすべての被験者を対象とした。チカグレロル＋シクロスポリンの併用投与において投与後 1 時間以内に嘔吐が認められた 1 例、及びシクロスポリン単独投与において投与後 1 時間以内に嘔吐が認められた 1 例をそれぞれ薬物動態解析対象集団から除外した。

26 例の内訳は、平均年齢は 24 歳（範囲：19～43 歳）、平均体重は 78.2 kg（範囲：59.1～99.0 kg）、平均 BMI は 24.4 kg/m^2（範囲：19.5～29.2 kg/m^2）であった。人種別では白人 16 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 10 例であった。

2.7.6.2.36.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル 180 mg を単独投与、シクロスポリン 600 mg を単独投与、又はチカグレロル 180 mg とシクロスポリン 600 mg を併用投与し、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC に対するチカグレロルとシクロスポリンとの薬物相互作用を検討した結果、並びにシクロスポリンの C_{max} 及び AUC に対するチカグレロルとシクロスポリンとの薬物相互作用を検討した結果を表 325に示した。

チカグレロルの AUC 及び C_{max} の幾何平均の比（チカグレロル単独投与時に対するチカグレロルとシクロスポリン併用時）の 90%信頼区間はそれぞれ 262.79～305.55%及び 205.85～257.71%であり、80～125%の範囲を完全に上回っていたことより、シクロスポリンはチカグレロルの曝露量を増加させることが示された。

AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} の幾何平均の比（チカグレロル単独投与時に対するチカグレロルとシクロスポリン併用時）の 90%信頼区間はそれぞれ 123.44～142.27%及び 75.81～94.23%であり、80～125%の範囲に完全に収まっていなかっかったことより、シクロスポリンは AR-C124910XX の曝露量に影響を及ぼすことが示された（AUC は増加し、C_{max} は減少した）。

シクロスポリンの AUC 及び C_{max} の幾何平均の比（シクロスポリン単独投与時に対するチカグレロルとシクロスポリン併用時）の 90%信頼区間は、それぞれ 105.75～119.20%及び 98.67～111.81%であり、ともに 80～125%の範囲に完全に収まったことより、チカグレロルはシクロスポリンの曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

表 325 シクロスポリン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC 並びにチカグレロル併用・非併用下でのシクロスポリンの C_{max} 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00074：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方	例数	幾何平均	幾何平均 95%信頼区間 (下限，上限)	単独投与に対する併用投与の対比較	
					比 (%)	90%信頼区間 (下限，上限)
チカグレロル						
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋シクロスポリン	23	2352	(2053, 2693)	230.32	(205.85, 257.71)
	チカグレロル	24	1021	(892.2, 1169)		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋シクロスポリン	23	17510	(15670, 19560)	283.37	(262.79, 305.55)
	チカグレロル	24	6178	(5532, 6898)		
AR-C124910XX						
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋シクロスポリン	23	300.1	(265.5, 339.2)	84.52	(75.81, 94.23)
	チカグレロル	24	355	(314.3, 401.0)		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋シクロスポリン	23	4131	(3730, 4575)	132.52	(123.44, 142.27)
	チカグレロル	24	3117	(2816, 3450)		
シクロスポリン						
C_{max} (ng/mL)	チカグレロル＋シクロスポリン	23	1734	(1587, 1895)	105.04	(98.67, 111.81)
	シクロスポリン	24	1651	(1512, 1803)		
AUC (ng·h/mL)	チカグレロル＋シクロスポリン	23	12500	(11570, 13510)	112.27	(105.75, 119.20)
	シクロスポリン	23	11140	(10290, 12050)		

結果は、処方、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とするモデルに基づいた。
試験 D5130C00074 の治験総括報告書、表 10 から引用

チカグレロル及び AR-C124910XX の t_{max} の中央値及び $t_{½}$の幾何平均はいずれも、チカグレロル単独投与時と、シクロスポリンとチカグレロル併用時でほぼ同じであった。

2.7.6.2.36.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 326に示した。

本試験全体で 23 例（88.5%）の被験者に有害事象が発現しており、処方別の発現例数及び発現率はチカグレロルとシクロスポリンの併用投与時では 15 例（62.5%）、シクロスポリン単独投与時では 17 例（68.0%）及びチカグレロル単独投与時では 6 例（25.0%）であった。全体で多く認められた有害事象は熱感及び悪心であり、これらはチカグレロルとシクロスポリンの併用投与時又はシクロスポリン単独投与時に認められた。有害事象の重症度は、1 例（ウイルス感染）が中等度であった以外は、すべて軽度であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は全体で 22 例（84.6%）に発現した。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告はなかった。1 例で治験薬投与中止に至った有害事象が報告されており、シクロスポリン単独投与後に発現した軽度の嘔吐であった。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に、問題となる所見及び処方間での差は認められなかった。

表 326　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00074：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数 (%)			
	チカグレロル＋シクロスポリン併用投与時	シクロスポリン単独投与時	チカグレロル単独投与時	全体
	24 例	25 例	24 例	26 例
全有害事象	15 (62.5)	17 (68.0)	6 (25.0)	23 (88.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象（死亡を含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.8)

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。各投与期間のウォッシュアウト期間に生じた有害事象は直前に受けた処方における有害事象として集計した。
試験 D5130C00074 の治験総括報告書、表 11 から引用

2.7.6.2.36.3　結論

健康男性被験者を対象に、チカグレロル 180 mg 単独投与、シクロスポリン 600 mg 単独投与、及びチカグレロル 180 mg とシクロスポリン 600 mg を併用投与し、シクロスポリンがチカグレロルの体内動態に及ぼす影響及びチカグレロルがシクロスポリンの体内動態に及ぼす影響を検討した。更に、チカグレロルとシクロスポリンを単独及び併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

シクロスポリンの併用投与により、チカグレロルの曝露量は増加（単独投与に対する併用投与時の AUC 比及び C_{max} 比の幾何平均はそれぞれ 283.37%及び 230.32%）した。

また、シクロスポリンの併用投与により、AR-C124910XX の AUC を増加（単独投与に対する併用投与時の比の幾何平均は 132.52%）し、C_{max} は減少（単独投与に対する併用投与時の比の幾何平均は 84.52%）した。

一方、チカグレロルはシクロスポリンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に影響を及ぼさなかった。

チカグレロルとシクロスポリンを単独投与及び併用投与したときの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.2.37　薬物相互作用試験（ジゴキシン）（試験 D5130C05265）

2.7.6.2.37.1　試験方法

試験方法の概略を表 327に示した。

表 327　試験方法の概略（試験 D5130C05265）

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（400 mg 1 日 1 回）及びジゴキシン（0.25 mg 1 日 1 回）を反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： ジゴキシン単独投与時とチカグレロルとの併用時における定常状態下のジゴキシンの体内動態を比較する。 副次的目的： ・ チカグレロル単独投与時とジゴキシンとの併用時における定常状態下のチカグレロルの体内動態を比較する。 ・ チカグレロルとジゴキシンを併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～65 歳の健康な男性又は閉経後若しくは外科的避妊手術を施術されている女性；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	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群の臨床所見、間欠性の完全心ブロック若しくは第 2 度心ブロックを有する者又は 12 誘導心電図で PR 間隔が 217 msec を超えて延長している者；安静時の心拍数が 40 拍/分以下の者；チカグレロルと化学構造が類似している若しくは同様の作用機序を有する薬剤又はチカグレロル錠の含有成分に対して不耐性、未知の反応若しくは過敏症を有する及び／又は発現したことがある者；ジゴキシンと化学構造が類似している若しくは同様の作用機序を有する薬剤又はジゴキシン錠の含有成分に対して不耐性、未知の反応若しくは過敏症を有する及び／又は発現したことがある者；喫煙者又は無作為割付けの前 3 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約 20 例、試験完了例数として 12 例以上
症例数の設定根拠	$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の変動係数をそれぞれ 15.1 及び 11.2（対数尺度での標準偏差はそれぞれ 0.1505 及び 0.1112）と仮定し、処方間の比の真値が 1.0 の場合、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の比（チカグレロルとジゴキシン併用／チカグレロルプラセボとジゴキシン併用）の両側 90%信頼区間が予め規定した範囲（0.8～1.25）に完全に収まる確率が 95%超になるのに必要な症例数は、12 例であった。
使用薬剤	チカグレロル錠 200 mg：初期製剤（ピンク色、フィルムコーティング） （製剤番号 製剤12＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：チカグレロル錠 200 mg と外観上識別不能なプラセボ（ピンク色、フィルムコーティング）（製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]） ジゴキシン錠 0.25 mg（Lanoxin™、GlaxoSmithKline 製） （製剤番号：該当なし）（市販ロット番号 [redacted]、治験担当医師提供）
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

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 327　試験方法の概略（試験 D5130C05265）

項目	内容
	た。投与期第 1 期と第 2 期の間にウォッシュアウト期間（2 週間以上）を設けた。 処方 A：投与 1～16 日目にチカグレロル 400 mg（錠剤×2）を 1 日 1 回朝に投与した。投与 6 日目は、ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 2 回（チカグレロルとともに朝 1 回及び夕〔朝投与後約 12 時間〕に 1 回）投与した。投与 7～14 日目は、ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回朝にチカグレロルとともに投与した。 処方 B：投与 1～16 日目にチカグレロルプラセボ（錠剤×2）を 1 日 1 回朝に投与した。投与 6 日目は、ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 2 回（チカグレロルプラセボとともに朝 1 回及び夕〔朝投与後約 12 時間〕に 1 回）投与した。投与 7～14 日目は、ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回朝にチカグレロルプラセボとともに投与した。 ジゴキシンは、処方 A 及び処方 B ともに非盲検下で投与した。 処方 A 及び処方 B の投与 5 日目及び 14 日目の朝は、いずれも一晩絶食後（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。その他（投与 5 日目及び 14 日目以外）の日は治験薬投与後 1 時間に朝食を摂取した。
投与期間	16 日間×2 期（各投与期においてチカグレロル又はチカグレロルプラセボを 16 日間投与し、ジゴキシンを投与 6～14 日目に 9 日間投与）
治験スケジュール	表 328を参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×2 期（各 18 日間）、2 つの投与期の間のウォッシュアウト期間を 2 週間以上とし、投与期第 2 期終了後 7～14 日に追跡調査を設定した。
評価項目	<u>薬物動態</u> ジゴキシン：定常状態における次の薬物動態パラメータ；最高血漿中濃度 $C_{ss,max}$（主要評価項目）、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$（主要評価項目）、最高血漿中濃度到達時間 $t_{ss,max}$、平均血漿中濃度 $C_{ss,av}$、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL_{ss}/F、最低血漿中濃度 $C_{ss,min}$、累積尿中未変化体排泄量 Ae_{ss}、腎クリアランス CL_{Rss} チカグレロル：定常状態における次の薬物動態パラメータ；$C_{ss,max}$、$AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,max}$、$C_{ss,av}$、CL_{ss}/F AR-C124910XX：定常状態における次の薬物動態パラメータ；$C_{ss,max}$、$AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,max}$、$C_{ss,av}$ <u>安全性</u> 有害事象、心電図（12 誘導及びテレメトリー）、血圧、脈拍数、身体所見、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）
解析方法	主要評価項目の主要な比較は、処方間の比（チカグレロル＋ジゴキシン／チカグレロルプラセボ＋ジゴキシン）とした。 主要評価項目の解析は、対数変換したジゴキシンの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$それぞれについて、処方、順序及び時期を固定効果、各順序内の被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルに基づいて行い、処方間の比の両側 90%信頼区間を算出した。この 90%信頼区間が、予め規定した範囲（0.8～1.25）に

表 327　試験方法の概略（試験 D5130C05265）

項目	内容
	完全に収まる場合に、薬物相互作用はないと結論することとした。 副次的評価項目の薬物動態パラメータ（ジゴキシンの $C_{ss,min}$、チカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び CL_{ss}/F 並びに AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$）は、いずれも主要評価項目と同様の方法で解析した。チカグレロルの主要体内動態パラメータ（$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$）の幾何平均の比の 90%信頼区間が 70～143%に収まる場合に、ジゴキシンはチカグレロルの体内動態に対して臨床的に顕著な影響を及ぼさないと結論することとした。 すべての薬物動態パラメータは、被験者ごとに一覧表に示し、処方別に記述統計量を用いて要約した。ジゴキシン、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は、処方別に記述統計量を用いて要約し、また、被験者ごとの推移及び平均値の経時推移を図示した。
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 328　治験スケジュール（試験 D5130C05265）

項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	投与期：第 1 期及び第 2 期																		追跡
（日）	-21～-1	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	調査 [k]
同意取得、人口統計学的特性、薬歴、B 型及び C 型肝炎・HIV 検査	X																			
選択・除外基準、病歴・手術歴	X	X																		
通常の診察 [a]	X																			X
簡易診察		X																	X	
12 誘導心電図	X	X						X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X	X
バイタルサイン [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 [c]	X	X		X[h]					X[h,i]								X			X
迅速ジゴキシン濃度 [d]									X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
妊娠検査 [e]	X	X																		X
アルコール・薬物検査 [f]	X	X																		
無作為割付け [g]			X																	
チカグレロル又はプラセボ投与			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ジゴキシン投与								X	X	X	X	X	X	X	X	X				
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ体内動態評価用検体採取			X			X	X								X	X				
ｼﾞｺﾞｷｼﾝ体内動態評価用検体採取(血液)			X											X	X	X	X	X	X	
ｼﾞｺﾞｷｼﾝ体内動態評価用検体採取(尿)			X													X				
遺伝子検査用採血 [g]			X																	
有害事象・併用薬	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
入院		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

HIV：ヒト免疫不全ウイルス
a　身長及び体重（スクリーニング時のみ実施）を含む
b　バイタルサインのうち血圧及び心拍数は朝（投与前）に測定。体温は投与期第 1 期の投与前日のみ測定。
c　臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を含む）は投与前に測定。プロトロビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間はスクリーニング時のみ測定。

d　ジゴキシン投与前約 2 時間にトラフ濃度を測定。治験担当医師は測定結果を入手し、評価後にジゴキシンを投与。
e　女性のみ。血清妊娠検査をスクリーニング時及び追跡調査で実施し、尿妊娠検査を各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日に実施。
f　呼気中アルコール検査は各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日のみ実施。尿中薬物検査はスクリーニング時及び各投与期（第 1 期及び第 2 期）の投与前日に実施。
g　投与期第 1 期投与 1 日目の治験薬投与前のみ実施
h　肝機能検査のみ実施
i　電解質検査のみ実施
j　12 誘導心電図は投与前、投与後 2 時間及び 6 時間（投与 6 日目は朝の治験薬投与後のみ）に測定
k　追跡調査は投与期第 2 期終了後 7～14 日に実施
試験 D5130C05265 の治験総括報告書、表 1 から引用

2.7.6.2.37.2 試験成績

2.7.6.2.37.2.1 被験者の内訳

20 例の被験者が組み入れられて治験薬の投与を受け、うち 16 例が試験を完了し、4 例が試験を中止した。中止した 4 例のうち 2 例は追跡不能のため（2 例とも追跡調査以外はすべての試験手順を完了した）、別の 1 例は試験継続の拒否のため、更に別の 1 例は治験薬との関連性ありと判断された有害事象（そう痒症）（事象名：MedDRA/J ver.11.1）のために試験を中止した。処方別の治験薬投与例数は、処方 A（チカグレロルとジゴキシンの併用）では 20 例、処方 B（プラセボとジゴキシンの併用）では 19 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 20 例全例を安全性解析対象集団とした。処方別の安全性解析対象は、それぞれの処方を投与されたすべての被験者とした。ジゴキシンの体内動態解析対象集団には、両投与期を完了し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、かつ、薬物動態解析を裏付けるための十分なデータを有する合計 18 例が含まれた。両投与期を完了しなかった 2 例がジゴキシンの体内動態解析対象集団から除外された。チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団には、比較検討の対象となるデータを有し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、かつ、薬物動態解析を裏付けるための十分なデータを有する合計 19 例が含まれた。本試験では 2 例が両投与期を完了しなかったが、このうち 1 例はチカグレロル及び AR-C124910XX の比較検討の対象となるデータをともに有していたことより、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団に含めた。チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団の 1 例において、投与後 5 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの推定値から、チカグレロルの誤投与が疑われた。その被験者におけるチカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$は 1745 ng·h/mL、$C_{ss,max}$ は 139 ng/mL 及び CL_{ss}/F は 230 L/h であった。本被験者は、治験薬の誤包装又は誤投与のために、投与 5 日目にチカグレロルの代わりにプラセボが投与されたと考えられた。このイベントが試験結果に及ぼす影響を確認するために、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータの推定値の要約及びデータの統計解析は、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団の全 19 例を対象とした場合とこの 1 例を除く 18 例を対象とした場合とを実施した。

組み入れられた 20 例は、2 つの投与順序（投与順序 AB 及び BA）に各 10 例が割り付けられ、2 つの投与順序間で人口統計学的特性及び他の基準値の特性はほぼ同様であった。しかしながら、人種にわずかな不均衡がみられ、投与順序 AB では全例（10 例）がその他（主にヒスパニック系）であったが、投与順序 BA ではその他（主にヒスパニック系）6 例、白人 3 例及び黒人 1 例であった。20 例全体の内訳は、男性 10 例及び女性 10 例であり、平均年齢は 44.0 歳（範囲：22～59 歳）、平均体重は 72.0 kg（範囲：54.5～95.5 kg）、平均 BMI は 25.9 kg/m^2（範囲：21.8～29.5 kg/m^2）であった。

2.7.6.2.37.2.2 薬物動態の結果

健康被験者を対象に、チカグレロル併用（400 mg 1 日 1 回反復投与）及び非併用下でジゴキシン 0.25 mg を初日 1 日 2 回、以降 1 日 1 回反復投与したときの、定常状態にあるジゴキシンの体内動態パラメータを表 329に示した。また、定常状態にあるジゴキシンの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ に対するチカグレロルとジゴキシンとの薬物相互作用を検討した結果を表 330に示した。

チカグレロルの併用投与によって、ジゴキシンの $AUC_{ss,\tau}$（幾何平均、以下同様）は 28%、$C_{ss,max}$ は 75%及び $C_{ss,min}$ は 31%増加した。$AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間はと

もに予め規定した 0.80～1.25 の範囲を上回り、ジゴキシンの体内動態に対してチカグレロルによる薬物相互作用があることが示された。

チカグレロルの併用投与によって、ジゴキシンの Ae_{ss} は 24%増加し、CL_{Rss} は変化しなかった。$t_{½}$の中央値は 10 時間延長した。

表 329　チカグレロル併用・非併用下での、定常状態（投与 14 日目）にあるジゴキシンの体内動態パラメータ（試験 D5130C05265：ジゴキシンの体内動態解析対象集団）

パラメータ	幾何平均 (変動係数)[a]	
	チカグレロル 400 mg 1 日 1 回＋ジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回[b]	チカグレロルプラセボ＋ジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回[b]
	18 例	18 例
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	21.0 (37.1)	16.8 (37.3)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	3.0 (29.6)	1.8 (29.8)
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	0.7 (40.3)	0.5 (39.1)
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	0.9 (37.1)	0.7 (37.3)
$t_{½}$ (h)	52.1 (33.4～103.0)	41.8 (26.5～71.0)
$t_{ss,max}$ (h)	1.2 (0.6～2.2)	1.2 (0.7～3.2)
Ae_{ss} (μg)	112.5 (42.3)	91.0 (49.7)
CL_{ss}/F (L/h)	12.0 (37.2)	15.0 (37.3)
CL_{Rss} (L/h)	5.4 (36.5)	5.4 (47.3)

a　$t_{½}$及び $t_{ss,max}$ は中央値（範囲）
b　ジゴキシンは 0.25 mg を初日に 1 日 2 回投与し、以降 0.25 mg を 1 日 1 回反復投与した。
試験 D5130C05265 の治験総括報告書、表 S2 から引用

表 330　チカグレロル併用・非併用下での、定常状態（投与 14 日目）にあるジゴキシンの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ の統計解析（試験 D5130C05265：ジゴキシンの体内動態解析対象集団）

パラメータ	処方[a]	例数	平均値 (標準偏差)	幾何平均	幾何平均の比[b]	90%信頼区間 (下限, 上限)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋ジゴキシン	18	22.3 (8.3)	21.0	1.28	(1.12, 1.46)
	プラセボ＋ジゴキシン	18	17.8 (6.1)	16.8		
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋ジゴキシン	18	3.2 (0.9)	3.0	1.75	(1.52, 2.01)
	プラセボ＋ジゴキシン	18	1.8 (0.5)	1.8		
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	チカグレロル＋ジゴキシン	18	0.7 (0.3)	0.7	1.31	(1.13, 1.52)
	プラセボ＋ジゴキシン	18	0.6 (0.2)	0.5		

a　チカグレロル＋ジゴキシン：チカグレロル 400 mg 1 日 1 回反復投与＋ジゴキシン 0.25 mg 初日 1 日 2 回、以降 1 日 1 回反復投与；プラセボ＋ジゴキシン：チカグレロルプラセボ 1 日 1 回反復投与＋ジゴキシン 0.25 mg 初日 1 日 2 回、以降 1 日 1 回反復投与
b　幾何平均の比（チカグレロル＋ジゴキシン／プラセボ＋ジゴキシン）
試験 D5130C05265 の治験総括報告書、表 S3 から引用

チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団 19 例を対象として、定常状態にあるチカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び CL_{ss}/F に対するチカグレロルとジゴキシンとの薬物相互作用を検討した結果を表 331に示した。

ジゴキシンの併用投与によって、チカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$（幾何平均、以下同様）は 22%及び $C_{ss,max}$ は 20%増加し、CL_{ss}/F は 18%低下した。$AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間の上限はともに、予め規定した 1.43 を上回った。

表 331　ジゴキシン併用・非併用下での、定常状態にあるチカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び CL_{ss}/F の統計解析（試験 D5130C05265：チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団）

ﾊﾟﾗﾒｰﾀ	処方 [a]	例数	平均値 (標準偏差)	幾何平均	幾何平均の比 [b]	90%信頼区間 (下限, 上限)
$AUC_{ss,\tau}$	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ（投与 5 日目）	19	23532.9 (9556.3)	20467.9	1.22	(0.95, 1.56)
(ng·h/mL)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋ｼﾞｺﾞｷｼﾝ（投与 14 日目）	19	27313.2 (12445.6)	24890.1		
$C_{ss,max}$	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ（投与 5 日目）	19	3400.5 (1190.7)	2929.5	1.20	(0.90, 1.59)
(ng/mL)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋ｼﾞｺﾞｷｼﾝ（投与 14 日目）	19	3697.9 (1228.0)	3501.8		
CL_{ss}/F	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ（投与 5 日目）	19	29.2 (49.0)	19.6	0.82	(0.64, 1.05)
(L/h)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋ｼﾞｺﾞｷｼﾝ（投与 14 日目）	19	17.7 (8.2)	16.1		

a　チカグレロル：チカグレロル 400 mg 1 日 1 回反復投与；チカグレロル＋ジゴキシン：チカグレロル 400 mg 1 日 1 回反復投与＋ジゴキシン 0.25 mg 初日 1 日 2 回、以降 1 日 1 回反復投与
b　幾何平均の比（チカグレロル＋ジゴキシン／チカグレロル）
試験 D5130C05265 の治験総括報告書、表 S4 から引用

チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団から、投与 5 日目にチカグレロルの代わりにプラセボを誤投与されたと考えられる 1 例を除いた 18 例を対象として、定常状態にあるチカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び CL_{ss}/F に対するチカグレロルとジゴキシンとの薬物相互作用を検討した結果を表 332に示した。

この 1 例のデータを解析から除いたところ、ジゴキシンはチカグレロルに対して影響を及ぼさなかった。ジゴキシンの併用投与によって、チカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$（幾何平均、以下同様）及び $C_{ss,max}$ はそれぞれ 2%及び 6%増加したのみであった。$AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間はともに、予め規定した 0.70～1.43 の範囲に収まり、チカグレロルの体内動態に対してジゴキシンによる薬物相互作用がないことが示された。

表 332 ジゴキシン併用・非併用下での、定常状態にあるチカグレロルの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び CL_{ss}/F の統計解析（試験 D5130C05265：チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団から、投与 5 日目にチカグレロルの代わりにプラセボを誤投与されたと考えられる 1 例を除いた集団）

ﾊﾟﾗﾒｰﾀ	処方 [a]	例数	平均値 (標準偏差)	幾何平均	幾何平均の比 [b]	90%信頼区間 (下限，上限)
$AUC_{ss,\tau}$	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ（投与 5 日目）	18	24743.3 (8198.7)	23468.1	1.06	(0.97, 1.16)
(ng·h/mL)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋ｼﾞｺﾞｷｼﾝ（投与 14 日目）	18	27516.7 (12773.9)	24960.9		
$C_{ss,max}$	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ（投与 5 日目）	18	3581.7 (917.0)	3470.0	1.02	(0.94, 1.11)
(ng/mL)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋ｼﾞｺﾞｷｼﾝ（投与 14 日目）	18	3747.2 (1244.0)	3544.9		
CL_{ss}/F	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ（投与 5 日目）	18	18.0 (6.5)	17.1	0.94	(0.86, 1.03)
(L/h)	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋ｼﾞｺﾞｷｼﾝ（投与 14 日目）	18	17.7 (8.5)	16.0		

a チカグレロル：チカグレロル 400 mg 1 日 1 回反復投与；チカグレロル＋ジゴキシン：チカグレロル 400 mg 1 日 1 回反復投与＋ジゴキシン 0.25 mg 初日 1 日 2 回、以降 1 日 1 回反復投与
b 幾何平均の比（チカグレロル＋ジゴキシン／チカグレロル）
試験 D5130C05265 の治験総括報告書、表 S5 から引用

AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ に対するチカグレロルとジゴキシンとの薬物相互作用について、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態解析対象集団 19 例を対象として検討した結果及び投与 5 日目にチカグレロルの代わりにプラセボを誤投与されたと考えられる 1 例を除いた 18 例を対象として検討した結果はいずれも、これらを対象としたチカグレロルでの結果と一致するものであった。

2.7.6.2.37.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 333に示した。

本試験ではチカグレロルとジゴキシン併用時に 20 例中 10 例に、プラセボとジゴキシン併用時に 19 例中 10 例に有害事象が発現した。最も多く認められた有害事象は、挫傷発生の増加傾向（チカグレロルとジゴキシン併用時に 4 例、プラセボとジゴキシン併用時に 1 例）（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）、口内炎（チカグレロルとジゴキシン併用時に 3 例）、頭痛（チカグレロルとジゴキシン併用時に 4 例、プラセボとジゴキシン併用時に 2 例）及び関節痛（プラセボとジゴキシン併用時に 2 例）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かった。有害事象（そう痒症）により 1 例が試験を中止し、本有害事象は治験薬との関連性ありと判断された。

臨床検査値の平均値及び被験者ごとの値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。血清尿酸値の平均値に経時的な上昇がチカグレロル投与時の被験者でみられた。血清尿酸値の上昇の程度はチカグレロルとジゴキシン併用時及びプラセボとジゴキシン併用時で同様であった。個々の被験者のバイタルサイン、心電図、身体所見及び他の安全性に関連する所見に問題となる変化は認められなかった。

表 333　有害事象の発現例数及び件数（試験 D5130C05265：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	チカグレロル 400 mg 1 日 1 回＋ジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回 [a] 20 例	チカグレロルプラセボ＋ジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回 [a] 19 例
有害事象発現例数	**例数**	**例数**
全有害事象	10	10
重篤な有害事象	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1	0
その他の重要な有害事象 [b]	0	0
有害事象発現件数	**件数**	**件数**
全有害事象	16	21
重篤な有害事象	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	0	0

a　ジゴキシンは 0.25 mg を初日に 1 日 2 回投与し、以降 0.25 mg を 1 日 1 回反復投与した。
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 D5130C05265 の治験総括報告書、表 S6 から引用

2.7.6.2.37.3　結論

健康被験者を対象に、チカグレロル併用（400 mg 1 日 1 回反復投与）及び非併用下でジゴキシン 0.25 mg を初日（チカグレロル又はチカグレロルプラセボ投与 6 日目）に 1 日 2 回、以降 1 日 1 回反復投与し、定常状態にあるジゴキシンの体内動態をチカグレロル併用時と非併用時で比較するとともに、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態をジゴキシン併用時と非併用時で比較した。更に、チカグレロルとジゴキシンを併用したときの安全性及び忍容性を評価した。

チカグレロルの併用投与によって、ジゴキシンの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均はそれぞれ 75%及び 28%増加した。$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比の 90%信頼区間はともに、ジゴキシンに対して予め規定した 0.8～1.25 の範囲（この範囲に完全に収まるとき、薬物相互作用なしと判断することとした）を上回り、ジゴキシンの体内動態に対してチカグレロルによる薬物相互作用があることが示された。

チカグレロルの併用投与によって、ジゴキシンの Ae_{ss} の幾何平均は 24%増加し、CL_{Rss} の幾何平均は変化しなかった。$t_{½}$の中央値は 10 時間延長した。

ジゴキシンはチカグレロルの体内動態に影響を及ぼさなかった。チカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比の 90%信頼区間はともに、チカグレロルに対して予め規定した 0.7～1.43 の範囲（この範囲に完全に収まるとき、薬物相互作用なしと判断することとした）に収まった。

ジゴキシンは AR-C124910XX の体内動態に影響を及ぼさなかった。AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比の 90%信頼区間はともに、AR-C124910XX に対して予め規定した 0.7～1.43 の範囲（この範囲に完全に収まるとき、薬物相互作用なしと判断することとした）に収まった。

チカグレロルとジゴキシンの併用投与による安全性の問題は認められなかった。健康被験者にチカグレロル反復投与とジゴキシン反復投与を併用したときの忍容性は良好であった。チカグレロルとジゴキシンの併用投与において、QT 間隔を含め心電図の変化は認められなかった。バイタルサイン、臨床検査値及び身体所見に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.38 薬物相互作用試験（アスピリン）（試験 D5130C00005）

2.7.6.2.38.1 試験方法

試験方法の概略を表 334に示した。

表 334 試験方法の概略（試験 D5130C00005）

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、低用量（50 mg 1 日 2 回）及び高用量（200 mg 1 日 2 回）で定常状態まで投与したときの AZD6140 に対するアセチルサリチル酸（アスピリン）の影響を比較する第 I 相非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> アスピリン併用及び非併用下でのチカグレロルの体内動態を評価する。 <u>副次的目的：</u> 1. アスピリン（300 mg 1 日 1 回）と併用して、チカグレロルを低用量（50 mg 1 日 2 回）及び高用量（200 mg 1 日 2 回）を投与された被験者における安全性及び忍容性を比較する。 2. アスピリン併用及び非併用下でのチカグレロルの体内動態と薬力学の関係を検討する。 3. テンプレート法による出血時間について Simplate I ™法と Lancet 法で比較する。
治験デザイン	非盲検、無作為化、2 処方、2 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～65 歳の男性又は閉経後若しくは外科的避妊手術を施術されている女性；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；来院 1 の出血時間が Lancet 法で 4 分以下、かつ Simplate I ™法で 6 分以下の者
主要な除外基準	アスピリン又はアスピリンと化学構造が類似している薬剤に対して過敏症又は不耐性を発現したことがある者；チカグレロルと化学構造が類似している薬剤（例：アデノシンヌクレオシド系抗ウイルス剤及び免疫抑制剤）又はその賦形剤に対して、本人又は家族が不耐性又は過敏症を発現したことがある若しくは発現した疑いがある者；本試験の組入れ前 2 週間以内にアスピリン（剤形を問わない）を使用した若しくは非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を使用した者及び／又は投与前のアラキドン酸若しくはサリチル酸検査が陽性の者；1 日当たり 10 本を超える紙巻きタバコ又は 1 週間当たり 12½ g を超える刻みタバコによる喫煙歴があり、投与期間中に喫煙を控えることができない者
目標症例数	無作為割付け例数として 16 例、試験完了例数として 12 例以上
症例数の設定根拠	チカグレロルの C_{max} 及び AUC_{0-12} について、投与条件間で同等であると仮定した場合、チカグレロル単独投与時に対するアスピリンとの併用投与時の比（チカグレロル単独投与時に対する割合〔%〕で示した）の 90%信頼区間が

表 334　試験方法の概略（試験 D5130C00005）

項目	内容
	80%以上の確率で 70～143%に収まるようにするのに必要な評価可能例数（すなわち、両投与期のデータが評価可能な例数）は 12 例であった。過去に実施した反復投与用量漸増試験に基づき、C_{max} 及び AUC_{0-12} の被験者内変動係数の推定値はともに 25%を超えないと仮定した。症例数は対数変換したデータに対する 2 つの片側有意水準 5%の t 検定に基づいて算出した。最低 12 例の試験完了例を確保するために、合計 16 例を無作為割付けすることとした。
使用薬剤	チカグレロル錠 100 mg：初期製剤 （製剤番号 製剤8＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠 50 mg：初期製剤 （製剤番号 製剤9＊ ）（ロット番号 [redacted]） アスピリン錠 300 mg（Alpharma 製） （製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	被験者を来院 2 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割付けした。来院 2 と来院 3 の治験薬投与の間にウォッシュアウト期間（10 日間以上）を設けた。 処方 A：チカグレロルを投与 1～5 日目に 50 mg 1 日 2 回、投与 6～9 日目に 200 mg 1 日 2 回、投与 10 日目に 200 mg 1 日 1 回経口投与した。 処方 B：処方 A と同じ用法・用量のチカグレロルと併用して、アスピリン 300 mg を 1 日 1 回（投与 1 日目朝はチカグレロル朝投与の約 3 時間前に、投与 2～10 日目朝はチカグレロルの朝投与と同時に）経口投与した。 治験薬は投与 5 日目朝及び 10 日目朝を除き、すべて（朝夕とも）食前 30 分に投与した。投与 5 日目朝及び 10 日目朝には、一晩（10 時間）絶食後に投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	処方 A：チカグレロル 10 日間 処方 B：チカグレロル 10 日間、アスピリン 10 日間
治験スケジュール	表 335を参照。 スクリーニング期間（来院 2 の 21 日前以降、2 日前まで）、投与期×2 期（来院 2 及び来院 3 各 14 日間）、2 つの投与期の治験薬投与の間のウォッシュアウト期間を 10 日間以上とし、来院 3 の投与完了後 7～10 日に追跡調査を設定した。
評価項目	<u>薬物動態</u> チカグレロル及び AR-C124910XX：定常状態における次の薬物動態パラメータ；最高血漿中濃度 $C_{ss,max}$（主要評価項目）、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$（主要評価項目）、最高血漿中濃度到達時間 $t_{ss,max}$、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL_{ss}/F（チカグレロルのみ）、血漿蛋白結合率 <u>薬力学</u> 20 μmol/L ADP 誘発 IPA 及び 4 μg/mL コラーゲン誘発 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

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 334　試験方法の概略（試験 D5130C00005）

項目	内容
	算出）、出血時間（Lancet 法及び Simplate I ™法による） 安全性 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、脈拍数、有害事象
解析方法	主要評価項目であるチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$を対数変換し、それぞれについて、処方順序、各順序内の被験者、時期、処方（チカグレロルとアスピリンの併用投与又はチカグレロル単独投与）及び処方内のチカグレロルの用量（高用量又は低用量）を因子とする分散分析モデルに基づいて解析を行い、処方間の差の 90%信頼区間を算出し、これらを逆対数変換することにより処方間の比の 90%信頼区間を算出した。チカグレロルの高用量及び低用量それぞれについて、チカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の処方間の比の 90%信頼区間がともに 70～143%の範囲に収まる場合に、チカグレロルの体内動態に対するアスピリンによる影響はないと結論することとした。他の正式な統計学的比較は実施しなかった。
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

表 335　治験スケジュール（試験 D5130C00005）

項目	来院 1	来院 2 及び来院 3														来院 4
（日）		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
同意取得、病歴・手術歴、ウイルス検査、人口統計学的特性	X															
選択・除外基準、呼気中アルコール検査、薬物検査、	X	X														
併用薬	X	X														X
診察	X															X
アラキドン酸検査、サリチル酸定量検査	X	X														
12 誘導心電図、血圧・脈拍数	X	X					X					X	X			X
臨床検査、尿検査	X	X					X						X		X	X
遺伝子検査用採血			X[a]													
無作為割付け			X[b]													
チカグレロル・アスピリン投与			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
出血時間（Lancet 法）	X										X					
出血時間（Simplate I ™法）	X		X			X	X				X	X				
薬物動態評価用採血			X			X	X	X			X	X	X	X	X	
薬力学評価用採血			X				X					X	X			
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a　遺伝子検査用採血の同意が得られた場合
b　来院 2 のみ
試験 D5130C00005 の治験総括報告書、表 1 から引用

2.7.6.2.38.2 試験成績

2.7.6.2.38.2.1 被験者の内訳

16 例の被験者が無作為割付けされ治験薬を投与され、うち 13 例が試験を完了し、3 例が試験を中止した。試験を中止した 3 例はいずれも有害事象のために来院 2 の途中で試験を中止した。3 例中 1 例は来院 2 に処方 A（チカグレロル単独投与）を、他の 2 例は来院 2 に処方 B（チカグレロルとアスピリン併用）を投与された。本試験全体で処方 A を投与された被験者は 14 例、処方 B を投与された被験者は 15 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 16 例全例を安全性解析対象集団とした。処方別の安全性解析対象は、それぞれの処方を投与されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団 16 例のうち、両投与期を完了した 13 例は、治験薬の薬物動態に大きな影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がなかったため、13 例全例を薬物動態の治験実施計画書適合（PP）解析対象集団とした。薬力学の解析には、治験実施計画書違反（来院 3 の入院前日にアスピリンを服用）の 1 例を除外した 12 例の PP 解析対象集団を用いた。

16 例の内訳は、男性 14 例及び女性 2 例であり、平均年齢は 37 歳（範囲：21～54 歳）、平均体重は 73 kg（範囲：53～108 kg）であった。人種別では白人 15 例及び黒人 1 例であった。

2.7.6.2.38.2.2 薬物動態の結果

アスピリン併用及び非併用下で、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回（投与 1～5 日目）及び 200 mg 1 日 2 回（投与 6～10 日目の朝まで）投与時の定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータをそれぞれ表 336（チカグレロル）及び表 337（AR-C124910XX）に示した。チカグレロル 50 mg 及び 200 mg 1 日 2 回投与時の定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ に対するチカグレロルとアスピリンとの薬物相互作用を検討した結果を表 338に示した。

チカグレロル 50 mg 及び 200 mg 1 日 2 回投与時の定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態はいずれも、アスピリン 300 mg 1 日 1 回投与の併用による影響を受けなかった。

表 336 アスピリン併用・非併用下での、定常状態にあるチカグレロルの体内動態パラメータ（試験 D5130C00005：PP 解析対象集団）

処方	例数	幾何平均 (変動係数) [b]				
		$C_{ss,max}$ (ng/mL)	$t_{ss,max}$ (h)	$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	$t_{½}$ (h)
チカグレロル 50 mg bid [a]	13	353 (40.9)	3.00 (2.00～4.00)	2218 (36.3)	22.5 (27.3)	NA
チカグレロル 50 mg bid [a]＋アスピリン 300 mg qd	13	334 (31.5)	3.00 (1.00～6.00)	2193 (38.0)	22.8 (27.3)	NA
チカグレロル 200 mg bid [a]	13	1777 (48.1)	3.00 (1.00～4.00)	12026 (60.3)	16.6 (35.7)	16.2 (21.0)
チカグレロル 200 mg bid [a]＋アスピリン 300 mg qd	13	1697 (46.7)	3.00 (2.00～6.00)	11576 (54.1)	17.3 (35.0)	14.9 (20.2)

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与、NA：該当せず
a チカグレロルは投与 1～5 日目 50 mg 1 日 2 回、投与 6～10 日目（朝まで）200 mg 1 日 2 回投与
b $t_{ss,max}$ は中央値（範囲）
試験 D5130C00005 の治験総括報告書、表 S1 及び表 11.2.1.2 から引用

表 337 アスピリン併用・非併用下での、定常状態にある AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00005：PP 解析対象集団）

処方	例数	幾何平均 (変動係数) [b]			
		$C_{ss,max}$ (ng/mL)	$t_{ss,max}$ (h)	$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)
チカグレロル 50 mg bid [a]	13	92 (39.9)	3.00 (2.00～6.00)	682 (29.4)	NA
チカグレロル 50 mg bid [a]＋アスピリン 300 mg qd	13	97 (25.1)	3.00 (2.00～6.00)	678 (22.5)	NA
チカグレロル 200 mg bid [a]	13	490 (20.2)	3.00 (2.00～4.00)	4038 (20.2)	16.5 (24.4)
チカグレロル 200 mg bid [a]＋アスピリン 300 mg qd	13	495 (28.8)	4.00 (2.00～6.00)	3951 (25.6)	15.1 (30.5)

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与、NA：該当せず
a チカグレロルは投与 1～5 日目 50 mg 1 日 2 回、投与 6～10 日目（朝まで）200 mg 1 日 2 回投与
b $t_{ss,max}$ は中央値（範囲）
試験 D5130C00005 の治験総括報告書、表 S2 及び表 11.2.1.2 から引用

表 338　アスピリン併用・非併用下での、定常状態にあるチカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{ss,\tau}$ 及び $C_{ss,max}$ の統計解析（試験 D5130C00005：PP 解析対象集団）

被験物質 パラメータ	チカグレロルの用量 [a]	平均		平均の比 (%) [b]	90%信頼区間 (下限，上限)
		チカグレロル [a]	チカグレロル [a]＋アスピリン 300 mg qd		
チカグレロル					
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	50 mg bid	2224.4	2207.9	99.3	(86.3, 114.2)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	200 mg bid	12060.2	11654.5	96.6	(84.0, 111.2)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	50 mg bid	351.6	336.2	95.6	(79.5, 115.1)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	200 mg bid	1770.4	1707.0	96.4	(80.1, 116.0)
AR-C124910XX					
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	50 mg bid	678.7	679.1	100.1	(90.1, 111.1)
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	200 mg bid	4019.7	3955.5	98.4	(88.6, 109.3)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	50 mg bid	91.7	96.9	105.6	(91.7, 121.8)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	200 mg bid	486.5	495.5	101.9	(88.4, 117.4)

bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
a　チカグレロルは投与 1～5 日目 50 mg 1 日 2 回、投与 6～10 日目（朝まで）200 mg 1 日 2 回投与
b　平均の比：（チカグレロル＋アスピリン／チカグレロル）の割合(%)
試験 D5130C00005 の治験総括報告書、表 S3 から引用

2.7.6.2.38.2.3　薬力学の結果

光透過血小板凝集能測定

チカグレロル 200 mg 1 日 2 回（12 時間間隔）投与によって、ADP 誘発血小板凝集（最終凝集率を測定）の完全な阻害が定常状態での 1 投与間隔内を通して認められた（ADP 誘発 IPA〔最終凝集率を測定〕の平均値は投与後 12 時間まで 95%以上）。一方、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与では、血小板凝集の阻害は完全ではなかった（ADP 誘発 IPA〔最終凝集率を測定〕の評価時点ごとの平均値の最低値約 70%及び最高値約 90%）。ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を、アスピリン併用時と非併用時で比較したところ、チカグレロル 50 mg を 1 日 2 回投与したとき（投与 5 日目）及び 200 mg を 1 日 2 回投与したとき（投与 10 日目）のいずれもアスピリン併用による影響は認められなかった。チカグレロル単独投与時（50 mg 及び 200 mg）のコラーゲン誘発 IPA の平均値は約 5～20%であった。チカグレロルとアスピリンの併用によって、コラーゲン誘発 IPA の平均値は約 65～75%になり、アスピリンとチカグレロルの併用による影響が示された。

出血時間

Lancet 法による出血時間（中央値、以下同様）は、チカグレロルとアスピリン併用時の投与 9 日目では、ベースラインに比べて 2.1 倍（範囲：1.0～20.0 倍）に延長し（安全性解析対象集団、以下同様）、アスピリン非併用時の投与 9 日目では、ベースラインに比べて 1.4 倍（範囲：0.8～5.1 倍）に延長した。Lancet 法による出血時間が 30 分を超えた被験者が試験期間中の 4 時点で認められ、いずれもチカグレロルとアスピリン併用時であった。Simplate I ™法による出血時間は、アスピリン併用時と非併用時の投与 9 日目では、同程度延長した（ともに 6.7 倍〔範囲：5.5～15.0 倍〕）。チカグレロル 200 mg 投与時の Simplate I ™法による出血時間は、アスピリン併用及び非併用時ともにほとんどすべての時点で 30 分を超えた。

2.7.6.2.38.2.4 安全性の結果

有害事象の概略を表 339に示した。

本試験全体で 9 例に 14 件の有害事象が発現した。チカグレロルの単独投与時に 14 例中 4 例で、チカグレロルとアスピリン併用時に 15 例中 6 例で有害事象が発現した。試験期間中に 10%超の被験者に発現した有害事象は、頭痛（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）及び点状出血であった。点状出血は 2 例に各 1 件、いずれもチカグレロルとアスピリン併用時に発現した。頭痛は 2 例に発現し、このうち 1 例は両投与期に、別の 1 例はチカグレロルとアスピリン併用時に発現した。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象により 3 例が試験を中止した。その内訳は、1 例はチカグレロルとアスピリン併用時の投与 2 日目及び 3 日目（いずれもチカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与時）に発現した鼻出血 2 件による中止、1 例はチカグレロルとアスピリン併用時の投与 9 日目（チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与時）に発現した血腫 NOS（下肢及び上肢）、点状出血及び蕁麻疹 NOS の計 3 件による中止、もう 1 例はチカグレロル単独投与時の投与 5～7 日目の間（チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与時）に発現した歯肉炎 1 件による中止であった。これらの治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれもチカグレロルとの関連性ありと判断された。

臨床検査値、心電図及びバイタルサインに問題となる変化は認められなかった。

表 339 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00005：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	治験薬投与前	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 及び 200 mg 1 日 2 回 [a]	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 50 mg 及び 200 mg 1 日 2 回 [a]＋ｱｽﾋﾟﾘﾝ 300 mg 1 日 1 回	全体
	16 例	14 例	15 例	16 例
有害事象発現例数	**例数 (%) [b]**	**例数 (%) [b]**	**例数 (%) [b]**	**例数 (%) [b]**
全有害事象	0	4 (29)	6 (40)	9 (56)
重篤な有害事象（死亡以外）	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	1 (7)	2 (13)	3 (19)
その他の重要な有害事象	0	0	0	0
有害事象発現件数	**件数**	**件数**	**件数**	**件数**
全有害事象	0	4	10	14
重篤な有害事象（死亡以外）	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	1	5	6
その他の重要な有害事象	0	0	0	0

両投与期に有害事象を発現した被験者が 1 例あった。また、治験薬投与中止に至った有害事象を 2 件発現した被験者が 1 例及び 3 件発現した被験者が 1 例あった。

a チカグレロルは投与 1～5 日目 50 mg 1 日 2 回、投与 6～10 日目（朝まで）200 mg 1 日 2 回投与

b 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。

試験 D5130C00005 の治験総括報告書、表 S4 から引用

2.7.6.2.38.3 結論

健康被験者を対象に、アスピリン併用（300 mg 1 日 1 回）及び非併用下でチカグレロル 50 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2 回投与し、定常状態にあるチカグレロルの体内動態に対するアスピリンの影響を検討するとともに、アスピリン併用下での 2 用量のチカグレロルの安全性及び忍容性を評価した。また、アスピリン併用及び非併用下でのチカグレロルの薬力学を評価した。

チカグレロル 50 mg を 1 日 2 回及び 200 mg を 1 日 2 回投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態は、アスピリン 300 mg 1 日 1 回投与の併用によって変化しなかった。

アスピリン 300 mg 1 日 1 回投与の併用によって、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回投与による ADP 誘発血小板凝集阻害作用は影響を受けなかった。

チカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与時には、ADP 誘発血小板凝集（最終凝集率を測定）の完全な阻害が 1 投与間隔内を通して認められたが、チカグレロル 50 mg 1 日 2 回投与時の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は 60～90%であった。

ベースラインでは Simplate I ™法による出血時間は、Lancet 法による出血時間よりも長かった。両測定法による出血時間は、チカグレロル単独投与時及びアスピリン併用時のいずれでも延長した。Lancet 法による出血時間は、チカグレロル単独投与時に比べてチカグレロルとアスピリン併用時で延長した。Simplate I ™法による出血時間は、チカグレロル単独投与でもほとんどの時点で延長して 30 分を超え、アスピリン併用時の出血時間の更なる延長を検出できるほど測定感度は高くなかった。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象並びに臨床検査値、心電図及びバイタルサインの問題となる変化は認められなかった。有害事象のために 3 例が試験を中止し、これらの有害事象は、いずれもチカグレロルとの関連性ありと判断された。

2.7.6.2.39 薬物相互作用試験（未分画ヘパリン）（試験 D5130C00006）

2.7.6.2.39.1 試験方法

試験方法の概略を表 340に示した。

表 340 試験方法の概略（試験 D5130C00006）

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、未分画ヘパリン（100 IU/kg）の併用及び非併用下で AZD6140 180 mg（90 mg×2）を単回投与したときの影響を比較する非盲検無作為化 3 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： 未分画ヘパリンを併用したときのチカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： ・ 未分画ヘパリンがチカグレロルの体内動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示す。 ・ 未分画ヘパリンがチカグレロルの薬力学に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示す。 ・ チカグレロルが未分画ヘパリンの抗凝固作用に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示す。
治験デザイン	非盲検、単施設、無作為化、単回投与、3 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ホルモン避妊法を使用しており試験期間中も避妊法を継続使用し、スクリーニング時から試験完了までの間、二重バリア避妊法の追加使用に同意すること）；体重 50 kg 以上；BMI 18～30 kg/m^2；身体所見、臨床検査値及びバイタルサインに問題のない者；スクリーニング時のプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常な者
主要な除外基準	ヘパリン（ヘパリンの有効成分又は類縁体を含む）又はベンジルアルコールに対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；ブタ製品に対して過敏症又は有害反応を発現したことがある者；亜硫酸塩に対して過敏症又は有害反応を発現したことがある者；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；試験期間中に月経又は膣出血を発現した者；血友病、von Willebrand 病、ループスアンチコアグラント又は他の出血傾向を変化させる若しくは増加させる病気／症候群の既往がある者；投与期第 1 期の前 6 カ月以内に喫煙又はニコチン含有製品使用歴のある者；光透過血小板凝集能測定法による 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）が 60%未満の者；各投与期の投与前日のアラキドン酸誘発血小板凝集率が 40%以下の者
目標症例数	無作為割付け例数として約 30 例、試験完了例数として 24 例以上

表 340　試験方法の概略（試験 D5130C00006）

項目	内容
症例数の設定根拠	症例数 24 例は安全性及び忍容性の探索に関する十分な情報を得るための科学的判断に基づいて選択した。この症例数は安全性及び忍容性の評価に必要な症例数として設定したものではあるが、C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間が予め規定した同等と判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる確率が 90%以上になるのに十分な症例数であった。試験 D5130C05266 において、健康被験者 8 例にチカグレロル 300 mg を単回経口投与した結果、C_{max} 及び AUC の被験者間変動係数はそれぞれ 37.4%及び 42%と推定された。本試験で 180 mg を投与したときのばらつきが試験 D5130C05266 と同様で、被験者内での相関係数を 0.65（すなわち、C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数をそれぞれ 22.1%及び 24.9%）と仮定すると、比較検討の対象とするチカグレロルの C_{max} 又は AUC の比（チカグレロル＋未分画ヘパリン／チカグレロル）の 90%信頼区間が、予め規定した同等と判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる確率が 90%以上になる症例数は 24 例であった。これらの計算は、比の真値を 1.0 と仮定し、両側有意水準を 0.05 とした検定に基づいて実施した。予め計画した多重比較のための調整は実施しなかった。
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]） ヘパリンナトリウム 250000 ratiopharm（Ratiopharm 製）
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目の治験薬投与前に、6 つの投与順序（以下に示す処方 A、B 及び C を、ABC、BCA、CAB、CBA、ACB 又は BAC の順序で投与する）のいずれかに割り付けた。各投与期の間にはウォッシュアウト期間（5 日間以上）を設けた。 処方 A：チカグレロル 180 mg を単回経口投与 処方 B：未分画ヘパリン 100 IU/kg を単回静脈内注射 処方 C：チカグレロル 180 mg を単回経口投与し、チカグレロル投与後 2 時間に未分画ヘパリン 100 IU/kg を単回静脈内注射 治験薬はいずれも各投与期の投与 1 日目に、一晩絶食後（10 時間以上）に投与し、チカグレロル投与後 4 時間（又は未分画ヘパリン投与後 2 時間）まで絶食とした。処方 B の未分画ヘパリン静脈内注射は、処方 C の未分画ヘパリン静脈内注射と同時刻に実施した。被験者の体重を処方 B 及び処方 C を投与する各投与期の投与前日に測定し、その体重を用いて当該投与期の投与 1 日目に投与する未分画ヘパリンの用量を算出した。
投与期間	処方 A：チカグレロル単回投与 処方 B：未分画ヘパリン単回投与 処方 C：チカグレロル単回投与、未分画ヘパリン単回投与

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 340　試験方法の概略（試験 D5130C00006）

<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×3 期（各 5 日間）、各投与期の間のウォッシュアウト期間を 5 日間以上とし、投与期第 3 期終了（投与 4 日目）後 4～7 日に追跡調査を設定した。
<table>
<tr><th rowspan="2">項目
（日）</th><th rowspan="2">来院 1
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th colspan="5">投与期：第 1～3 期
来院 2、来院 3 及び来院 4</th><th rowspan="2">来院 5
追跡
調査</th></tr>
<tr><th>-1</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td>同意取得、遺伝子検査用同意取得（オプション）、人口統計学的特性、病歴・手術歴、ウイルス検査（抗 HIV、HBsAg、抗 HCV）</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></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>通常の診察</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</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>尿中アルコール検査、薬物検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>アラキドン酸誘発血小板凝集率</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長・体重</td><td>X</td><td>X[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ（血圧、脈拍数、口腔温）</td><td>X</td><td>X</td><td>X[b]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>妊娠検査（女性のみ）</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け[c]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>遺伝子検査用採血[d]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与</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>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>ADP 誘発血小板凝集率</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>aPTT、ACT</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象[e]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HBsAg：B 型肝炎ウイルス表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、ACT：活性化凝固時間
a　体重は処方 B 及び処方 C を投与する各投与期の投与前日のみ測定
b　治験薬投与前 30 分以内に測定
c　無作為割付けは投与期第 1 期の投与 1 日目のみ実施
d　遺伝子検査の同意を別途取得した。遺伝子検査用検体を投与 1 日目に何らかの理由で採取できなかった場合は、無作為割付けから追跡調査までのいずれかの時点で採取することとした。
e　有害事象の質問を投与直後に開始</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>安全性</u>
有害事象、出血に関連する有害事象（主要評価項目）、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、臨床検査値、身体所見
<u>薬物動態</u>
チカグレロル及び AR-C124910XX：最高血漿中濃度 C_{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、消失半減期 $t_{½}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、ラグ時間 t_{lag}、経口ク</td></tr>
</table>

表 340　試験方法の概略（試験 D5130C00006）

項目	内容
	リアランス CL/F（チカグレロルのみ）、AR-C124910XX のチカグレロルに対する C_{max} 比及び AUC 比 薬力学 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）及び IPA の以下のパラメータ；最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$、最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、チカグレロル投与後 2 時間*から 12 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{2-12}$、チカグレロル投与後 2 時間*から 72 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{2-72}$ 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び活性化凝固時間（ACT）のチカグレロル投与後 2 時間*から 24 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{2-24}$ *：チカグレロル投与後 2 時間は未分画ヘパリン投与時でもある。 薬物動態／薬力学的作用の関係 チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度と ADP 誘発 IPA との関係（シグモイド E_{max} モデルによる）
解析方法	薬物動態 チカグレロル及び AR-C124910XX それぞれの AUC 及び C_{max} を対数変換し、それぞれについて処方、順序及び時期を固定効果、各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。得られた推定値を逆対数変換して、比較検討の対象であるチカグレロル又は AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} の比（チカグレロル＋未分画ヘパリン／チカグレロル）の点推定値及び 90%信頼区間を示した。AUC 及び C_{max} の比の信頼区間が予め規定した影響なしと判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる場合に、チカグレロルと未分画ヘパリンの併用投与は、チカグレロル又は活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量を変化させないと結論することとした。 薬力学 AUEC 及び IPA_{max}（いずれも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）それぞれについて、処方、順序及び時期を固定効果、各順序内の被験者を変量効果とした ANOVA モデルに基づいて解析を行った。処方間の差（〔チカグレロル＋未分画ヘパリン〕－チカグレロル）の点推定値及び 95%信頼区間を示した。aPTT 及び ACT の AUEC それぞれについても同様な ANOVA モデルに基づいて解析し、処方間の差（〔チカグレロル＋未分画ヘパリン〕－未分画ヘパリン）の点推定値及び 95%信頼区間を示した。aPTT を解析する際は、aPTT 値の 130 秒超及び 240 秒超は、それぞれ 130 秒及び 240 秒とした。多重比較のための調整は実施しなかった。
治験実施施設	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.39.2 試験成績

2.7.6.2.39.2.1 被験者の内訳

30 例の被験者が組み入れられ、うち 28 例が試験を完了し、2 例が投与期の間に試験を中止した。その内訳は、1 例が被験者の意思による中止、別の 1 例は除外基準（投与期第 2 期の投与前日のアラキドン酸誘発血小板凝集率が 40%以下）の抵触による中止であった。各処方を投与された被験者数は、処方 A（チカグレロルの単独投与）は 29 例、処方 B（未分画ヘパリン〔以下、ヘパリン〕の単独投与）は 28 例及び処方 C（チカグレロルとヘパリンの併用投与）は 29 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 30 例全例を安全性解析対象集団とした。処方別の安全性解析対象は、それぞれの処方を投与されたすべての被験者とした。薬物動態解析対象集団には、処方 A 及び処方 C の投与期を完了し、評価可能な十分なデータを有し、チカグレロル又はヘパリンの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない 27 例が含まれた。血小板凝集阻害作用（チカグレロルの薬力学）の解析対象集団には、処方 A 及び処方 C の投与期を完了し、評価可能な測定値が収集され、チカグレロルの薬力学に重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱のない 22 例が含まれた。aPTT 及び ACT（ヘパリンの薬力学）の解析対象集団には、処方 B 及び処方 C の投与期を完了し、評価可能なそれぞれの測定値が収集され、ヘパリンの薬力学に重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱のない、それぞれ 26 例及び 28 例が含まれた。薬物動態／薬力学解析対象集団には、処方 A 又は処方 C の投与期を完了し、検討時点の評価可能な薬物動態及び薬力学データを有し、チカグレロルの体内動態又は薬力学に重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱のない 22 例が含まれた。治験実施計画書からの逸脱が認められたが、試験の目的を評価するために十分な数の被験者が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。

30 例の内訳は、男性 27 例及び女性 3 例であり、平均年齢は 36.7 歳（範囲：19～45 歳）、平均体重は 80.6 kg（範囲：60.6～103.9 kg）、平均 BMI は 25.3 kg/m^2（範囲：20.4～29.7 kg/m^2）であった。人種は全例が白人であった。

2.7.6.2.39.2.2 薬物動態の結果

健康被験者を対象に、チカグレロル 180 mg を単回経口投与したとき及びチカグレロル 180 mg の単回経口投与とヘパリン 100 IU/kg の単回静脈内投与を併用したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC に対するチカグレロルとヘパリンとの薬物相互作用を検討した結果を表 341に示した。

チカグレロル及び AR-C124910XX それぞれの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC の幾何平均の比（チカグレロル＋ヘパリン／チカグレロル）の 90%信頼区間は、いずれも予め規定した影響なしと判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まった。したがって、チカグレロルとヘパリンの併用投与は、チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量を変化させなかった。

表 341　未分画ヘパリン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00006：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	チカグレロル 180 mg 単回経口投与		チカグレロル 180 mg 単回経口投与 ＋未分画ヘパリン 100 IU/kg 単回静脈内投与		幾何平均の比 [a]	
	例数	幾何平均	例数	幾何平均	点推定値	90%信頼区間 (下限，上限)
チカグレロル						
C_{max} (ng/mL)	27	1209.67	27	1272.18	1.052	(0.969, 1.141)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	27	7940.53	27	7841.11	0.987	(0.929, 1.050)
AUC (ng·h/mL)	27	8048.91	27	7946.89	0.987	(0.929, 1.050)
AR-C124910XX						
C_{max} (ng/mL)	27	305.71	27	325.36	1.064	(1.002, 1.130)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	27	2942.60	27	2952.62	1.003	(0.959, 1.050)
AUC (ng·h/mL)	27	3014.13	27	3027.64	1.004	(0.960, 1.051)

a　幾何平均の比（チカグレロル＋未分画ヘパリン／チカグレロル）
試験 D5130C00006 の治験総括報告書、表 20 及び表 21 から引用

2.7.6.2.39.2.3　薬力学の結果

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）を指標として、チカグレロルとヘパリンの併用投与が血小板凝集に及ぼす影響をチカグレロル単独投与時と比較検討した結果、ヘパリン併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。チカグレロルとヘパリン併用時の 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 IPA_{max}、$AUEC_{2-12}$ 及び $AUEC_{2-72}$ をチカグレロル単独投与時と比較した結果、統計学的に有意な差が認められたのは、最終凝集率を測定した場合の IPA_{max} 及び $AUEC_{2-12}$ の平均のわずかな低下（それぞれ 4.0%及び 7.3%低下）並びに最大凝集率を測定した場合の IPA_{max} の平均のわずかな低下（4.0%低下）のみであった。これらの低下は統計学的に有意ではあったものの、その差の程度は小さく、臨床的に重要な差ではないと考えられた。ACT 及び aPTT を指標として、ヘパリンの薬力学に対するチカグレロル併用の影響を検討した結果、ACT の $AUEC_{2-24}$ の平均にはチカグレロル併用時とヘパリン単独投与時で統計学的に有意な差は認められなかったが、チカグレロル併用時の aPTT の $AUEC_{2-24}$ の平均はヘパリン単独投与時と比較してわずかに増加（3.8%増加）した。全般的に、チカグレロルとヘパリン併用時とヘパリン単独投与時とを ACT 及び aPTT を指標として比較したとき、ヘパリンの薬力学に対してチカグレロル併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。

2.7.6.2.39.2.4　薬物動態／薬力学的作用の関係

ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）と、チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度の関係を表すシグモイド E_{max} モデルに基づくパラメータ（50%有効濃度〔EC_{50}〕、最大効果〔E_{max}〕及び形状パラメータ〔γ〕）は、チカグレロルの単独投与時とヘパリン併用時で若干異なった。概してヘパリン併用時ではチカグレロル単独投与時に比べて EC_{50} が 31%上昇し、E_{max} が 8%低下した。しかしながら、これらの差の程度は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.6.2.39.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 342に示した。

本試験で出血に関連する有害事象は発現しなかった。各処方での有害事象の発現率は、チカグレロル単独投与時（17%）と、チカグレロルとヘパリン併用時（17%）で同様であり、ヘパリン単独投与時（11%）では低かった。本試験で発現した大半の有害事象は重症度が軽度で、すべての有害事象は試験終了までに回復した。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、及び有害事象による中止例の報告はなかった。その他の重要な有害事象として呼吸困難（事象名：MedDRA/J ver.11.1）が 1 例に 2 件、それぞれチカグレロル単独投与時（投与期第 1 期）及びチカグレロルとヘパリン併用時（投与期第 2 期）のチカグレロル投与後でヘパリン投与前に発現した。呼吸困難の重症度は 2 件とも軽度で、重篤ではないと判断され、また、いずれも治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。これらはいずれも発現後 1 時間未満で回復した。

ヘモグロビン及びヘマトクリット値のわずかな低下が認められたが、治験実施計画書で規定された採血との関連性が高いと考えられ、処方間で顕著な差はなかった。血清尿酸値の平均値がチカグレロル投与時に高くなった。ビリルビンの散発的な上昇が各処方で認められたが、これはスクリーニング時の高値に関連するものであった。12 誘導心電図、バイタルサイン、尿検査値及び身体所見に問題となる変化は認められなかった。

チカグレロルとヘパリンの単回併用投与の忍容性は、全般的に良好であった。

表 342　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00006：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 180 mg 単回経口投与			未分画ヘパリン 100 IU/kg 単回静脈内投与			チカグレロル 180 mg 単回経口投与 ＋未分画ヘパリン 100 IU/kg 単回静脈内投与		
	29 例			28 例			29 例		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
全有害事象	5	(17)	6	3	(11)	3	5	(17)	6
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	2	(7)	2	2	(7)	2	3	(10)	3
中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
その他の重要な有害事象 [b]	1	(3)	1	0		0	1	(3)	1
死亡	0		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 D5130C00006 の治験総括報告書、表 32 から引用

2.7.6.2.39.3 結論

健康被験者を対象に、チカグレロル 180 mg の単独単回経口投与、未分画ヘパリン（以下、ヘパリン）100 IU/kg の単独単回静脈内投与及びこれらの併用投与を行い、ヘパリンを併用したときのチカグレロルの安全性及び忍容性を検討した。更に、ヘパリンがチカグレロルの体内動態及び薬力学に及ぼす影響を検討するとともに、チカグレロルがヘパリンの抗凝固作用に及ぼす影響を検討した。

健康被験者にチカグレロルとヘパリンを単回併用投与したときの忍容性は、全般的に良好であった。

チカグレロルとヘパリンを併用投与したとき、チカグレロル単回経口投与時のチカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータに対して、ヘパリンは影響を及ぼさなかった。

チカグレロルとヘパリン併用時とチカグレロル単独投与時とを 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）を指標として比較したとき、血小板凝集に対してヘパリン併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。

チカグレロルとヘパリン併用時とヘパリン単独投与時とを aPTT 及び ACT を指標として比較したとき、ヘパリンの薬力学に対してチカグレロル併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。

2.7.6.2.40 薬物相互作用試験（エノキサパリン）（試験 D5130C00007）

2.7.6.2.40.1 試験方法

試験方法の概略を表 343に示した。

表 343 試験方法の概略（試験 D5130C00007）

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、エノキサパリン（1 mg/kg）の併用及び非併用下で AZD6140 180 mg（90 mg×2）を単回投与したときの影響を比較する非盲検無作為化 3 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> エノキサパリンを併用したときのチカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。 <u>副次的目的：</u> 1. エノキサパリンがチカグレロルの体内動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示す。 2. エノキサパリンがチカグレロルの薬力学に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示す。 3. チカグレロルがエノキサパリンの抗凝固作用に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示す。
治験デザイン	非盲検、単施設、無作為化、単回投与、3 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ホルモン避妊法を使用しており試験期間中も避妊法を継続使用し、スクリーニング時から試験完了までの間二重バリア避妊法の追加使用に同意すること）；体重 50 kg 以上；BMI 18～30 kg/m^2；身体所見、臨床検査値及びバイタルサインに問題のない者；スクリーニング時のプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常な者
主要な除外基準	ヘパリン若しくはエノキサパリン（これらの有効成分若しくは類縁体を含む）又はベンジルアルコールに対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；ブタ製品に対して過敏症又は有害反応を発現したことがある者；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；試験期間中に月経又は膣出血を発現した者；血友病、von Willebrand 病、ループスアンチコアグラント又は他の出血傾向を変化させる若しくは増加させる病気／症候群の既往がある者；投与期第 1 期の前 6 カ月以内に喫煙又はニコチン含有製品使用歴のある者；光透過血小板凝集能測定法による 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）が 60%未満の者；各投与期の投与前日のアラキドン酸誘発血小板凝集率が 40%以下の者
目標症例数	組入れ例数として約 30 例、試験完了例数として 24 例以上

表 343　試験方法の概略（試験 D5130C00007）

項目	内容
症例数の設定根拠	症例数 24 例は安全性及び忍容性の探索に関する十分な情報を得るための科学的判断に基づいて選択した。この症例数は安全性及び忍容性の評価に必要な症例数として設定したものではあるが、C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間が予め規定した同等と判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる確率が 90%以上になるのに十分な症例数であった。試験 D5130C05266 において、健康被験者 8 例にチカグレロル 300 mg を単回経口投与した結果、C_{max} 及び AUC の被験者間変動係数はそれぞれ 37.4%及び 42%と推定された。本試験で 180 mg を投与したときのばらつきが試験 D5130C05266 と同様で、被験者内での相関係数を 0.65（すなわち、C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数をそれぞれ 22.1%及び 24.9%）と仮定すると、比較検討の対象とするチカグレロルの C_{max} 又は AUC の比（チカグレロル＋エノキサパリン／チカグレロル）の 90%信頼区間が、予め規定した同等と判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる確率が 90%以上になる症例数は 24 例であった。多重比較のための調整は実施しなかった。
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]） エノキサパリンナトリウム注射液（100 mg/1 mL）：10 mL バイアル （Clexane® Multidose、Sanofi Aventis 製）
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目の治験薬投与前に、6 つの投与順序（以下に示す処方 A、B 及び C を、ABC、BCA、CAB、CBA、ACB 又は BAC の順序で投与する）のいずれかに割り付けた。各投与期の間にはウォッシュアウト期間（5 日間以上）を設けた。 処方 A：チカグレロル 180 mg を単回経口投与 処方 B：エノキサパリン 1 mg/kg を単回皮下注射 処方 C：チカグレロル 180 mg を単回経口投与し、チカグレロル投与後 2 時間にエノキサパリン 1 mg/kg を単回皮下注射 治験薬はいずれも各投与期の投与 1 日目に、一晩絶食後（10 時間以上）に投与し、チカグレロル投与後 4 時間（又はエノキサパリン投与後 2 時間）まで絶食とした。処方 B のエノキサパリン皮下注射は、処方 C のエノキサパリン皮下注射と同時刻に実施した。
投与期間	処方 A：チカグレロル単回投与 処方 B：エノキサパリン単回投与 処方 C：チカグレロル単回投与、エノキサパリン単回投与

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 343　試験方法の概略（試験 D5130C00007）

<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×3 期（各 5 日間）、各投与期の間のウォッシュアウト期間を 5 日間以上とし、投与期第 3 期終了（投与 4 日目）後 4～7 日に追跡調査を設定した。
<table>
<tr><th rowspan="2">項目
（日）</th><th rowspan="2">来院 1
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th colspan="5">投与期：第 1～3 期
来院 2、来院 3 及び来院 4</th><th rowspan="2">来院 5
追跡調査</th></tr>
<tr><th>-1</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td>同意取得、遺伝子検査用同意取得（オプション）、人口統計学的特性、病歴・手術歴、ウイルス検査（抗 HIV、HBsAg、抗 HCV）</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></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>通常の診察</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</td><td></td><td></td><td></td><td>X</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</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>アラキドン酸誘発血小板凝集率</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長・体重</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ（血圧、心拍数、口腔温）</td><td>X</td><td>X</td><td>X[a]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>妊娠検査（女性のみ）</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け[b]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>遺伝子検査用採血[c]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与</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>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>ADP 誘発血小板凝集率</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>抗第Xa 因子活性</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象[d]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HBsAg：B 型肝炎ウイルス表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス
a　治験薬投与前 30 分以内に測定
b　無作為割付けは投与期第 1 期の投与 1 日目のみ実施
c　遺伝子検査の同意を別途取得した。遺伝子検査用検体を投与期第 1 期の投与 1 日目に何らかの理由で採取できなかった場合は、無作為割付けから追跡調査までのいずれかの時点で採取することとした。
d　有害事象の質問を投与直後に開始</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>安全性</u>
出血に関連する有害事象（主要評価項目）、有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、臨床検査値、身体所見
<u>薬物動態</u>
チカグレロル及び AR-C124910XX：最高血漿中濃度 C_{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 $AUC_{0\text{-}t}$、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、消失半減期 $t_{½}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、ラグ時間 t_{lag}、経口クリアランス CL/F（チカグレロルのみ）、AR-C124910XX のチカグレロルに</td></tr>
</table>

表 343　試験方法の概略（試験 D5130C00007）

項目	内容
	対する C_{max} 比及び AUC 比 薬力学 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）及び IPA の以下のパラメータ；最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$、最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、チカグレロル投与後 2 時間*から 12 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{2-12}$、チカグレロル投与後 2 時間*から 72 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{2-72}$ 抗第Ｘa 因子活性のチカグレロル投与後 2 時間*から 24 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{2-24}$ *：チカグレロル投与後 2 時間はエノキサパリン投与時でもある。 薬物動態／薬力学的作用の関係 チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度と ADP 誘発 IPA との関係（シグモイド E_{max} モデルによる）
解析方法	薬物動態 チカグレロル及び AR-C124910XX それぞれの AUC 及び C_{max} を対数変換し、それぞれについて処方、順序及び時期を固定効果、各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。得られた推定値を逆対数変換して、比較検討の対象であるチカグレロル又は AR-C124910XX の AUC 及び C_{max} の比（チカグレロル＋エノキサパリン／チカグレロル）の点推定値及び 90%信頼区間を示した。AUC 及び C_{max} の比の信頼区間が予め規定した影響なしと判断する 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる場合に、チカグレロルとエノキサパリンの併用投与は、チカグレロル又は活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量を変化させないと結論することとした。 薬力学 AUEC 及び IPA_{max}（いずれも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）それぞれについて、処方、順序及び時期を固定効果、各順序内の被験者を変量効果とした ANOVA モデルに基づいて解析を行った。処方間の差（〔チカグレロル＋エノキサパリン〕－チカグレロル）の点推定値及び 95%信頼区間を示した。対数変換した抗第Ｘa 因子活性の AUEC についても同様な ANOVA モデルに基づいて解析を行った。得られた推定値を逆対数変換して、処方間の比（チカグレロル＋エノキサパリン／チカグレロル）の点推定値及び 95%信頼区間を示した。
治験実施施設	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.40.2 試験成績

2.7.6.2.40.2.1 被験者の内訳

30 例の被験者が組み入れられて治験薬を投与され、30 例全例が試験を完了した。したがって、処方 A（チカグレロル単独投与）、処方 B（エノキサパリン単独投与）及び処方 C（チカグレロルとエノキサパリン併用）を投与された被験者は各 30 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 30 例全例を安全性解析対象集団とし、処方別の安全性解析も各 30 例を対象とした。本試験では 30 例全例がすべての投与期を完了したが、このうち 4 例は除外基準に抵触していたことが後日発覚した。その内訳は「20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）が 60%未満」に抵触した被験者が 3 例、「過去にチカグレロルの臨床試験に参加」に抵触した被験者が 1 例であった。このため、これら 4 例は薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団及び薬物動態／薬力学解析対象集団に含めなかった。したがって、薬物動態解析対象集団、チカグレロルの薬力学の解析対象集団、エノキサパリンの薬力学の解析対象集団、及び薬物動態／薬力学解析対象集団には、いずれも 26 例が含まれた。

30 例の内訳は、男性 29 例及び女性 1 例であり、平均年齢は 34.6 歳（範囲：22～45 歳）、平均体重は 79.8 kg（範囲：56.0～102.4 kg）、平均 BMI は 24.8 kg/m^2（範囲：18.7～29.7 kg/m^2）であった。人種別では白人 28 例、黒人 1 例及びアジア人 1 例であった。

2.7.6.2.40.2.2 薬物動態の結果

健康被験者を対象に、チカグレロル 180 mg を単回経口投与したとき及びチカグレロル 180 mg の単回経口投与とエノキサパリン 1 mg/kg の単回皮下注射を併用したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC に対するチカグレロルとエノキサパリンとの薬物相互作用を検討した結果を表 344に示した。

チカグレロル及び AR-C124910XX それぞれの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC の幾何平均の比（チカグレロル＋エノキサパリン／チカグレロル）の 90%信頼区間はいずれも、薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.80～1.25 の範囲に完全に収まった。したがって、チカグレロルとエノキサパリンの併用投与は、チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を変化させなかった。

表 344　エノキサパリン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC の統計解析（試験 D5130C00007：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	チカグレロル 180 mg 単回経口投与		チカグレロル 180 mg 単回経口投与 ＋エノキサパリン 1 mg/kg 単回皮下投与		幾何平均の比 [a]	
					点推定値	90%信頼区間 (下限，上限)
	例数	幾何平均	例数	幾何平均		
チカグレロル						
C_{max} (ng/mL)	26	1117.18	26	1144.28	1.024	(0.942, 1.114)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	26	6884.84	26	6918.27	1.005	(0.950, 1.063)
AUC (ng·h/mL)	26	6994.98	26	7011.18	1.002	(0.949, 1.059)
AR-C124910XX						
C_{max} (ng/mL)	26	291.57	26	300.36	1.030	(0.944, 1.124)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	26	2686.97	26	2651.72	0.987	(0.951, 1.024)
AUC (ng·h/mL)	26	2745.95	26	2710.68	0.987	(0.952, 1.023)

a　幾何平均の比（チカグレロル＋エノキサパリン／チカグレロル）
試験 D5130C00007 の治験総括報告書、表 20 及び表 21 から引用

2.7.6.2.40.2.3　薬力学の結果

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）を指標として、チカグレロルとエノキサパリンの併用投与が血小板凝集に及ぼす影響をチカグレロル単独投与時と比較検討した結果、エノキサパリン併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。チカグレロルとエノキサパリン併用時の 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 IPA_{max}、$AUEC_{2-12}$ 及び $AUEC_{2-72}$ をチカグレロル単独投与時と比較した結果、統計学的に有意な差が認められたのは、最終凝集率を測定した場合の $AUEC_{2-12}$ の平均のわずかな低下（3.0%低下）のみであった。この低下は統計学的に有意ではあったものの、その差の程度は小さく、臨床的に重要な差ではないと考えられた。全般的に、チカグレロルとエノキサパリン併用時とエノキサパリン単独投与時とを抗第 Xa 因子活性を指標として比較したとき、エノキサパリンの抗凝固効果に対してチカグレロル併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。

2.7.6.2.40.2.4　薬物動態／薬力学的作用の関係

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）と、チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度の関係を表すシグモイド E_{max} モデルに基づくパラメータ（50%有効濃度〔EC_{50}〕、最大効果〔E_{max}〕及び形状パラメータ〔γ〕）は、チカグレロル単独投与時とエノキサパリン併用時で同様であった。全般的に、シグモイド E_{max} モデルによる薬物動態／薬力学作用の関係の評価において、濃度－作用プロファイル及びパラメータの推定値は、エノキサパリン併用時と非併用時で類似していた。

2.7.6.2.40.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 345に示した。

本試験で臨床的に問題となる出血に関連する有害事象は発現しなかった。1 例で注射部位血腫（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）がチカグレロルとエノキサパリン併用時に発現し、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。注射部位血腫はエノキサパリン投与における既知の有害事象であり、投与手技と関連する可能性があった。この注射部位血腫の 1 例での発現は、併用投与による特別な安全性の懸念を示すものではなかった。

各処方での有害事象の発現率は、チカグレロル単独投与時（20%）と、チカグレロルとエノキサパリン併用時（23%）で同様であり、エノキサパリン単独投与時（10%）では低かった。本試験で発現した大半の有害事象は重症度が軽度で、すべての有害事象が試験終了までに回復した。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、及び有害事象による中止例の報告はなかった。その他の重要な有害事象として呼吸困難が 1 例に 2 件、いずれもチカグレロル単独投与時に発現した。その重症度は、1 件目は軽度、2 件目は中等度と判断された。2 件とも治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。また、2 件とも重篤ではないと判断され、試験終了までに回復した。

ヘモグロビン及びヘマトクリット値のわずかな低下が認められたが、治験実施計画書で規定された採血との関連性が高いと考えられ、処方間で顕著な差はなかった。血清尿酸値の平均値がチカグレロル投与時に高くなった。ビリルビンの散発的な上昇が各処方で認められ、これはスクリーニング時の高値に関連するものであった。12 誘導心電図、バイタルサイン、尿検査値及び身体所見に問題となる変化は認められなかった。

チカグレロルとエノキサパリンの単回併用投与の忍容性は、全般的に良好であった。

表 345　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00007：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 180 mg 単回経口投与			エノキサパリン 1 mg/kg 単回皮下投与			チカグレロル 180 mg 単回経口投与 ＋エノキサパリン 1 mg/kg 単回皮下投与		
	30 例			30 例			30 例		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
全有害事象	6	(20)	14	3	(10)	5	7	(23)	11
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	2	(7)	9	1	(3)	2	3	(10)	5
中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
その他の重要な有害事象 [b]	1	(3)	2	0		0	0		0
死亡	0		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 D5130C00007 の治験総括報告書、表 32 から引用

2.7.6.2.40.3 結論

健康被験者を対象に、チカグレロル 180 mg の単独単回経口投与、エノキサパリン 1 mg/kg の単独単回皮下注射及びこれらの併用投与を行い、エノキサパリン併用下でのチカグレロルの安全性及び忍容性を検討した。併せて、チカグレロルの体内動態及び薬力学（血小板凝集阻害作用）に対するエノキサパリンの影響を検討するとともに、チカグレロルがエノキサパリンの抗凝固作用に及ぼす影響を検討した。

健康被験者にチカグレロルとエノキサパリンを単回併用投与したときの忍容性は、全般的に良好で、臨床的に問題となる出血に関連する事象は発現しなかった。

チカグレロルとエノキサパリンを併用投与したとき、チカグレロル単回経口投与時のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態に対してエノキサパリンは影響を及ぼさなかった。

チカグレロルとエノキサパリン併用時とチカグレロル単独投与時とを比較したとき、ADP 誘発 IPA に対してエノキサパリン併用による臨床的に重要な影響は認められなかった。

チカグレロルとエノキサパリン併用時とエノキサパリン単独投与時とを比較したとき、抗第 Xa 因子活性に対してチカグレロル併用による影響は認められなかった。

2.7.6.2.41 薬物相互作用試験（経口避妊薬）（試験 D5130C00042）

2.7.6.2.41.1 試験方法

試験方法の概略を表 346に示した。

表 346 試験方法の概略（試験 D5130C00042）

項目	内容
治験の標題	健康女性被験者を対象に、AZD6140 と Nordette™（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル配合剤）を併用反復経口投与したときの影響を検討する無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルと Nordette™（エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル〔EE/LN〕）の併用が、エチニルエストラジオールの体内動態に及ぼす影響を検討する。 <u>副次的目的：</u> ・ チカグレロルと EE/LN を併用経口投与したときの、レボノルゲストレルの体内動態並びにプロゲステロン、17-βエストラジオール、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の血漿中濃度を明らかにする。 ・ チカグレロルと EE/LN を併用経口投与したときの、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を明らかにする。 ・ EE/LN 併用下でのチカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の女性で、健康で妊娠しておらず、試験期間中に妊娠を計画しておらず、授乳中でなく、かつ、閉経前の者；体重 50 kg 以上；BMI 18～30 kg/m^2；EE/LN を服用中で、無作為割付け前 2 カ月間以上の忍容性が良好な、破錠出血の既往がない者；妊娠可能な女性の場合、医学的に認められた非ホルモン性バリア避妊法を更に 1 つ以上使用することに同意する者；妊娠したことがある場合、投与 1 日目の無作為割付け時に分娩後 6 カ月を超えている者
主要な除外基準	EE/LN、他の経口避妊薬、チカグレロル又はチカグレロル錠に含まれる賦形剤に対して、不耐性又は過敏症を発現したことがある者；乳癌の既往がある者；喫煙者（スクリーニング前 60 日以内のタバコ製品の使用は許可しなかった）；来院 11（投与期第 1 周期の投与 1 日目）の前 6 カ月以内にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル（Depo-Provera™）を使用した者；深部静脈血栓症、血栓性静脈炎若しくは血栓塞栓性の疾患、血栓形成性弁膜症又は血栓形成性律動障害の最近の既往がある者；静脈又は動脈血栓症の遺伝性又は後天性素因がある者
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 16 例以上

表 346　試験方法の概略（試験 D5130C00042）

項目	内容
症例数の設定根拠	EE/LN（EE 0.03 mg/LN 0.15 mg）を投与した最近の試験（エチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC の被験者間変動係数（CV）は、それぞれ 25.1%及び 24.3%と推定された）と同様のばらつきで、かつ被験者内での相関係数を 0.5（すなわち、C_{max} 及び AUC の被験者内 CV をそれぞれ 17.6%及び 17.1%）と仮定すると、検討の対象とするエチニルエストラジオールの C_{max} 又は AUC_{τ}の比（チカグレロル＋EE/LN／EE/LN）の両側 90%信頼区間が、薬物相互作用なしと判断する範囲として予め規定した 0.80～1.25 の範囲に完全に収まる確率が約 90%となる症例数は 16 例であった。これらの計算は、比の真値を 1.0 と仮定し、2 つの片側有意水準 0.05 とした検定法に基づいて実施した。予め計画した多重比較のための調整は実施しなかった。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：市販予定製剤 （製剤番号 製剤22＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：90 mg 錠と識別不能なプラセボ （製剤番号 製剤19＊）（ロット番号 [redacted]） Nordette™-28（Duramed Pharmaceuticals 製）：以下に示す EE/LN 錠 21 錠及び EE/LN 錠プラセボ 7 錠を含む（実施医療機関提供） EE/LN 錠：エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg を含む錠剤（製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]） EE/LN 錠プラセボ（製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	被験者を投与期第 1 周期の投与 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。投与期第 1 周期と第 2 周期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間（投与期第 1 周期の EE/LN プラセボ投与期間）を設けた。 処方 A：投与 1～21 日目（21 日間）に、EE/LN を 1 日 1 回朝のほぼ同時刻に経口投与し、チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回経口投与した。投与 22～28 日目に EE/LN プラセボを 1 日 1 回経口投与した。 処方 B：投与 1～21 日目（21 日間）に、EE/LN を 1 日 1 回朝のほぼ同時刻に経口投与し、チカグレロルプラセボを 1 日 2 回経口投与した。投与 22～28 日目に EE/LN プラセボを 1 日 1 回経口投与した。 各投与周期（投与期第 1 周期及び第 2 周期）の投与 21 日目は、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	導入期： 被験者が無作為割付け前に経口避妊薬（1 相性、2 相性若しくは 3 相性）を継続して服用中又は経口避妊薬を服用したことがない場合は、2 周期（各周期 28 日間）の導入期を必要とした。被験者が無作為割付け前に EE/LN を継続して（最短 2 カ月）服用している場合は、導入期を必要としなかった。 投与期： 28 日間×2 期（各投与周期において、EE/LN 併用下でチカグレロル又はチカグレロルプラセボを 21 日間投与し、EE/LN プラセボを 7 日間投与）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 346　試験方法の概略（試験 D5130C00042）

項目	内容
治験スケジュール	表 347を参照。 スクリーニング期間 30 日間以内、連続する 2 周期（各周期 28 日間）の導入期（EE/LN を継続して〔最短 2 カ月〕服用していない被験者）、投与期×2 期（各 28 日間：各投与周期の EE/LN プラセボ投与期間 7 日間を含む）、投与期第 2 周期完了後 5～6 日の最終追跡調査を設定した。
評価項目	薬物動態 エチニルエストラジオール：定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$（主要評価項目）、定常状態における最高血漿中濃度 $C_{ss,max}$（主要評価項目）、定常状態における最低血漿中濃度 $C_{ss,min}$（主要評価項目）、定常状態における最高血漿中濃度到達時間 $t_{ss,max}$ レボノルゲストレル：$AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,max}$ チカグレロル及び AR-C124910XX：$AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,max}$、チカグレロルに対する AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 比及び $AUC_{ss,\tau}$比 薬力学 内因性ホルモン：プロゲステロン、17-βエストラジオール、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、性ホルモン結合グロブリン（SHBG） 安全性 有害事象、バイタルサイン（心拍数及び血圧）、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、身体所見
解析方法	薬物動態 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{ss,\tau}$、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ を対数変換し、それぞれについて順序、時期及び処方を固定効果、各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。主要な比較検討の対象の対数スケール上での差の推定値及び両側90%信頼区間を逆対数変換して、主要な比較検討の対象の比の点推定値と90%信頼区間を推定した。 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについて、以下の比の90%信頼区間が 80～125%に完全に収まる場合に、薬物相互作用はないと結論することとした。 ・$AUC_{ss,\tau}$[チカグレロル＋EE/LN]／$AUC_{ss,\tau}$[チカグレロルプラセボ＋EE/LN] ・$C_{ss,max}$[チカグレロル＋EE/LN]／$C_{ss,max}$[チカグレロルプラセボ＋EE/LN] ・$C_{ss,min}$[チカグレロル＋EE/LN]／$C_{ss,min}$[チカグレロルプラセボ＋EE/LN] 薬力学 内因性ホルモン（プロゲステロン、17-βエストラジオール、LH、FSH 及び SHBG）の血漿中濃度を処方及び規定時点別に記述統計量により要約した。各内因性ホルモンの血漿中濃度の平均値及び被験者ごとの値を経時的に図示した。 内因性ホルモンの血漿中濃度について、順序、時期、処方、規定日及び処方と規定日の交互作用を固定効果、各順序内の被験者を変量効果、投与周期内の被験者内の血漿中濃度についての共分散構造を AR(1)とした反復測定モデル

表 346　試験方法の概略（試験 D5130C00042）

項目	内容
	を用いて解析した。プロゲステロン、17-βエストラジオール、LH、FSH 及び SHBG それぞれについて、規定日ごとに平均及び処方間の差（〔チカグレロル＋EE/LN〕－〔チカグレロルプラセボ＋EE/LN〕）を推定し、95%信頼区間を示した。 各規定日（投与 1、7、14 及び 21 日目）の処方間の差には以下が含まれた： ・（プロゲステロン濃度[チカグレロル＋EE/LN]）－（プロゲステロン濃度[チカグレロルプラセボ＋EE/LN]） ・（17-βエストラジオール濃度[チカグレロル＋EE/LN]）－（17-βエストラジオール濃度[チカグレロルプラセボ＋EE/LN]） ・（LH 濃度[チカグレロル＋EE/LN]）－（LH 濃度[チカグレロルプラセボ＋EE/LN]） ・（FSH 濃度[チカグレロル＋EE/LN]）－（FSH 濃度[チカグレロルプラセボ＋EE/LN]） ・（SHBG 濃度[チカグレロル＋EE/LN]）－（SHBG 濃度[チカグレロルプラセボ＋EE/LN]）
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	2008 年 4 月～2008 年 10 月

表 347　治験スケジュール（試験 D5130C00042）

経口避妊薬投与周期			第 1 周期									第 2 周期							
項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	導入					入院				追跡調査				入院				最終追跡調査
来院	1	2～9	10	11	12	13	14				15	16	17	18	19				20
（周期日）	[a]	[a]		1	7	14	19	20	21	22[b]	27/28	1	7	14	19	20	21	22	27/28
（累積日）	[a]	[a]	-1	1	7	14	19	20	21	22	27/28	29	35	42	47	48	49	50	55/56
同意取得、人口統計学的特性、通常の診察[c]、婦人科検査・子宮頸部細胞診、HIV・HBsAg・抗 HCV 検査	X																		
選択・除外基準、病歴・手術歴	X		X																
薬物検査・尿中アルコール検査	X		X				X				X				X				
12 誘導心電図	X																		X
バイタルサイン	X	X[d]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査[e]	X		X				X				X				X				X
妊娠検査	X		X								X								X
被験者日誌提供[f]		X		X	X	X						X	X	X					
簡易診察			X								X								X[c]
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ／ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ投与[g]				<==========							>				<==========				>
EE/LN 投与[g]		X		<==========							>				<==========				>
EE/LN プラセボ投与		X	X							X	X							X	X
無作為割付け				X															
入院							X	X	X	X					X	X	X	X	
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ体内動態評価用検体採取[h]				X	X	X			X			X	X	X			X		
EE/LN 体内動態評価用検体採取[h]				X	X	X			X	X		X	X	X			X	X	
薬力学評価用検体採取[i]				X	X	X			X			X	X	X			X		
遺伝子検査用採血[j]				X															
併用薬	<==========																		>
有害事象[k]	<==========																		>

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HBsAg：B 型肝炎ウイルス表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス、EE/LN：エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル

a　導入期前のスクリーニング期間は 30 日間とし、導入期は連続する 2 周期（各 28 日間）とした。既に EE/LN を継続して服用している健康被験者は導入期を省略した。

b　7 日間のウォッシュアウト期間は、2 つの投与周期の間で第 1 周期の投与 22 日目より開始し投与 28 日目に終了した。ウォッシュアウト期間中は、すべての健康被験者は各自で EE/LN プラセボを服用した。

c　スクリーニング時（来院 1）の身長及び体重並びに最終追跡調査時（来院 20）の体重測定を含む。

d　導入期に参加した健康被験者は、忍容性の評価並びに有害事象及び併用薬の確認のために実施医療機関に週 1 回の頻度で来院した。バイタルサインは導入期の各 4 週目（すなわち、EE/LN 28 日包装の各投与終了時）に測定した。

e　血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査のパラメータを測定するための血液及び尿検体を採取した。

f　健康被験者は、破綻出血、他の有害事象及び併用薬を被験者日誌に記録した。実施医療機関のスタッフは、服用遵守のリマインド並びに破綻出血、他の有害事象及び併用薬の変更について質問するために、各周期週（導入期のみ）の半ばに健康被験者へ電話連絡した。

g　投与期第 1 及び第 2 周期中の治験薬の朝投与は、実施医療機関で実施した。朝投与のために来院できない場合は、健康被験者はその理由を文書化し、提供された服用手順書に従って治験薬を各自で服用してよいこととした（各周期で最大 5 回まで）。夕投与するすべての治験薬は、服用手順書とともに健康被験者へ提供した。

h　外来時の薬物動態評価用検体採取は、治験薬投与の 1 時間以上前及び朝食摂取前に採取した。投与 21 日目は、治験薬の朝投与の 10 時間以上前から投与後 4 時間まで絶食とした。

i　外来時の薬力学評価用検体採取は、治験薬投与の 1 時間以上前及び朝食摂取前に採取した。

j　遺伝子検査用採血が投与前（投与 1 日目）に実施できなかった場合は、最終追跡調査のための来院（投与 55 日目又は 56 日目）までの試験期間中のいずれかの時点で採取することとした。

k　有害事象は、本試験用に提供した EE/LN の初回投与後から収集した。重篤な有害事象は同意取得後から収集した。

試験 D5130C00042 の治験総括報告書、表 2 から引用

2.7.6.2.41.2 試験成績

2.7.6.2.41.2.1 被験者の内訳

26 例の健康女性被験者が無作為割り付けされ、うち 22 例が試験を完了し、4 例が試験を中止した。中止した 4 例のうち 3 例は投与期第 1 周期（いずれも処方 B〔チカグレロルプラセボ＋EE/LN〕を投与）に治験実施計画書の重大な不遵守（来院せず）又は治験実施計画書違反（アルコール検査陽性）のために、1 例は投与期第 2 周期（処方 B を投与）に治験実施計画書の重大な不遵守（来院せず）のために試験を中止した。したがって、処方別の被験者数は、処方 A（チカグレロル＋EE/LN）では 23 例、処方 B では 26 例であった。

チカグレロル又はチカグレロルプラセボの投与を 1 回以上受けた 26 例全例を安全性解析対象集団に含めた。処方別の安全性解析対象は、それぞれの処方を投与されたすべての被験者とした。試験を中止した 4 例においては、いずれかの投与周期又は両投与周期の EE/LN の体内動態及び薬力学の結果が不足していたため、4 例全例を除く 22 例が EE/LN の体内動態解析対象集団及び薬力学（内因性ホルモン）解析対象集団に含まれた。チカグレロルの体内動態解析対象集団には、チカグレロルの投与を受けなかった 3 例を不採用とし、23 例が含まれた。

健康女性被験者 26 例の平均年齢は 32.7 歳（範囲：19～43 歳）、平均体重は 63.6 kg（範囲：51.2～78.2 kg）であった。人種別では白人 20 例、黒人 6 例であった。

2.7.6.2.41.2.2 薬物動態の結果

健康女性被験者を対象に、チカグレロル併用（90 mg 1 日 2 回反復投与）及び非併用下で EE/LN を投与し、エチニルエストラジオールの $C_{ss,min}$、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$に対するチカグレロルと EE/LN との薬物相互作用を検討した結果を表 348に示した。

チカグレロルと EE/LN 併用時におけるエチニルエストラジオールの曝露量は、チカグレロルプラセボと EE/LN 併用時に比べて 20～30%増加した。エチニルエストラジオールの $C_{ss,min}$ の比（幾何平均の比〔チカグレロル＋EE/LN／チカグレロルプラセボ＋EE/LN〕、以下同様）の 90%信頼区間は 0.961～1.504、$C_{ss,max}$ の比の 90%信頼区間は 1.181～1.443、$AUC_{ss,\tau}$の比の 90%信頼区間は 1.028～1.401 であった。$t_{ss,max}$ の中央値は両処方でほぼ同じであった（チカグレロルと EE/LN 併用時：1.0 時間、チカグレロルプラセボと EE/LN 併用時：1.1 時間）。

表 348　チカグレロル併用・非併用下でのエチニルエストラジオールの $C_{ss,min}$、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$（投与 21 日目）の統計解析（試験 D5130C00042：EE/LN の体内動態解析対象集団）

パラメータ	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回 ＋EE/LN 1 日 1 回		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙﾌﾟﾗｾﾎﾞ ＋EE/LN 1 日 1 回		幾何平均の比 [a]	
	例数	幾何平均	例数	幾何平均	点推定値	90%信頼区間 (下限，上限)
$C_{ss,min}$ (pg/mL)	22	21.87	22	18.19	1.202	(0.961, 1.504)
$C_{ss,max}$ (pg/mL)	22	146.04	22	111.85	1.306	(1.181, 1.443)
$AUC_{ss,\tau}$ (pg·h/mL)	22	1215.18	22	1012.38	1.200	(1.028, 1.401)

EE/LN：エチニルエストラジオール 0.03 mg／レボノルゲストレル 0.15 mg
a　幾何平均の比（チカグレロル＋EE/LN）／（チカグレロルプラセボ＋EE/LN）
試験 D5130C00042 の治験総括報告書、表 10 から引用

チカグレロルの併用によって、レボノルゲストレルの体内動態は影響を受けなかった。レボノルゲストレルの $C_{ss,min}$ の比（幾何平均の比〔チカグレロル＋EE/LN／チカグレロルプラセボ＋EE/LN〕、以下同様）の 90%信頼区間は 0.943～1.0960、$C_{ss,max}$ の比の 90%信頼区間は 1.016～1.162、$AUC_{ss,\tau}$の比の 90%信頼区間は 0.968～1.099 であり、いずれも 80～125%の範囲に収まった。

チカグレロルと EE/LN 併用後、チカグレロルは速やかに吸収され、その $t_{ss,max}$ の中央値は約 1.5 時間（範囲：1～4 時間）であった。チカグレロルの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均はそれぞれ 1032.5 ng/mL 及び 5487.0 ng·h/mL であった。AR-C124910XX の曝露量はチカグレロルの曝露量に対して $C_{ss,max}$ が約 29%、$AUC_{ss,\tau}$が約 36%であり、$t_{ss,max}$ はチカグレロルに比べてわずかに長かった（中央値：2.0 時間、範囲：1.5～4 時間）。チカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,min}$ の上昇が投与 21 日目に認められた。これは、月経周期中の CYP3A4 活性の変動（CYP3A4 活性は黄体期に最も低くなる）のためである可能性が考えられた。

2.7.6.2.41.2.3　薬力学の結果

内因性ホルモン（プロゲステロン、17-βエストラジオール、LH、FSH 及び SHBG）の血漿中濃度は、投与 1、7、14 及び 21 日目において、チカグレロルと EE/LN 併用時と、チカグレロルプラセボと EE/LN 併用時で統計学的に有意な差は認められなかった。更に、プロゲステロンの血漿中濃度は両処方ともに黄体期に低値を維持しており、チカグレロルを EE/LN と併用したときに、排卵が起こらなかったこと及び避妊効果が維持したことが示唆された。

2.7.6.2.41.2.4　安全性の結果

有害事象の概略を表 349に示した。

本試験全体で 10 例の被験者に有害事象が発現した。有害事象が発現した被験者数は、チカグレロルと EE/LN 併用時では 23 例中 5 例（22%）、チカグレロルプラセボと EE/LN 併用時では 26 例中 5 例（19%）で同様であり、治験薬との関連性ありと判断された有害事象も、チカグレロルと EE/LN 併用時では 23 例中 4 例（17%）、チカグレロルプラセボと EE/LN 併用時では 26 例中 3 例（12%）で同様であった。2 例以上の被験者で発現した有害事象は、血管穿刺部位血腫（チカグレロルプラセボと EE/LN 併用時に 2 例で発現）（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）及

び性器出血（チカグレロルと EE/LN 併用時に 2 例で発現）のみであった。有害事象の重症度は、チカグレロルプラセボと EE/LN 併用時に 1 例で発現した背部痛が中等度であった以外は、いずれも軽度であった。鉄欠乏性貧血及び挫傷以外のすべての有害事象は試験終了時に回復した。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与中止例の報告はなかった。その他の重要な有害事象が 3 例に 4 件（血管穿刺部位血腫 2 件、性器出血 2 件）発現した。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に問題となる変化は認められなかった。

チカグレロルと EE/LN の 1 周期当たり 21 日間反復経口投与を 2 周期投与したときの忍容性は良好であった。

表 349　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00042：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 ＋EE/LN 1 日 1 回 23 例		チカグレロルプラセボ ＋EE/LN 1 日 1 回 26 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	5 (22)	5	5 (19)	6
重篤な有害事象	0	0	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	2 (9)	2	2 (8)	2
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	4 (17)	4	3 (12)	3
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

EE/LN：エチニルエストラジオール 0.03 mg／レボノルゲストレル 0.15 mg

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 D5130C00042 の治験総括報告書、表 16 から引用

2.7.6.2.41.3　結論

健康女性被験者を対象に、チカグレロル併用（90 mg 1 日 2 回反復投与）及び非併用下で EE/LN を投与し、チカグレロルがエチニルエストラジオールの体内動態に及ぼす影響を検討するとともに、レボノルゲストレルの体内動態並びにプロゲステロン、17-βエストラジオール、LH、FSH 及び SHBG の血漿中濃度に及ぼす影響を検討した。更に、EE/LN 併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を検討し、また、EE/LN 併用下でのチカグレロルの安全性及び忍容性を検討した。

チカグレロルと EE/LN の併用によって、エチニルエストラジオールの曝露量は 20～30%増加したが、レボノルゲストレルの体内動態は変化しなかった。

チカグレロルと EE/LN の併用は、内因性ホルモン（プロゲステロン、17-βエストラジオール、LH 及び FSH）及びエストロゲン担体蛋白である SHBG の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

チカグレロルと EE/LN 併用の忍容性は全般的に良好で、安全性及び忍容性に関する懸念は生じなかった。

2.7.6.2.42 薬物相互作用試験（デスモプレシン）（試験 D5130C00026）

2.7.6.2.42.1 試験方法

試験方法の概略を表 350に示した。

表 350 試験方法の概略（試験 D5130C00026）

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、デスモプレシンが AZD6140 の薬力学に及ぼす影響を評価する二重盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> 定常状態にあるチカグレロルによって起こる出血時間の延長に、デスモプレシンが及ぼす影響を評価する。 <u>副次的目的：</u> 1. チカグレロルが定常状態にあるときの薬力学評価項目（出血時間を除く）に、デスモプレシンが及ぼす影響を検討する。 2. デスモプレシン併用及び非併用下でのチカグレロルの体内動態を比較する。 3. チカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、2 期クロスオーバー、単施設試験
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、臨床検査値及びバイタルサインに問題のない者；von Willebrand 病所見（von Willebrand 抗原〔vWFAg〕、第Ⅷ因子活性及びリストセチンコファクターを含む）が正常な者；プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常な者；スクリーニング時の Triplett™を用いた出血時間が 7 分以下の者
主要な除外基準	デスモプレシン又はクロロブタノールに過敏症を有する者；水中毒又は低ナトリウム血症の既往がある者；血友病、von Willebrand 病、ループスアンチコアグラント又は他の出血傾向を変化させる若しくは増加させる病気／症候群の既往がある者；喫煙者又は投与期第 1 期の前 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；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； 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（光透過血小板凝集能測定法による最終凝集率）が 60%未満の者
目標症例数	無作為割付け例数として最大 20 例、解析対象例数として 16 例以上
症例数の設定根拠	試験 SC-532-5239（反復投与用量漸増試験）において、健康被験者 6 例にチカグレロル 200 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときの、投与 5 日目における投与後 4 時間の出血時間の平均値（標準偏差）は 11.75 分（9.215 分）であった。本試験でチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回 5 日間投与したときの、両処方でのばらつきが試験 SC-532-5239 と同様で、被験者内での相関係数を 0.65（すなわち、出血時間の被験者内標準偏差を 5.455 分）と仮定すると、症例数

表 350　試験方法の概略（試験 D5130C00026）

項目	内容
	が 14 例の場合、出血時間についてベースラインからの最も大きな短縮の処方間差を約±4.04 分の精度で推定できる。すなわち、平均値の差の信頼区間は、測定された差の平均値から±4.04 の範囲となる。信頼区間は 95%で設定した。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤（製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]） デスモプレシン：4 μg/mL を含む単回投与用 1 mL アンプル（[redacted] 製） （治験担当医師が [redacted]〔販売：[redacted]〕を購入）
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目のチカグレロル投与前に、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：チカグレロル 270 mg を投与 1 日目の朝に単回経口投与し、夕（朝の投与後 12 時間）にチカグレロル 180 mg を投与した。投与 2～4 日目にチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回（朝夕 12 時間間隔）投与した。投与 5 日目の朝はチカグレロル 180 mg を投与し、チカグレロル投与後 2 時間にデスモプレシン 0.3 μg/kg を生理食塩液 50 mL に希釈し、静脈内注射を開始した。 処方 B：チカグレロル 270 mg を投与 1 日目の朝に単回経口投与し、夕（朝の投与後 12 時間）にチカグレロル 180 mg を投与した。投与 2～4 日目にチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回（朝夕 12 時間間隔）投与した。投与 5 日目の朝はチカグレロル 180 mg を投与し、チカグレロル投与後 2 時間に生理食塩液（各被験者における静脈内注射液の容量は、処方 A での容量と合わせた）の静脈内注射を開始した。 チカグレロルは、処方 A 及び処方 B ともに非盲検下で投与した。非盲検の薬剤師がデスモプレシン又は生理食塩液の静脈内注射液を、各試験者の無作為割付けスケジュールに従い処方した。治験担当医師及び他の試験関係者に対しては盲検を保った。 投与 5 日目は一晩絶食後（10 時間以上）に治験薬を投与し、チカグレロル投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	5 日間×2 期（各投与期においてチカグレロルを 5 日間投与し、デスモプレシン又は生理食塩液を投与 5 日目に単回投与）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 350　試験方法の概略（試験 D5130C00026）

項目	内容
治験スケジュール	スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×2 期（各 7 日間）、2 つの投与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 期完了（投与 6 日目）後 4～7 日に追跡調査を設定した。

項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	投与期：第 1 期及び第 2 期							追跡調査
	来院 1	来院 2 及び来院 3							来院 4
(日)		-1	1	2	3	4	5	6	
同意取得、同意取得（遺伝子検査）[a]、人口統計学的特性、病歴・手術歴	X								
選択・除外基準、身長・体重、呼気中アルコール検査、妊娠検査（女性のみ）、尿中薬物検査	X	X							
入院		X							
通常の診察	X								X
簡易診察		X						X	
バイタルサイン（血圧、脈拍数、口腔温）	X	X	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X	X
ウイルス検査・HIV 検査[c]	X								
遺伝子検査用採血[d]			X						
12 誘導心電図	X	X						X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査[e]	X	X						X	X
血液型検査、von Willebrand 病検査 (vWFAg,、第Ⅷ因子、ﾘｽﾄｾﾁﾝｺﾌｧｸﾀｰ)	X								
ADP 誘発血小板凝集率、vWFAg、von Willebrand 因子ﾏﾙﾁﾏｰ、ﾘｽﾄｾﾁﾝｺﾌｧｸﾀｰ	X[f]		X				X	X	
出血時間	X		X				X	X	
無作為割付け[g]			X						
チカグレロル投与			X	X	X	X	X		
デスモプレシン又は生理食塩液静脈内投与							X		
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ及び AR-C124910XX 体内動態評価用検体採取					X	X	X	X	
PFA-100™			X				X	X	
有害事象[h]			X[h]	X	X	X	X	X	X

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、vWFAg：von Willebrand 因子抗原
a　遺伝子検査はオプション
b　チカグレロル投与前 30 分以内に実施
c　ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び抗 C 型肝炎ウイルスを含む
d　遺伝子検査の同意を別途取得し、検体を投与期第 1 期の投与 1 日目に採取することとした。何らかの理由で投与期第 1 期の投与 1 日目に採取できなかった場合は、無作為割付けから追跡調査までのいずれかの時点で採取することとした。
e　活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及びプロトロンビン時間（PT）はスクリーニング時のみ実施

表 350　試験方法の概略（試験 D5130C00026）

項目	内容
	f　ADP 誘発血小板凝集率のみ実施 g　無作為割付けは投与期第 1 期の投与 1 日目のみ実施 h　有害事象の質問を投与期第 1 期の投与 1 日目の投与後から開始
評価項目	薬力学 出血時間（Triplett™ bleeding time test device を使用）（主要評価項目）、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）；von Willebrand 因子抗原 vWFAg、リストセチンコファクター、PFA-100™（血小板機能測定装置）による血小板機能（血小板凝集惹起剤で被膜したカートリッジの開口部を、血液が閉塞する時間〔sec〕を測定し *in vitro* での止血を評価する） 薬物動態 チカグレロル及び AR-C124910XX：定常状態における次の薬物動態パラメータ；1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{ss,\tau}$、最高血漿中濃度 $C_{ss,max}$、最高血漿中濃度到達時間 $t_{ss,max}$、経口クリアランス CL_{ss}/F（チカグレロルのみ）、チカグレロルに対する AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 比及び $AUC_{ss,\tau}$ 比 主要薬物動態パラメータはチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ とした。 安全性 有害事象、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図
解析方法	主解析：Triplett™ bleeding time test device を用いて出血時間を測定した。出血時間が 90 分を超える場合は、90 分として平均値を算出したが、これに関連するすべての要約統計量には星印を付し、要約統計には偏りがあることを示す旨を脚注で特定した。投与後 12 時間までの出血時間－時間曲線下面積（AUEC）を線形台形法を用いて推定した。最低値／ベースライン比を算出した。 副次解析： ADP 誘発 IPA：投与後の各規定時点での IPA を算出した。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 24 時間までの IPA－時間曲線下面積（AUEC）を線形台形法を用いて推定した。 他の薬力学パラメータ：PFA-100™、リストセチンコファクター及び vWFAg について、投与後 24 時間までの各パラメータの作用－時間曲線下面積（AUEC）を線形台形法を用いて推定した。vWFAg 及びリストセチンコファクターについて最高値／ベースライン比を算出し、PFA-100™について最低値／ベースライン比を算出した。
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

2.7.6.2.42.2 試験成績

2.7.6.2.42.2.1 被験者の内訳

21 例の被験者が無作為割付けされて治験薬を投与され、うち 18 例が試験を完了し、3 例が試験を中止した。中止した 3 例のうち 2 例は投与期第 2 期開始時の尿中薬物検査陽性であったため、1 例は投与期第 2 期開始時に試験継続の拒否のために試験を中止した。したがって、治験薬が投与された被験者数は、投与期第 1 期では 21 例（処方 A〔チカグレロル＋デスモプレシン〕10 例及び処方 B〔チカグレロル＋生理食塩液〕11 例）、投与期第 2 期では 18 例（処方 A 及び処方 B 各 9 例）であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 21 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。処方別の安全性解析対象は、それぞれの処方を投与されたすべての被験者とした。両投与期を完了した 18 例は、評価可能な $AUC_{ss,\tau}$及び $C_{ss,max}$ を有していたため、18 例全例が薬物動態解析対象集団に含まれた。また、両投与期を完了した 18 例は、薬力学評価項目がベースライン及び投与後でともに収集されていたため、18 例全例が薬力学解析対象集団に含まれた。

21 例の内訳は、男性 17 例及び女性 4 例であり、平均年齢は 29.2 歳（範囲：20～43 歳）、平均体重は 70.4 kg（範囲：60.0～97.7 kg）、平均 BMI は 24.4 kg/m^2（範囲：20.1～29.2 kg/m^2）であった。人種別では白人 4 例、黒人 7 例及びその他 10 例であった。

2.7.6.2.42.2.2 薬物動態の結果

健康被験者を対象に、チカグレロルの初回負荷量 270 mg 投与後の 180 mg 1 日 2 回反復投与下で、デスモプレシン 0.3 μg/kg 又は生理食塩液を単回静脈内投与し、チカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ に対するチカグレロルとデスモプレシンとの薬物相互作用を検討した結果を表 351に示した。

チカグレロルとデスモプレシンの併用投与は、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを変化させなかった。チカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$の幾何平均の比はいずれも 1.0 に近く、90%信頼区間は薬物相互作用なしと判断する 0.80～1.25 の範囲内に収まった。

表 351　デスモプレシン併用・非併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,\tau}$ の統計解析（試験 D5130C00026：薬物動態解析対象集団）

被験物質 パラメータ	処方 [a]	例数	幾何平均	幾何平均の比 [b]	90%信頼区間 (下限, 上限)
チカグレロル					
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋デスモプレシン	18	1550.1	1.05	(0.93, 1.18)
	チカグレロル＋生理食塩液	18	1481.4		
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋デスモプレシン	18	8800.6	0.92	(0.85, 1.01)
	チカグレロル＋生理食塩液	18	9522.1		
AR-C124910XX					
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	チカグレロル＋デスモプレシン	18	590.9	1.03	(0.94, 1.13)
	チカグレロル＋生理食塩液	18	574.7		
$AUC_{ss,\tau}$ (ng·h/mL)	チカグレロル＋デスモプレシン	18	4359.1	0.96	(0.89, 1.04)
	チカグレロル＋生理食塩液	18	4531.3		

a　チカグレロル＋デスモプレシン：チカグレロル初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回反復投与＋デスモプレシン 0.3 μg/kg 単回静脈内投与；チカグレロル＋生理食塩液：チカグレロル初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回反復投与＋生理食塩液単回静脈内投与
b　幾何平均の比（チカグレロル＋デスモプレシン／チカグレロル＋生理食塩液）
試験 D5130C00026 の治験総括報告書、表 S2 から引用

2.7.6.2.42.2.3　薬力学の結果

チカグレロルが定常状態にあるときの薬力学パラメータ（出血時間、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〕、PFA-100™、vWFAg 及びリストセチンコファクター）に、デスモプレシンが及ぼす影響を検討した結果を表 352に示した。

出血時間の短縮がチカグレロルとデスモプレシン併用時に認められたが、統計学的に有意ではなく、短縮の程度に臨床的な意義はないと考えられた。デスモプレシンの最大作用時と想定される時点での出血時間の中央値について、ベースラインからの短縮時間を算出したところ、デスモプレシン併用時と非併用時との差は小さかった。この出血時間の短縮からは、デスモプレシンはチカグレロル投与に関連して起こる出血事象への処置として、明らかな臨床的有益性を示さないと考えられた。出血時間の個人差は大きく、これは測定者に依存するようであった。

ADP 誘発 IPA を指標とした血小板凝集阻害作用に、チカグレロルとデスモプレシンの併用は影響を及ぼさなかった。デスモプレシンが ADP 誘発 IPA に対して影響を及ぼさなかったことより、デスモプレシンの作用は主に血小板粘着を介するもので、血小板凝集阻害をほとんど阻止しないことが示唆された。

ずり応力による止血への影響を PFA-100™で推測した。PFA-100™で測定された閉塞時間は、いずれの測定時点でも、チカグレロルと生理食塩液併用時に比べてチカグレロルとデスモプレシン併用時はより速やかであった。デスモプレシン併用時と非併用時の閉塞時間の差は、チカグレロル投与後 2.5 時間及び 4 時間が最も顕著で、その後経時的に減少しており、デスモプレシンの作用と一致していた。止血時間はデスモプレシン併用時で統計学的に有意に短縮された。止血時間の最低値／ベースライン比もデスモプレシン併用時では非併用時に比べて統計学的に有意に低かった。

vWFAg 及びリストセチンコファクターの AUEC 及び最高値／ベースライン比は、いずれもデスモプレシン併用時で非併用時に比べて統計学的に有意に増加した。その最大作用はチカグレロル投与後 3～5 時間以内に認められ、これは PFA-100™による測定で止血の最大作用が認められたチカグレロル投与後約 2.5～4 時間と一致した。vWFAg 及びリストセチンコファクターの結果より、本試験での実験的なデザインにおいて、デスモプレシンの期待される薬理作用が示された。

表 352　デスモプレシン併用・非併用下でチカグレロルが定常状態にあるときの薬力学パラメータの統計解析（試験 D5130C00026：薬力学解析対象集団）

パラメータ	例数	幾何平均		デスモプレシン併用の影響	95%信頼区間 (下限，上限)
		チカグレロル＋デスモプレシン [a]	チカグレロル＋生理食塩液 [a]		
出血時間					
AUEC (min·h)	18	175.10	219.75	-44.65 [b]	(-90.47, 1.17)
最低値／ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ比	18	0.42	0.47	0.91 [c, d]	(0.50, 1.64)
PFA-100™					
AUEC (sec·h)	18	1859.62	2305.14	-445.50 [b]	(-640.30, -250.70 [g])
最低値／ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ比	18	0.56	0.76	0.73 [c, e]	(0.63, 0.86 [g])
ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）					
AUEC (%·h)	17	6933.93	6511.87	422.06 [b]	(-298.90, 1143.00)
IPA_{max}	17	99.32	99.37	-0.05 [b, f]	(-0.72, 0.63)
ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）					
AUEC (%·h)	17	6065.71	5607.02	458.69 [b]	(-318.50, 1235.90)
IPA_{max}	17	94.00	94.51	-0.51 [b, f]	(-2.74, 1.72)
vWFAg					
AUEC (%·h)	18	4667.44	2749.63	1.70 [c]	(1.54, 1.87 [g])
最高値／ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ比	18	2.35	1.14	2.06 [c, e]	(1.77, 2.38 [g])
ﾘｽﾄｾﾁﾝｺﾌｧｸﾀｰ					
AUEC (%·h)	18	4092.40	1919.65	2.13 [c]	(1.85, 2.46 [g])
最高値／ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ比	18	3.27	1.10	2.96 [c, e]	(2.50, 3.52 [g])

a　チカグレロル＋デスモプレシン：チカグレロル初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回反復投与＋デスモプレシン 0.3 μg/kg 単回静脈内投与；チカグレロル＋生理食塩液：チカグレロル初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回反復投与＋生理食塩液単回静脈内投与
b　処方間の差（〔チカグレロル＋デスモプレシン〕－〔チカグレロル＋生理食塩液〕）
c　幾何平均の比（チカグレロル＋デスモプレシン／チカグレロル＋生理食塩液）
d　ベースラインは投与 5 日目のチカグレロル投与後 0.5 時間
e　ベースラインは投与 5 日目のチカグレロル投与前
f　ベースラインは投与 1 日目のチカグレロル投与前
g　統計学的に有意（$p<0.05$）
試験 D5130C00026 の治験総括報告書、表 S3 及び表 27 から引用

2.7.6.2.42.2.4　薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度（総血漿中濃度）に対する出血時間及び他の薬力学パラメータ（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〕、vWFAg、PFA-100™及びリストセチンコファクター）の散布図を作成し、薬力学パ

ラメータと総血漿中濃度の関係を検討した。その結果、最終凝集率及び最大凝集率のいずれを測定した場合でも、ADP 誘発 IPA と総血漿中濃度の間に明確な関連性が認められた。測定された総血漿中濃度により、期待される最大の血小板凝集阻害作用が示された。ADP 誘発 IPA 以外の薬力学パラメータについては総血漿中濃度との間に明確な関連性は認められなかった。

2.7.6.2.42.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 353に示した。

有害事象の発現率は、チカグレロルとデスモプレシン併用時（26.3%）とチカグレロルと生理食塩液併用時（20.0%）で同様であった。いずれの有害事象も重症度は軽度で、試験終了までに回復した。大半の有害事象は治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

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。Minor bleeding である挫傷（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）及び斑状出血がその他の重要な有害事象と判断された。挫傷は 2 例に各 2 件（合計 4 件）及び斑状出血は 1 例に 2 件発現したが、このうち挫傷の 1 件以外はいずれもチカグレロルと生理食塩液併用時に発現した。

臨床検査値及びバイタルサインに問題となる変化は認められなかった。

チカグレロルの忍容性は、デスモプレシン非併用時及び併用時で良好であった。

表 353 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00026：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋ﾃﾞｽﾓﾌﾟﾚｼﾝ [b]	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋生理食塩液 [b]
	19 例	20 例
有害事象発現例数	**例数 (%)**	**例数 (%)**
全有害事象	5 (26.3)	4 (20.0)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	5 (26.3)	4 (20.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0
その他の重要な有害事象 [c]	1 (5.3)	3 (15.0)
有害事象発現件数	**件数**	**件数**
全有害事象	8	12
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	7	11

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 チカグレロル＋デスモプレシン：チカグレロル初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回反復投与＋デスモプレシン 0.3 μg/kg 単回静脈内投与；チカグレロル＋生理食塩液：チカグレロル初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回反復投与＋生理食塩液単回静脈内投与

c 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 D5130C00026 の治験総括報告書、表 31 から引用

2.7.6.2.42.3 結論

健康被験者を対象に、チカグレロルの初回負荷量 270 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回 5 日間反復投与下で、デスモプレシン 0.3 μg/kg 又は生理食塩液を単回静脈内投与し、定常状態にあるチカグレロルによって起こる出血時間の延長にデスモプレシンが及ぼす影響を評価するとともに、他の薬力学パラメータ（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〕、vWFAg、PFA-100™及びリストセチンコファクター）にデスモプレシンが及ぼす影響を検討した。また、デスモプレシン併用及び非併用下でのチカグレロルの体内動態を比較し、チカグレロルの安全性及び忍容性を検討した。

チカグレロルとデスモプレシンの併用により、出血時間の中央値に臨床的に重要な低下は認められなかった。この結果より、デスモプレシンはチカグレロル投与に関連して起こる出血事象に対する処置として有用とは考えられなかった。

PFA-100™の測定結果より、デスモプレシン併用時では非併用時に比べて統計学的に有意な止血時間の短縮が認められたが、止血作用と出血事象減少の可能性との臨床的な関連性については調査が必要である。

チカグレロルの血小板凝集阻害作用はデスモプレシン併用時と非併用時で変化しなかった。

デスモプレシン併用時に vWFAg 及びリストセチンコファクターの顕著な上昇が認められ、デスモプレシン静脈内投与の期待される薬力学作用が示された。

チカグレロルの体内動態パラメータはデスモプレシン併用時と非併用時で変化しなかった。

デスモプレシンと併用したときのチカグレロルの忍容性は良好であり、安全性プロファイルに影響はなかった。

2.7.6.2.43 健康被験者における薬力学試験（チカグレロルとアスピリンの併用時及びクロピドグレルとアスピリンの併用時の薬力学の比較）（試験 D5130C05261）

2.7.6.2.43.1 試験方法

試験方法の概略を表 354に示した。

表 354 試験方法の概略（試験 D5130C05261）

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 とアセチルサリチル酸（アスピリン）を併用したときの定常状態での薬力学的作用を、クロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較する二重盲検ダブルダミー無作為化 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： チカグレロルとアスピリンを併用反復投与したときの血小板凝集阻害作用の程度を、クロピドグレルとアスピリンを併用反復投与したときと比較する。 副次的目的： ・ チカグレロルとアスピリンを併用したときの出血時間の延長、安全性及び忍容性を、クロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較する。 ・ チカグレロルとアスピリンを併用したときの血小板凝集阻害作用の程度及び出血時間の延長を、アスピリンを単独投与したときと比較する。 ・ アスピリン併用下での、チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を評価する。
治験デザイン	単施設、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、2 期クロスオーバー試験
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、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	アスピリン、クロピドグレル若しくは化学構造が類似している薬剤又はこれらの賦形剤に対して、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 16 例、解析対象例数として 12 例
使用薬剤	チカグレロル錠 100 mg：初期製剤（製剤番号 製剤8＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：チカグレロル錠 100 mg と外観上識別不能なプラセボ（製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]） クロピドグレル[redacted]：クロピドグレル硫酸塩錠（Plavix®）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：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11＊）（ロット番号 [redacted]） アスピリン錠 75 mg：即放錠（製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]）

表 354　試験方法の概略（試験 D5130C05261）

項目	内容
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（14 日間以上）を設けた。 処方 A（チカグレロルとアスピリンの併用）： 投与 1 日目にアスピリンの初回負荷量 300 mg を単回投与、投与 2 日目及び 3 日目にアスピリン 75 mg 1 日 1 回投与。 投与 4～8 日目（5 日間）にアスピリン 75 mg 1 日 1 回及びチカグレロル 200 mg 1 日 2 回投与、投与 9 日目の朝にアスピリン 75 mg 及びチカグレロル 200 mg 投与。 処方 B（クロピドグレルとアスピリンの併用）： 投与 1 日目にアスピリンの初回負荷量 300 mg を単回投与、投与 2 日目及び 3 日目にアスピリン 75 mg 1 日 1 回投与。 投与 4 日目にアスピリン 75 mg 1 日 1 回及びクロピドグレル 300 mg 1 日 1 回投与、投与 5～9 日目にアスピリン 75 mg 及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与。 チカグレロル錠とクロピドグレル[redacted]のそれぞれのプラセボを、盲検性を保つためにダブルダミー法により投与した。アスピリンは非盲検下で投与した。チカグレロル又はチカグレロルプラセボの夕投与は、朝投与の約 12 時間後とした。 各投与期の投与 4 日目及び 9 日目の朝は、一晩絶食後（10 時間）に治験薬を投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。投与 5～8 日目には、朝の治験薬投与 1 時間後に朝食を提供し、夕食の 1 時間以上前又は 1 時間以上後に治験薬を投与した。
投与期間	6 日間×2 期（各投与期に、アスピリンを 3 日間〔投与 1～3 日目〕単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル又はクロピドグレルを 6 日間〔投与 4～9 日目〕投与） スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×2 期（各 11 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 14 日間以上、投与期第 2 期の治験薬投与終了後 7～10 日の追跡調査を設定した。
評価項目	<u>薬力学</u> 20 μmol/L ADP 誘発 IPA 又はコラーゲン誘発 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）の延長 <u>薬物動態</u> 投与 4 日目（チカグレロル初回投与時）及び 9 日目（定常状態）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度、最高血漿中濃度 C_{max} 及び $C_{ss,max}$、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 $C_{ss,av}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max} 及び $t_{ss,max}$、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}及び $AUC_{ss,\tau}$；チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比、チカグレロルに対する AR-C124910XX の AUC 比；定常状態におけるチカグレロルの経口クリアランス CL_{ss}/F、累積係数

表 354　試験方法の概略（試験 D5130C05261）

項目	内容
	薬物動態／薬力学的作用の関係 チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と出血時間の延長の関係 安全性 有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、及び凝固パラメータ）
解析方法	ADP 誘発 IPA 及びコラーゲン誘発 IPA（いずれも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、以下同様）について、投与 4 日目及び 9 日目の投与後 0 時間から 12 時間までの IPA－時間曲線下面積（$AUEC_{0-12}$）、投与 9 日目の投与後 0 時間から 24 時間までの IPA－時間曲線下面積（$AUEC_{0-24}$）を、線形台形法を用いて算出した。ADP 誘発 IPA 及びコラーゲン誘発 IPA の最大血小板凝集阻害率（IPA_{max}）及び最大血小板凝集阻害到達時間（$TIPA_{max}$）を記録した。 主解析：ADP 誘発 IPA の AUEC（投与 4 日目の $AUEC_{0-12}$ 及び投与 9 日目の $AUEC_{0-12}$ 並びに $AUEC_{0-24}$）及び IPA_{max}（投与 4 日目及び 9 日目）それぞれについて、投与順序、順序内被験者、投与期及び処方を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。検討対象とする差（〔チカグレロルとアスピリンの併用〕－〔クロピドグレルとアスピリンの併用〕）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。 副次的解析：コラーゲン誘発 IPA の AUEC（投与 4 日目の $AUEC_{0-12}$ 及び投与 9 日目の $AUEC_{0-12}$ 並びに $AUEC_{0-24}$）及び IPA_{max}（投与 4 日目及び 9 日目）を主解析と同様の方法で解析した。 チカグレロルとアスピリンを併用したときの ADP 誘発 IPA 及びコラーゲン誘発 IPA の差（〔投与 4 日目の投与後 2 時間－投与 3 日目の投与後 2 時間〕、〔投与 9 日目の投与前－投与 4 日目の投与前〕、〔投与 9 日目の投与後 2 時間－投与 4 日目の投与後 2 時間〕及び〔投与 9 日目の投与後 12 時間－投与 4 日目の投与後 12 時間〕）を対応のある Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。また、これらの差を、記述統計量を用いて要約した。
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

2.7.6.2.43.2　試験成績

2.7.6.2.43.2.1　被験者の内訳

合計 33 例の健康被験者がスクリーニングされ、うち 16 例が 2 つの投与順序のいずれかに無作為割付けされた。16 例すべてが試験を完了した。チカグレロルとアスピリンの併用投与を受けた被験者及びクロピドグレルとアスピリンの併用投与を受けた被験者は、いずれも 16 例であった。

無作為割付けされた 16 例すべてが治験薬の投与を 1 回以上受けており、安全性解析対象集団に採用された。また、本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱はなかったため、試験を完了した 16 例すべてを薬物動態及び薬力学の解析対象集団に採用した。ただし、薬物動態の解析はチカグレロルとアスピリンの併用時のみを対象とし、安全性及び薬力学は処方別（チカグレロルとアスピリンの併用及びクロピドグレルとアスピリンの併用、各 16 例）に解析した。

無作為割付けされた 16 例の内訳は、男性 15 例及び女性 1 例であった。割り付けられた投与順序別では、投与順序 AB（チカグレロルとアスピリンの併用、クロピドグレルとアスピリンの併用の順）が 8 例（男性 7 例、女性 1 例）及び投与順序 BA（クロピドグレルとアスピリンの併用、チカグレロルとアスピリンの併用の順）が 8 例（男性 8 例）であった。16 例全体の平均年齢は 35 歳（範囲：18～53 歳）、平均体重は 72 kg（範囲：55～97 kg）、平均 BMI は 23kg/m^2（範囲：18～28 kg/m^2）であった。人種別では白人 15 例、東洋人 1 例であった。なお、2 つの投与順序間で、被験者の人口統計学的及び基準値の特性の均衡はよく保たれていた。

2.7.6.2.43.2.2 薬物動態の結果

健康被験者に、アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル 200 mg を 1 日 2 回 6 日間投与（投与 4～9 日目；ただし、投与 9 日目は朝投与のみ）したときの、投与 4 日目（チカグレロル初回投与後）及び 9 日目（定常状態）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを表 355に示した。

チカグレロルは投与後速やかに吸収され、投与後 3 時間以内に最高血漿中濃度に達した。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の初回投与後及び定常状態の t_{max} 及び $t_{ss,max}$（中央値）はいずれも 3 時間で、代謝物は速やかに生成された。アスピリン併用下でチカグレロルを 1 日 2 回投与したとき、定常状態でのチカグレロルの累積係数（中央値）は約 2 倍であった。AR-C124910XX の曝露量はチカグレロルの曝露量の 30～40%であった。

表 355 健康被験者に、アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル 200 mg を 1 日 2 回 6 日間投与（投与 4～9 日目；ただし、投与 9 日目は朝投与のみ）したときの、投与 4 日目（チカグレロル初回投与後）及び 9 日目（定常状態）におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C05261：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	幾何平均（変動係数%）							
	チカグレロル				AR-C124910XX			
	投与 4 日目 (ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ初回投与後)		投与 9 日目 (定常状態)		投与 4 日目 (ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ初回投与後)		投与 9 日目 (定常状態)	
t_{max} (h) [a, b]	3.0	(1.0～4.0)	3.1	(1.1～4.2)	3.0	(2.0～10.0)	3.1	(2.0～4.2)
C_{max} (ng/mL) [c]	849.6	(55.1)	1478.0	(36.5)	237.0	(47.7)	501.3	(27.2)
AUC_{τ} (ng·h/mL) [d]	4367.3	(71.4)	10390.5	(33.1)	1376.0	(55.1)	4133.8	(22.5)
CL_{ss}/F (L/h)	-		19.3	(33.1)	-		-	
C_{av} (ng/mL) [e]	364.1	(71.4)	865.9	(33.1)	114.7	(55.0)	344.5	(22.5)
C_{min} (ng/mL) [f]	186.1	(48.8)	493.7	(41.4)	78.7	(26.6)	250.4	(35.5)
累積係数 [a, g]	-		2.2	(1.5～14.8)	-		2.8	(1.8～14.2)
C_{max} 比 [c, h]	-		-		0.28	(24.7)	0.34	(27.1)
AUC_{τ}比 [d, h]	-		-		0.33	(27.1)	0.40	(28.5)

a 中央値（範囲）

b 定常状態では $t_{ss,max}$
c 定常状態では $C_{ss,max}$
d 定常状態では $AUC_{ss,\tau}$
e 定常状態では $C_{ss,av}$
f 定常状態では $C_{ss,min}$
g 投与 9 日目の $AUC_{ss,\tau}$：投与 4 日目の AUC_{τ}の比
h チカグレロル：AR-C124910XX の比
試験 D5130C05261 の治験総括報告書、表 S3 から引用

2.7.6.2.43.2.3 薬力学の結果

健康被験者に、アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル 200 mg を 1 日 2 回 6 日間（投与 4～9 日目；ただし、投与 9 日目は朝投与のみ）、又は、アスピリン併用下でクロピドグレルを 1 日 1 回 6 日間（投与 4 日目に初回負荷量 300 mg、投与 5～9 日目に維持用量 75 mg）投与したときの、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）の平均値の推移を図 66に示した。なお、アスピリンは、投与 1 日目に初回負荷量 300 mg、投与 2～9 日目に維持用量 75 mg を、1 日 1 回投与した。また、チカグレロル又はクロピドグレルの初回投与後（投与 4 日目）及び定常状態（投与 9 日目）の ADP 誘発 IPA の IPA_{max}、$TIPA_{max}$、AUEC を、チカグレロル投与時とクロピドグレル投与時で比較した結果を表 356に示した。

ADP 誘発 IPA は、最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合ともに、治験薬初回投与後（投与 4 日目）及び定常状態（投与 9 日目）のいずれにおいても、チカグレロルとアスピリンの併用時にはクロピドグレルとアスピリンの併用時よりも統計学的に有意に高かった。

投与 4 日目の治験薬初回投与後では、チカグレロルは ADP 誘発血小板凝集（最終凝集率を測定）を初回投与後 2 時間以内に速やかかつほぼ完全に阻害した（投与後 2 時間の ADP 誘発 IPA〔最終凝集率を測定〕は 94%）のに対して、クロピドグレル初回投与後 4 時間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は 61%であった（図 66）。IPA_{max}（最終凝集率を測定）の平均値は、クロピドグレルの初回負荷量 300 mg 投与後に比べて、チカグレロル初回投与後では 50%高かった（表 356）。チカグレロルによる血小板凝集阻害の程度は、初回投与から次の投与までの 1 投与間隔内に一貫して、クロピドグレルよりも高いまま維持された。更に、IPA_{max} 及び $TIPA_{max}$ の個人差は、最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合ともに、チカグレロル投与時にはクロピドグレル投与時よりも小さかった。初回投与後の IPA_{max}（最終凝集率を測定）は、チカグレロル投与時には 16 例中 11 例が 100%で、残りの被験者も 80%を超えていた。一方、クロピドグレル投与時には 16 例中 7 例が 80%以上、6 例が 30～80%未満、3 例が 15～30%未満であった。チカグレロル投与時にはすべての被験者が投与後 2～4 時間以内に IPA_{max} を示したが、クロピドグレル投与時には 25%の被験者が投与後 12 時間まで IPA_{max} に到達しなかった。

定常状態の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は初回投与後と類似していたが、チカグレロル投与時とクロピドグレル投与時との差は顕著でなくなった。定常状態の IPA_{max}（最終凝集率を測定）の平均値はクロピドグレル投与時の 88%に比べて、チカグレロル投与時にはほぼ 100%であった（表 356）。投与 9 日目の最終投与後 24 時間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は、チカグレロル投与時には 87%であり、クロピドグレル投与時の 66%に比べて高い抗血小板活性が維持されていた（図 66）。

最大凝集率を測定した場合と最終凝集率を測定した場合とで ADP 誘発 IPA を比較すると（図 66）、ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の絶対値は、チカグレロル投与時及びクロピドグレル

投与時ともに、ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）よりも低かった。初回投与後では、ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の平均値のチカグレロル投与時とクロピドグレル投与時との差は、ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の場合よりも大きかった。定常状態では、ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の平均値の推移幅は、チカグレロル投与時に 60～70%、クロピドグレル投与時に 40～50%であった。

チカグレロルとアスピリンを併用したときとアスピリンを単独投与したときの ADP 誘発 IPA を比較すると、投与後 2 時間の ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、チカグレロルとアスピリンの併用時の投与 4 日目（チカグレロル初回投与時）及び投与 9 日目（定常状態）ではそれぞれ 94%及び 99%であったのに対して、アスピリン単独投与時の投与 3 日目では 12%であった（図 66）。ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）の平均値についても同様に、アスピリン単独投与時と比べてチカグレロルとアスピリンの併用時に上昇が認められた（図 66）。

クロピドグレルの初回負荷量投与後、12.5%の健康被験者は ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）が 10%未満（クロピドグレル非反応例）であり、12.5%の健康被験者は 10～29%（クロピドグレル低反応例）であった。また、1 例の被験者はチカグレロル投与時の ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）が 10%未満であったが、この被験者の IPA 値が低い原因として、ベースライン時の血小板凝集率が非常に低かったためと考えられた。

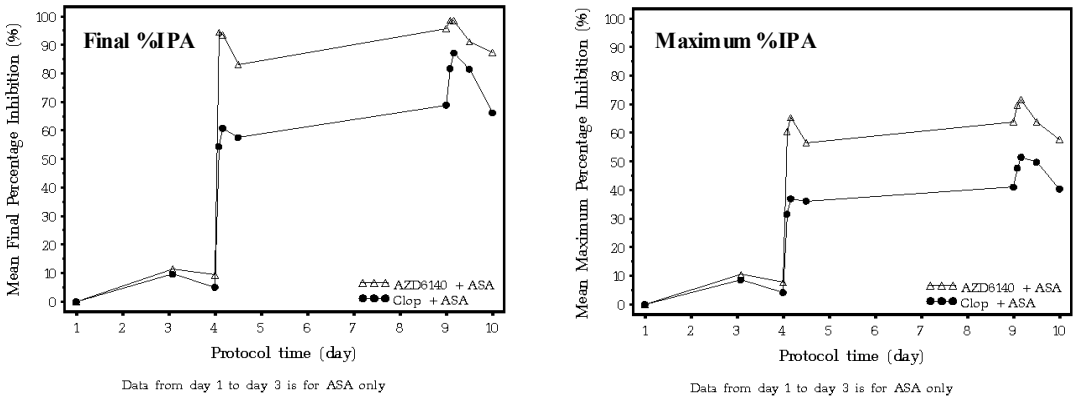


図 66　健康被験者に、アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル又はクロピドグレルを 6 日間（投与 4～9 日目）投与したときの、ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定した場合及び最大凝集率を測定した場合を算出）の平均値の推移（試験 D5130C05261：薬力学解析対象集団）

Final %IPA：20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）
Maximum %IPA：20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最大凝集率を測定）
AZD6140＋ASA：アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル 200 mg を 1 日 2 回 6 日間投与（投与 4～9 日目；ただし、投与 9 日目は朝投与のみ）
Clop＋ASA：アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、クロピドグレルを 1 日 1 回 6 日間投与（投与 4 日目に初回負荷量 300 mg、投与 5～9 日目に維持用量 75 mg）
なお、アスピリンは、投与 1 日目に初回負荷量 300 mg、投与 2～9 日目に維持用量 75 mg を、1 日 1 回投与。
試験 D5130C05261 の治験総括報告書、図 S1 から引用

表 356　健康被験者に、アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル又はクロピドグレルを 6 日間（投与 4～9 日目）投与したときの、投与 4 日目（チカグレロル又はクロピドグレル初回投与後）及び 9 日目（定常状態）における 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）の処方間比較（試験 D5130C05261：薬力学解析対象集団）

パラメータ		平均値（変動係数%）				処方間差（ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙｰｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ）			
		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ＋ｱｽﾋﾟﾘﾝ 16 例		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ＋ｱｽﾋﾟﾘﾝ 16 例		点推定値	95%信頼区間 上限	95%信頼区間 下限	P 値
投与 4 日目									
$TIPA_{max}$[a](h)	最終凝集率	2.0	(2～4)	4.0	(2～12)	-	-	-	-
	最大凝集率	4.0	(0～12)	4.0	(0～12)	-	-	-	-
IPA_{max} (%)	最終凝集率	97.0	(6)	64.8	(62)	32.1	16.1	48.2	0.0007
	最大凝集率	68.1	(33)	41.2	(55)	26.9	10.2	43.6	0.0039
$AUEC_{0\text{-}12}$ (%·h)	最終凝集率	1000	(19)	648.4	(85)	351.8	115.7	547.9	0.0018
	最大凝集率	683.3	(34)	396.9	(57)	286.3	115.4	457.2	0.0029
投与 9 日目									
$TIPA_{max}$[a](h)	最終凝集率	0.0	(0～4)	4.0	(0～12)	-	-	-	-
	最大凝集率	4.0	(2～12)	4.0	(0～24)	-	-	-	-
IPA_{max} (%)	最終凝集率	99.5	(2)	88.3	(18)	11.1	3.44	18.8	0.0077
	最大凝集率	73.5	(93)	55.0	(52)	18.4	2.97	33.9	0.0229
$AUEC_{0\text{-}12}$ (%·h)	最終凝集率	1163	(10)	1002	(25)	161.2	39.84	282.5	0.0129
	最大凝集率	826.3	(182)	598.2	(66)	228.1	41.71	414.5	0.0200
$AUEC_{0\text{-}24}$ (%·h)	最終凝集率	2234	(18)	1888	(32)	345.8	38.26	653.4	0.0302
	最大凝集率	1555	(234)	1139	(89)	416.3	40.78	791.8	0.0322

a　$TIPA_{max}$：中央値（範囲）
チカグレロル＋アスピリン：アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル 200 mg を 1 日 2 回 6 日間投与（投与 4～9 日目；ただし、投与 9 日目は朝投与のみ）
クロピドグレル＋アスピリン：アスピリンを 3 日間（投与 1～3 日目）単独投与後、クロピドグレルを 1 日 1 回 6 日間投与（投与 4 日目に初回負荷量 300 mg、投与 5～9 日目に維持用量 75 mg）
なお、アスピリンは、投与 1 日目に初回負荷量 300 mg、投与 2～9 日目に維持用量 75 mg を、1 日 1 回投与。
試験 D5130C05261 の治験総括報告書、表 S2 から引用

コラーゲン誘発 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）は、投与 4 日目（チカグレロル又はクロピドグレル初回投与時）及び投与 9 日目（定常状態）のいずれにおいても、クロピドグレルとアスピリンの併用時（IPA_{max} 約 60～70%）に比べて、チカグレロルとアスピリンの併用時（IPA_{max} 約 80%）で高かった。コラーゲン誘発 IPA の平均値は、アスピリン単独投与時（投与 3 日目）に比べて、チカグレロルとアスピリンの併用時及びクロピドグレルとアスピリンの併用時の投与 4 日目及び 9 日目には約 2 倍高かった。

平均出血時間は、チカグレロルとアスピリンの併用時の初回投与後 4 時間（投与 4 日目）及び定常状態の投与前（投与 9 日目）では、アスピリン単独投与後 4 時間（投与 3 日目）及び投与前（投与 1 日目及び 4 日目）に比べて、それぞれ 3 倍及び 6 倍延長したが、クロピドグレルとアスピリンの併用時では延長しなかった。チカグレロルとアスピリンの併用時の初回投与後 4 時間

（投与 4 日目）及び定常状態の投与前（投与 9 日目）では、クロピドグレルとアスピリンの併用時の同評価時点に比べて、それぞれ 2 倍及び 3 倍延長した。投与 9 日目（定常状態）の投与後 4 時間では、同日の投与前に比べて、チカグレロルの血漿中濃度は 2 倍高かったにもかかわらず平均出血時間は減少したことから、チカグレロルの血漿中濃度と出血時間の間に予測できる関連性はないことが示唆された。

2.7.6.2.43.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

個々の被験者のチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に対する出血時間の散布図を作成し、出血時間と血漿中濃度の関係を検討した。チカグレロル投与により出血時間が延長したが、出血時間とチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度の間に予測できる関連性はみられなかった。

2.7.6.2.43.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 357に示した。

本試験全体で 4 例に有害事象（鼻出血、鼓腸、下痢、悪心、歯不快感）が発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。

試験期間中及び試験終了後 30 日以内に死亡した被験者はなく、死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による試験中止例の報告はなかった。

チカグレロルとアスピリンの併用後に出血時間が延長したが、有害事象の増加、特に出血に関連する有害事象の増加はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図（QT 間隔を含む）に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 357 有害事象の発現例数（試験 D5130C05261：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数 [a]	
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 200 mg 1 日 2 回とｱｽﾋﾟﾘﾝの併用 16 例	ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ初回 300 mg＋75 mg 1 日 1 回とｱｽﾋﾟﾘﾝの併用 16 例
全有害事象	3	1
重篤な有害事象	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	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 D5130C05261 の治験総括報告書、表 22 から引用

2.7.6.2.43.3 結論

健康な男性及び女性被験者を対象に、2 期クロスオーバー法により、各投与期にアスピリンを 3 日間単独投与後、アスピリン併用下でチカグレロル（200 mg 1 日 2 回）又はクロピドグレル（初回負荷量 300 mg、維持用量 75 mg 1 日 1 回）を 6 日間反復投与し、チカグレロルとアスピリンを併用したときの薬力学的作用を、クロピドグレルとアスピリンを併用したときと比較するとともに、安全性及び忍容性を比較した。併せて、チカグレロルとアスピリンを併用したときの薬力学的作用をアスピリンを単独投与したときと比較し、また、アスピリン併用下でのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を評価した。

チカグレロルとアスピリンを併用したときの 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）は、クロピドグレルとアスピリンを併用したときと比べて、チカグレロル又はクロピドグレルの初回投与後及び定常状態のいずれの時点でも統計学的に有意に高かった。

チカグレロルは、初回投与後及び定常状態のいずれの時点でも、投与後 2 時間以内に速やかかつほぼ完全に ADP 誘発血小板凝集（最終凝集率を測定）を阻害したのに対し、クロピドグレルの初回投与後及び定常状態の IPA_{max} はそれぞれ 65%及び 88%で、いずれも投与後 4 時間であった。

血小板凝集阻害作用の個人差は、チカグレロル投与時よりもクロピドグレル投与時にかなり大きく、特に、クロピドグレルの初回負荷量投与時に大きかった。

ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は、アスピリンを単独投与したときに比べてチカグレロルとアスピリンを併用したときの方が、初回投与後及び定常状態のいずれの時点でも、有意に高かった。

コラーゲン誘発 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）は、アスピリン単独投与したときに比べてチカグレロルとアスピリンを併用したときの方が、初回投与後及び定常状態のいずれの時点でも、有意に高かった。

チカグレロルとアスピリンを併用したときの出血時間は、クロピドグレルとアスピリンを併用したときに比べて、初回投与後で 2 倍、定常状態で 3 倍延長し、また、アスピリンを単独投与したときに比べて、初回投与後で 3 倍、定常状態で 6 倍延長した。個々の被験者のチカグレロルの血漿中濃度と出血時間との間に予測できる関連性はみられなかった。チカグレロルとアスピリンの併用により、出血時間が延長したが、有害事象の増加、特に出血に関連する有害事象の増加はみられなかった。

健康被験者にアスピリン併用下でチカグレロルを反復投与したときの忍容性は良好であった。アスピリン併用下でのチカグレロル投与は、臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見を臨床的に明らかな程度まで変化させないと考えられた。また、アスピリン併用下でのチカグレロル投与は、12 誘導心電図のパターン（QT 間隔を含む）を変化させないと考えられた。

2.7.6.2.44 健康被験者における薬力学試験（チカグレロル及びクロピドグレルの初回負荷量の比較）（試験 D5130C00029）

2.7.6.2.44.1 試験方法

試験方法の概略を表 358に示した。

表 358 試験方法の概略（試験 D5130C00029）

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 2 用量の初回負荷量（270 mg 及び 540 mg）を投与したときの薬力学を、クロピドグレル（PLAVIX®）の初回負荷量 600 mg を投与したときと比較する二重盲検無作為化 3 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： チカグレロルの初回負荷量（270 mg 及び 540 mg）投与後の ADP 誘発 IPA を、クロピドグレルの初回負荷量（600 mg）投与後と比較する。 副次的目的： ・ チカグレロルの初回負荷量（270 mg 及び 540 mg）の安全性及び忍容性を、クロピドグレルの初回負荷量（600 mg）と比較する。 ・ チカグレロルの初回負荷量（270 mg 及び 540 mg）単回投与後のチカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を評価する。 ・ クロピドグレルの初回負荷量（600 mg）単回投与後のクロピドグレル及びその非活性代謝物 SR26334 の体内動態を評価する。 ・ チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と ADP 誘発 IPA の薬物動態／薬力学的作用の関係を評価する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、3 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 18～65 歳の全般的に健康な男性又は女性。ただし、女性の場合、妊娠の可能性がないこと（子宮摘出後又は閉経後）；体重 50 kg 以上；BMI 18～30 kg/m^2；バイタルサイン及び臨床検査値を含む通常の診察の結果並びに心電図に問題のない者
主要な除外基準	チカグレロル錠又はチカグレロル錠プラセボの賦形剤に対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；クロピドグレル若しくはクロピドグレルと化学構造が類似した薬剤又はこれらの賦形剤に対して不耐性又は過敏症を発現したことがある者；努力性肺活量（FVC）又は 1 秒量（FEV_1）が、当該被験者の年齢及び性別に対応する各予測値に満たないことが、スパイログラムから判明した者；喫煙者又はスクリーニング前 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 24 例、試験完了例数として 18 例以上
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤（製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：チカグレロル錠 90 mg と外観上識別不能なプラセ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 358　試験方法の概略（試験 D5130C00029）

項目	内容
	ボ（製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]） クロピドグレル錠 75 mg（製剤番号：該当なし）（ロット番号 [redacted]）（実施医療機関にて PLAVIX® を購入）
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与 1 日目に、6 つの投与順序（以下に示す処方 A、B 及び C を、ABC、BCA、CAB、CBA、ACB 又は BAC の順序で投与する）のいずれかに無作為に割り付けた。次の投与期の投与 1 日目までにウォッシュアウト期間（14 日間以上）を設けた。 処方 A：クロピドグレル 600 mg（クロピドグレル錠×8）を単回経口投与 処方 B：チカグレロル 270 mg（チカグレロル錠×3 及びチカグレロル錠プラセボ×5）を単回経口投与 処方 C：チカグレロル 540 mg（チカグレロル錠×6 及びチカグレロル錠プラセボ×2）を単回経口投与 治験薬は一晩絶食後（10 時間以上）に投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。被験者は、目隠しをされた状態で治験薬を服用した。
投与期間	単回投与×3 期 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×3 期（各 4 日間）のクロスオーバーとし、投与期の間の各ウォッシュアウト期間を 14 日間以上、投与期第 3 期の完了後 4～7 日に追跡調査を設定した。 被験者は、各投与期の投与前日に実施医療機関へ入院し、投与後 72 時間の採血及びすべての安全性評価を完了するまで入院した。
評価項目	薬力学 20、50 及び 100 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。以下の IPA に関するパラメータも同様）（主要評価項目）；各 ADP 濃度での投与後 0～12 時間、0～24 時間及び 0～72 時間の IPA－時間曲線下面積 $AUEC_{0\text{-}12}$、$AUEC_{0\text{-}24}$ 及び $AUEC_{0\text{-}72}$（線形台形法を用いて推定）（主要評価項目）；最大血小板凝集阻害率 IPA_{max} 及び最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$（主要評価項目）；フローサイトメトリーによる ADP 未刺激下及び刺激下の血小板表面マーカー（CD41、CD61、CD41/CD61 共発現、CD62P、PAC-1 及び CD31）測定 薬物動態 チカグレロル及び AR-C124910XX：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 $AUC_{0\text{-}t}$、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、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL/F（チカグレロルのみ）、チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比 クロピドグレル及び SR26334（クロピドグレルの非活性代謝物）：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、$t_{½}$、CL/F（クロピドグレルのみ）、クロピドグレルに対する SR26334 の C_{max} 比及び AUC 比 薬物動態／薬力学的作用の関係 チカグレロル、AR-C124910XX、及びチカグレロルと AR-C124910XX を合わ

表 358　試験方法の概略（試験 D5130C00029）

項目	内容
	せた血漿中濃度と ADP 誘発 IPA との関係（シグモイド E_{max} モデルによる） 安全性 有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）、臨床検査値、スパイロメトリー検査、Modified Borg Scale、Bidirectional Dyspnoea Scale、12 誘導心電図、身体所見
解析方法	主要エンドポイントを IPA_{max} 及び AUEC（いずれも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）とし、それぞれについて各 ADP 濃度別に統計解析を実施した。IPA_{max} 及び AUEC それぞれについて、処方、投与順序及び投与期を固定効果、順序内被験者を変量効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。処方間差の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。
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

2.7.6.2.44.2　試験成績

2.7.6.2.44.2.1　被験者の内訳

スクリーニングされた 114 例中 24 例が無作為割付けされ、このうち 23 例が試験を完了し、1 例が試験を中止した。中止例は投与期第 1 期を完了後、投与期第 2 期の治験薬投与前に中止基準（アラキドン酸誘発 IPA が 13%〔中止基準 40%以下〕）に該当したため中止した。クロピドグレル 600 mg、チカグレロル 270 mg 及びチカグレロル 540 mg を投与された被験者は、それぞれ 23 例、24 例及び 23 例であった。

治験薬の投与を受けた 24 例すべてを安全性解析対象とした。試験を完了し、薬力学及び薬物動態解析の評価が可能な 23 例を薬力学及び薬物動態解析の対象とした。ただし、薬力学及び薬物動態の処方別の集計は各処方の投与例を対象とし、薬物動態／薬力学の評価は、チカグレロル 270 mg 又は 540 mg が投与された 24 例を対象として集計した。

無作為割付けされた 24 例の内訳は男性 9 例、女性 15 例であり、平均年齢は 49.9 歳（範囲：25～62 歳）、平均体重は 71.0 kg（範囲：56.4～90.0 kg）、平均 BMI は 26.7kg/m^2（範囲：21.0～32.7 kg/m^2）であった。人種別ではヒスパニック系 22 例、白人 2 例であった。

2.7.6.2.44.2.2　薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル 270 mg 及び 540 mg をそれぞれ単回経口投与したとき、チカグレロルは速やかに吸収され、チカグレロルの t_{max} の中央値はいずれの用量でも 2.0 時間であった。いずれの用量でも活性を保持する代謝物 AR-C124910XX は速やかに生成され、AR-C124910XX の t_{max} の中央値はチカグレロル 270 mg 投与時で 2.0 時間、チカグレロル 540 mg 投与時で 3.0 時間であった。チカグレロル及び AR-C124910XX の C_{max}（幾何平均、以下同様）は、チカグレロルの用量を 2 倍にしたとき、それぞれ 87%及び 66%上昇した。チカグレロルの CL/F 及び $t_{½}$は、いず

れの用量でもそれぞれ約 16 L/h 及び約 12 時間であった。AR-C124910XX の $t_{½}$はいずれの用量でもほぼ同じで、チカグレロルの $t_{½}$ともほぼ同じであった。チカグレロル 270 mg 投与時及び 540 mg 投与時のチカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比はそれぞれ 27%及び 24%、AUC 比はそれぞれ 43%及び 40%であった。

クロピドグレルの血漿中濃度については、保管によって検体中のクロピドグレル濃度が増加することが、検体の分析中に判明した。したがって、データの妥当性が疑わしいため、クロピドグレルのデータは報告しなかった。

健康被験者にクロピドグレル 600 mg を単回経口投与したとき、クロピドグレルから SR26334 の生成は速やかで、SR26334 の t_{max} の中央値は 1.5 時間と小さかった。終末相では、SR26334 の血漿中濃度は $t_{½}$（幾何平均）9 時間で減少した。SR26334 の C_{max} の幾何平均は 27546 ng/mL であった。

2.7.6.2.44.2.3 薬力学の結果

健康被験者にチカグレロル 270 mg 及び 540 mg 並びにクロピドグレル 600 mg をそれぞれ単回経口投与したときの、20、50 及び 100 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の $TIPA_{max}$、IPA_{max}、$AUEC_{0-12}$、$AUEC_{0-24}$ 及び $AUEC_{0-72}$ を表 359に示した。

20 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定、以下同様）の $TIPA_{max}$ の中央値は、チカグレロル投与時には 2 用量ともに 2.0 時間、クロピドグレル投与時には 12.0 時間であった。チカグレロル投与時には 2 用量ともに意義のある血小板凝集阻害が投与後 0.5 時間以内にみられ、クロピドグレル投与時に比べて速やかな作用発現が示された。IPA_{max} は、チカグレロル投与時には 2 用量ともに 100%に近かったのに対し、クロピドグレル投与時には 90%未満であった。チカグレロル投与時とクロピドグレル投与時との IPA_{max} の平均の差は、チカグレロルの用量 270 mg（チカグレロル 270 mg－クロピドグレル）では 10.3%（95%信頼区間：5.0～15.6%）、用量 540 mg（チカグレロル 540 mg－クロピドグレル）では 11.9%（95%信頼区間：6.5～17.2%）であった。チカグレロル 2 用量間の IPA_{max} の平均の差（チカグレロル 540 mg－チカグレロル 270 mg）は 1.5%（95%信頼区間：-0.4～3.5%）であり、ほとんど差がなかった。

20 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定、以下同様）の $AUEC_{0-12}$ は、クロピドグレル投与時に比べてチカグレロル投与時で 2 用量ともに高かった。チカグレロル投与時とクロピドグレル投与時との $AUEC_{0-12}$ の平均の差は、チカグレロルの用量 270 mg（チカグレロル 270 mg－クロピドグレル）では 216.2%·h（95%信頼区間：111.9～320.5%·h）、用量 540 mg（チカグレロル 540 mg－クロピドグレル）では 304.7%·h（95%信頼区間：200.4～409.0%·h）であった。チカグレロル 2 用量間の差は 87.3%·h（95%信頼区間：16.8～157.8%·h）であり、チカグレロル 540 mg 投与時の $AUEC_{0-12}$ は 270 mg 投与時に比べてやや高かった。この差は主に、チカグレロル 540 mg 投与時にはより高い血漿中濃度が持続するためであり、時間とともに差は顕著になり、2 用量間の $AUEC_{0-24}$ 及び $AUEC_{0-72}$ の平均の差は、それぞれ 254.4%·h（95%信頼区間：92.2～416.7%·h）及び 1484.5%·h（95%信頼区間：1097.3～1871.7%·h）であった。

血小板凝集の誘発に 50 µmol/L 及び 100 µmol/L ADP を用いた場合には、いずれも上記の各比較と同様の結果のパターンがみられた。予想した通り、IPA_{max} 及び AUEC の絶対値は、ADP 濃度 20 µmol/L に比べて 50 µmol/L 及び 100 µmol/L でいずれも低下した。

表 359　健康被験者にチカグレロル 270 mg 及び 540 mg 並びにクロピドグレル 600 mg をそれぞれ単回経口投与したときの、20、50 及び 100 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）（試験 D5130C00029：薬力学解析対象集団）

ADP 濃度	パラメータ	平均値（変動係数）		
		チカグレロル 270 mg 単回 24 例	チカグレロル 540 mg 単回 23 例	クロピドグレル 600 mg 単回 23 例
20 µmol/L	$TIPA_{max}$ (h) [a]	2.0 (1.0～12.0)	2.0 (0.5～12.0)	12.0 (2.0～48.0)
	IPA_{max} (%)	97.9 (4.8)	99.3 (1.8)	87.3 (20.7)
	$AUEC_{0\text{-}12}$ (%·h)	1040 (23.2)	1121 (5.3)	817 (36.1)
	$AUEC_{0\text{-}24}$ (%·h)	1997 (31.8)	2236 (6.3)	1765 (38.7)
	$AUEC_{0\text{-}72}$ (%·h)	3673 (34.7)	5146 (16.9)	4771 (51.4)
50 µmol/L	$TIPA_{max}$ (h) [a]	2.0 (1.0～12.0)	2.0 (0.5～12.0)	4.0 (2.0～24.0)
	IPA_{max} (%)	93.3 (9.4)	95.6 (8.7)	76.3 (40.7)
	$AUEC_{0\text{-}12}$ (%·h)	956 (43.2)	1055 (13.1)	691 (128.3)
	$AUEC_{0\text{-}24}$ (%·h)	1803 (59.3)	2064 (13.7)	1475 (73.4)
	$AUEC_{0\text{-}72}$ (%·h)	3185 (47.6)	4262 (24.2)	4024 (82.6)
100 µmol/L	$TIPA_{max}$ (h) [a]	2.0 (1.0～12.0)	2.0 (0.5～12.0)	12.0 (2.0～48.0)
	IPA_{max} (%)	84.8 (18.8)	88.7 (18.7)	69.2 (52.3)
	$AUEC_{0\text{-}12}$ (%·h)	847 (55.5)	957 (22.4)	604 (915.8)
	$AUEC_{0\text{-}24}$ (%·h)	1555 (72.3)	1833 (24.1)	1312 (619.3)
	$AUEC_{0\text{-}72}$ (%·h)	2601 (91.5)	3490 (31.8)	3389 (109.7)

a　$TIPA_{max}$ (h)：中央値（範囲）
試験 D5130C00029 の治験総括報告書、表 S1 から引用

チカグレロル 270 mg 及び 540 mg 並びにクロピドグレル 600 mg をそれぞれ単回経口投与したときの 20 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移を図 67に示した。50 µmol/L 及び 100 µmol/L ADP 誘発 IPA の推移にも、同様のパターンがみられた。

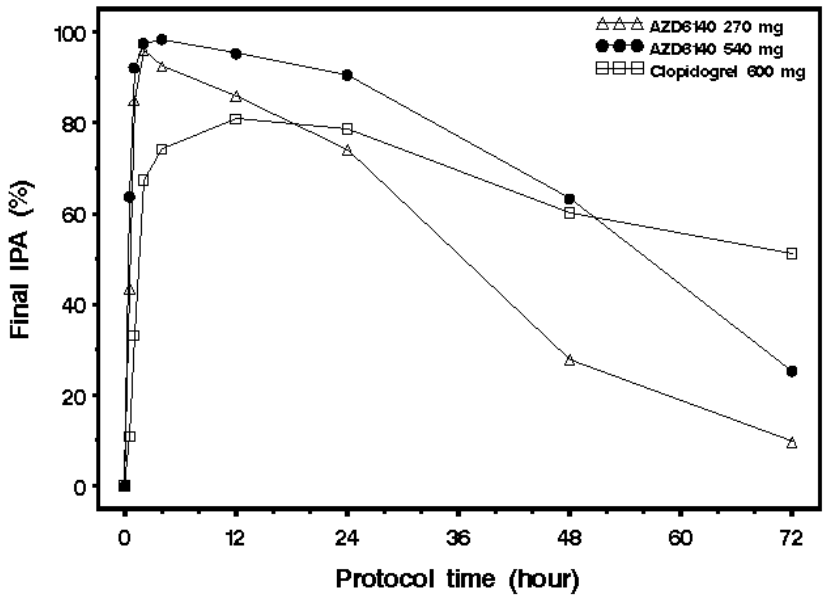


図 67　健康被験者にチカグレロル 270 mg 及び 540 mg 並びにクロピドグレル 600 mg をそれぞれ単回経口投与したときの 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移（試験 D5130C00029：薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル
試験 D5130C00029 の治験総括報告書、図 S1 から引用

最大凝集率を測定した場合の ADP 誘発血小板凝集阻害作用（$TIPA_{max}$、IPA_{max} 及び AUEC）でみられたパターンは、最終凝集率を測定した場合と同様であった。チカグレロル及びクロピドグレルは血小板凝集反応における $P2Y_1$ 受容体を介した反応を阻害しないため、予想した通り、最大凝集率を測定した場合の IPA_{max} 及び AUEC の値は、最終凝集率を測定した場合に比べて低かった。チカグレロル投与時の $TIPA_{max}$ は、2 用量ともに最終凝集率を測定した場合の 2 時間（20 μmol/L ADP 誘発時の中央値、以下同様）に比べて最大凝集率を測定した場合には 4 時間とやや延長したが、クロピドグレル投与時の 12 時間と比較するとかなり短かった。20 μmol/L ADP 誘発時の IPA_{max} 及び $AUEC_{0\text{-}12}$（いずれも最大凝集率を測定、以下同様）は、チカグレロル投与時では 2 用量ともにクロピドグレル投与時よりも高かった。チカグレロル投与時とクロピドグレル投与時との IPA_{max} の平均の差は、チカグレロルの用量 270 mg（チカグレロル 270 mg－クロピドグレル）では 20.8%（95%信頼区間：15.1～26.5%）、用量 540 mg（チカグレロル 540 mg－クロピドグレル）では 22.6%（95%信頼区間：16.9～28.4%）であった。同様に、$AUEC_{0\text{-}12}$（最大凝集率を測定）の平均の差は、用量 270 mg（チカグレロル 270 mg－クロピドグレル）では 312.4%·h（95%信頼区間：236.1～388.7%·h）、用量 540 mg（チカグレロル 540 mg－クロピドグレル）では 378.3%·h（95%信頼区間：302.0～454.6%·h）であった。

血小板表面マーカーとして、CD31、CD41、CD61 及び CD41/CD61 共発現をベースライン（ADP 未刺激下）及び ADP 付加後（ADP 刺激下）にフローサイトメトリーにより評価した。これらのマーカーはベースラインでは治験薬の存在下で正常値を維持し、ADP 付加後はチカグレロル 270 mg 投与時、チカグレロル 540 mg 投与時及びクロピドグレル投与時の間に顕著な差はみられなかった。

また、血小板活性化マーカーとして、PAC-1 及び CD62P をベースライン及び ADP 付加後に評価した。これらのマーカーはベースラインでは正常で低値であり、ADP 付加後に上昇した。

治験薬投与後にみられた血小板の活性化の阻害は、クロピドグレル投与後よりもチカグレロル 270 mg 及び 540 mg 投与後の方が、より速やか、かつ、より大きく、この結果は血小板凝集阻害プロファイルと一致するものであった。

2.7.6.2.44.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度に対する 20、50 及び 100 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）のシグモイド型の濃度－作用曲線から得られる最大効果（E_{max}）は、それぞれ 94.5%、90.0%及び 85.0%であった。血漿中濃度－作用の関係から、血小板凝集誘発刺激に 20 μmol/L ADP を用いたときにはチカグレロルは血小板凝集をほぼ完全に阻害することが示されたが、E_{max} は ADP 濃度の上昇に伴い低下した。チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度に対する 20、50 及び 100 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の 50%有効濃度（EC_{50}）は、それぞれ 73.2 ng/mL、111.7 ng/mL 及び 185.2 ng/mL であった。推定された EC_{50} は ADP 濃度の上昇に伴い上昇しており、高い ADP 濃度での誘発刺激に対して同程度の血小板凝集阻害作用を得るためには、チカグレロル及び AR-C124910XX の高い血漿中濃度が必要であることが示された。

最大凝集率を測定した場合では、各 ADP 濃度での IPA（最大凝集率を測定）の E_{max} は約 75%に低下した。各 ADP 濃度で推定された EC_{50} は、それぞれで最終凝集率を測定した場合の推定値と同様であった。

2.7.6.2.44.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 360に示した。

全体で 18 例の健康被験者に 26 件の有害事象が発現した。投与群別では、クロピドグレル 600 mg 投与時に 7 例（30.4%）11 件、チカグレロル 270 mg 投与時に 5 例（20.8%）6 件、チカグレロル 540 mg 投与時に 6 例（26.1%）9 件の有害事象が発現した。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。最も多く認められた有害事象は悪心で、クロピドグレル 600 mg 投与時に 2 例（8.7%）、チカグレロル 540 mg 投与時に 2 例（8.7%）発現した（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。

死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。

臨床検査値、12 誘導心電図に臨床的に重要な変化及び傾向は認められなかった。呼吸困難の評価（呼吸数、Modified Borg Scale、Bidirectional Dyspnoea Scale 及びスパイロメトリー）、バイタルサイン及び身体所見に治験薬との関連性がある変化及び傾向は認められなかった。

チカグレロル及びクロピドグレルの忍容性は概ね良好であった。本試験においてチカグレロル開発の継続に対する新たな安全性の問題は認められなかった。

表 360　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00029：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	クロピドグレル 600 mg 単回 23 例		チカグレロル 270 mg 単回 24 例		チカグレロル 540 mg 単回 23 例	
有害事象発現例数	例数	(%)[a]	例数	(%)[a]	例数	(%)[a]
全有害事象	7	(30.4)	5	(20.8)	6	(26.1)
重篤な有害事象	0		0		0	
死亡	0		0		0	
死亡以外の重篤な有害事象	0		0		0	
治験薬投与中止に至った有害事象	0		0		0	
その他の重要な有害事象[b]	0		0		0	
有害事象発現件数	件数		件数		件数	
全有害事象	11		6		9	

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 D5130C00029 の治験総括報告書、表 33 から引用

2.7.6.2.44.3　結論

健康被験者を対象に、チカグレロルの初回負荷量（270 mg 及び 540 mg）及びクロピドグレルの初回負荷量（600 mg）をそれぞれ単回経口投与する 3 期クロスオーバー試験により、チカグレロルの初回負荷量投与後とクロピドグレルの初回負荷量投与後の薬力学（ADP 誘発 IPA）を比較するとともに、安全性及び忍容性を比較し、薬物動態及び薬物動態／薬力学的作用の関係を評価した。

被験者の人口統計学的特性は、本試験の主要目的及び副次的目的の評価に適していた。

20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の $TIPA_{max}$ の中央値は、クロピドグレル 600 mg 投与時の 12.0 時間と比べて、チカグレロル投与時では 2 用量ともに 2.0 時間と明らかに短かったことから、チカグレロルの作用発現がクロピドグレルよりも速やかで、チカグレロルの最高血漿中濃度到達時間と一致することが示された。

チカグレロル投与時の IPA_{max} は、2 用量ともにクロピドグレル 600 mg 投与時に比べて高く、20 μmol/L ADP 誘発 IPA_{max}（最終凝集率を測定）の平均値は 2 用量間で同程度で 95%を超えており、$P2Y_{12}$ 受容体をほぼ完全に阻害することが示された。

投与後 12 時間の AUEC（$AUEC_{0\text{-}12}$）は、チカグレロル投与時では 2 用量ともにクロピドグレル投与時に比べて高く、チカグレロルがより速やかでより高い血小板凝集阻害作用をもたらすことを反映した。AUEC は、投与後 0 時間からより長い時点までの値を算出するほど、チカグレロル 270 mg 投与後に比べて 540 mg 投与後でより高値となり、270 mg 投与後に比べて 540 mg 投与後でより高い血漿中濃度が長時間持続していることを反映していた。

チカグレロルの血漿中濃度と ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）との関係の検討より、血小板凝集誘発刺激に 20 μmol/L ADP を用いたときにはチカグレロルは血小板凝集をほぼ完全に阻害

することが示されたが、E_{max} は ADP 濃度の上昇に伴い低下した。推定された EC_{50} は ADP 濃度の上昇に伴い上昇しており、高い ADP 濃度での誘発刺激に対して同程度の血小板凝集阻害作用を得るためには、チカグレロル及び AR-C124910XX の高い血漿中濃度が必要であることが示された。

チカグレロル及びクロピドグレルの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.2.45 QTc 評価試験（試験 D5130C00037）

2.7.6.2.45.1 試験方法

試験方法の概略を表 361に示した。

表 361 試験方法の概略（試験 D5130C00037）

項目	内容
治験の標題	18～45 歳の健康被験者を対象に、モキシフロキサシン（AVELOX®）を陽性対照として、AZD6140 900 mg 単回経口投与の QTc 間隔に対する影響をプラセボと比較する二重盲検無作為化単施設 3 期クロスオーバー第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康被験者を対象として、プラセボに対するチカグレロル 900 mg 単回経口投与直後の 24 時間における心室再分極への影響を、時点別の QTcX（試験固有の補正式により心拍数の影響を補正した QT 間隔）の変化量における処方間差の最大値により評価する。また、主要評価項目（QTcX）についてモキシフロキサシンとプラセボの間で比較し、分析感度を評価する。 副次的目的： 1. モキシフロキサシン投与後の時点別の QT 間隔の変化量においてプラセボに対する差の最大値を評価する。 2. チカグレロル 900 mg 単回経口投与直後の 24 時間における心室再分極への影響を、QTcB（Bazett 補正法）及び QTcF（Fridericia 補正法）を測定することにより、プラセボと比較する。 3. チカグレロル 900 mg を単回投与したときのチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の体内動態を評価する。 4. チカグレロル 900 mg 単回経口投与直後の 24 時間における血漿中濃度と心室再分極への影響との関係を検討する。 5. 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	単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～45 歳の男性；BMI 20～28 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	スクリーニング又は組入れ時に心電図異常所見がみられた者；不整脈又は QT 間隔延長の既往歴又は家族歴のある者；スクリーニング時に心拍数が 50 bpm 未満の者；加算平均心電図から判読した QTcB が 480 ms を超える者又は QTcF が 450 ms を超える者；血管迷走神経性反応（失神又は失神寸前の状態の既往）、PQ 間隔延長（0.22 s を超える）又は異所性収縮の傾向のみられる者；第 1 度、第 2 度又は第 3 度心ブロックの既往歴のある者；キノロンに対するアレルギーの既往歴のある者
目標症例数	無作為割付け例数として約 36 例、解析対象例数として 30 例
症例数の設定根拠	症例数が健康被験者 30 例であれば、QTcX の被験者内変動を 11.1 ms と仮定した場合に、実薬投与の影響がないとき（時点別の平均値の差〔実薬－プラ

表 361　試験方法の概略（試験 D5130C00037）

項目	内容
	セボ〕の真の最大値が 0）の QTcX の処方間差の片側 95%信頼区間が +10 ms 未満に収まる確率は 90%となる。以上に基づき、解析対象例数 30 例を設定した。
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]） チカグレロル錠プラセボ：チカグレロル錠 90 mg と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]） モキシフロキサシン[redacted]：スウェーデンオレンジ色の[redacted]、AVELOX®（モキシフロキサシン）錠（フィルムコート錠）400 mg [redacted]：（製剤番号：該当せず）（ロット番号 [redacted]） モキシフロキサシン[redacted]プラセボ：スウェーデンオレンジ色の[redacted]、[redacted]；モキシフロキサシン[redacted]と識別不能なプラセボ（製剤番号：該当せず）（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、6 つの投与順序（以下に示す処方 A、B 及び C を、ABC、BCA、CAB、CBA、ACB 又は BAC の順序で投与する）のいずれかに無作為に割り付けた。次の投与期の投与 1 日目までにウォッシュアウト期間（7～14 日間）を設けた。 処方 A：チカグレロル 900 mg（錠剤×10）及びモキシフロキサシンプラセボ（[redacted]製剤×1）を単回経口投与（以下、チカグレロル投与） 処方 B：チカグレロルプラセボ（錠剤×10）及びモキシフロキサシン 400 mg（[redacted]製剤×1）を単回経口投与（以下、モキシフロキサシン投与） 処方 C：チカグレロルプラセボ（錠剤×10）及びモキシフロキサシンプラセボ（[redacted]製剤×1）を単回経口投与（以下、プラセボ投与） すべての治験薬は、一晩絶食後（10 時間以上）に投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。
投与期間	単回投与×3 期
治験スケジュール	表 362を参照。 スクリーニング期間 21 日間以内、投与期×3 期（各 5 日間）のクロスオーバーとし、投与期の間の各ウォッシュアウト期間を 7～14 日間とし、投与期第 3 期の退院（投与後約 72 時間）後 4～7 日に追跡調査を設定した。
評価項目	<u>薬力学</u> RR 間隔、QTcX（主要評価項目）、QTcF、QTcB、QT_{tang}、QRS、PR 間隔 <u>薬物動態</u> チカグレロル：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

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 361　試験方法の概略（試験 D5130C00037）

項目	内容
	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-t}、消失半減期 $t_{½}$、経口クリアランス CL/F AR-C124910XX 及び AR-C133913XX：C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{0-t}、$t_{½}$、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 薬物動態／薬力学的作用の関係 ・ チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の血漿中濃度に対する平滑化した dECG 間隔（QTcX、QTcF、QTcB 及び QT_{tang}）の平均値のプロット ・ チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の AUC 及び C_{max} に対する QTcX、QTcF、QTcB 及び QT_{tang} の投与後 0 時間から無限大時間までの作用－時間曲線下面積 AUEC 安全性 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体所見
解析方法	薬力学：主たる解析誘導とした V_2 誘導から QTc 間隔を測定し、解析を実施した。 それぞれの実薬とプラセボの差（チカグレロループラセボ、モキシフロキサシンープラセボ）と両側 95%信頼区間を同一のモデルにより推定した。各被験者で QTcX 測定を各期に 1 セット、合計 3 セット実施した。評価時点 1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間における QTcX 間隔を平滑化し、反復測定共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルには、処方、投与期、投与順序、QTc の評価時点（QTc を算出したデジタル心電図〔dECG〕のサンプル測定時の投与時点を 0 時間とした相対的な時間）、投与期と QTc の評価時点の交互作用、処方と QTc の評価時点の交互作用、及びベースラインの QTcX 値を因子として含めた。投与順序内の被験者を変量効果とした。時点間の相関構造は AR(1)を仮定した。平滑化された QTcF、QTcB 及び QT_{tang} 間隔についても同様の反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析した。
治験実施施設	スウェーデン 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 362　治験スケジュール（試験 D5130C00037）

項目	来院 1 ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ [a]	来院 2、来院 3 及び来院 4 投与期：第 1 期、第 2 期、第 3 期 [b]																来院 5 追跡調査 [c]
日	-21～ -2	-1	1											2		3	4	退院後 4～7 日目
時間			Pre	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	18	24	36	48	72[d]	
同意取得、人口統計学的特性、病歴・手術歴	X																	
通常の診察 [e]	X																	X
簡易診察		X																
選択・除外基準 [f]	X	X	X															
バイタルサイン [g]	X		X						X		X			X		X	X	X
安全性評価の 12 誘導心電図 [h]	X		X						X									X
安静時連続 12 誘導 dECG [i]			X==========						==========X	X	X	X		X				
心電図テレメトリー [j]			X==========						==========	==========	==========	==========		==========X				
安全性評価の臨床検査 [k]	X	X														X		X
尿中薬物検査	X	X																
HIV 抗体、B 型及び C 型肝炎検査	X																	
入院		X																
入院期間			X==========						==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========X	
無作為割付け			X															
遺伝子検査用採血 [l]				X														
治験薬投与 [m]					X													
薬物動態評価用検体採取 [n]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬	X==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========X	
有害事象 [o]	X==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========	==========X	
退院 [d]																	X	

Pre：投与前、dECG：デジタル心電図、HIV：ヒト免疫不全ウイルス

a　スクリーニングのための来院は投与 1 日目の 21 日前以降に実施し、2 回に分けてもよいこととした。

b　投与期は投与前日から投与後 72 時間までとした。
c　追跡調査のための来院は退院後 4～7 日目に実施した。
d　退院は投与後約 72 時間とした。
e　通常の診察は、スクリーニング時及び追跡調査時に実施した。簡易診察は、各投与期の入院時に実施した。
f　投与前日から投与前までに適格性を再確認した。
g　安静時血圧、呼吸数及び心拍数を測定した。血圧及び呼吸数は心電図測定の前後いずれかに測定した。体重、身長及び体温はスクリーニング時に測定した。体温は、各投与期の投与 1 日目にも測定した。
h　安全性評価の 12 誘導心電図を収集及び印刷し、治験担当医師が確認した。
i　EClysis©解析用の安静時連続 12 誘導 dECG を、投与前は 10 分間、投与後は投与後 4 時間までは 30 分間記録した。その後、投与後 6、8、12 及び 24 時間では 5 分間記録した。各記録の開始前 10 分間以上は安静とし、すべての来院時の各記録時点で、被験者に同一の半臥位（股関節屈曲を最大 30°とし、ベッドの足板に足を接触させない）をとらせた。
j　投与前 30 分から投与後 24 時間まで連続してモニタリングした。
k　血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を含む。
l　遺伝子検査は任意とし、同意を別途取得後に実施。検体は治験薬投与前に採取した。
m　一晩絶食後（10 時間以上）に投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。
n　血液検体は、投与前（投与前 30 分以内）、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24、36、48 及び 72 時間に採取した。
o　重篤な有害事象は、同意取得時から追跡調査時まで収集した。有害事象は、投与 1 日目の初回投与時から追跡調査時まで収集した。
試験 D5130C00037 の治験総括報告書、表 3 から引用

2.7.6.2.45.2 試験成績

2.7.6.2.45.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた 36 例全例がいずれかの投与順序に無作為割付けされ、治験薬を投与された。このうち 33 例が試験を完了し、3 例が試験を中止した。中止例 3 例のうち 1 例は有害事象（INR 増加）のため、1 例は試験継続の拒否のため、残りの 1 例は重大な治験実施計画書違反のため試験を中止した（事象名：MedDRA/J ver.11.1）。処方別の治験薬投与例数は、処方 A（チカグレロル投与）35 例、処方 B（モキシフロキサシン投与）34 例及び処方 C（プラセボ投与）36 例であった。

安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けた 36 例全例を採用した。本試験中には薬物動態に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱はなく、薬物動態解析対象集団には、チカグレロルが投与された 35 例全例を採用した。また、薬力学パラメータに重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重要な逸脱もなかったが、1 例でプラセボ投与時の心電図の間隔データが利用不可（持続的な単発性の上室性期外収縮が二段脈でみられたため、心電図の約 50%が解釈不能〔V_2 及び V_5 誘導とも〕となり、当該データが SAS データベースに出力されず）であり、別の 1 例ではモキシフロキサシン投与時の dECG データが利用不可（T 波の形態が原因で V_2 誘導から測定した dECG データを解析に利用できず）であった。したがって、薬力学解析対象集団には、処方 A（チカグレロル投与）35 例、処方 B（モキシフロキサシン投与）33 例及び処方 C（プラセボ投与）35 例を採用した。薬物動態／薬力学解析対象集団には、処方 A（チカグレロル投与）で評価可能な薬物動態及び薬力学データが算出された 35 例を採用した。

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 36 例はすべて白人男性であり、平均年齢は 25.3 歳（範囲：20～37 歳）、平均体重は 78.5 kg（範囲：62.7～102.9 kg）、平均 BMI は 23.9 kg/m^2（範囲：20.0～27.9 kg/m^2）であった。

2.7.6.2.45.2.2 薬物動態の結果

健康被験者にチカグレロル 900 mg を単回経口投与したとき、チカグレロルの t_{max} の中央値は 3.0 時間（範囲：1.0～6.0 時間）であった。C_{max} 及び AUC の幾何平均（変動係数〔CV〕）は、それぞれ 4422.1 ng/mL（36.9%）及び 42327.7 ng·h/mL（30.8%）であった。

チカグレロルの代謝物について、t_{max} の中央値は、AR-C124910XX が 4.0 時間（範囲：2.0～8.0 時間）、AR-C133913XX が 3.0 時間（範囲：1.0～8.0 時間）であった。C_{max} の幾何平均（CV）は、AR-C124910XX が 884.6 ng/mL（29.6%）、AR-C133913XX が 393.6 ng/mL（33.8%）であり、AUC の幾何平均（CV）は、AR-C124910XX が 13987.8 ng·h/mL（31.1%）、AR-C133913XX が 3608.0 ng·h/mL（27.2%）であった。

AR-C133913XX は、比較的微量かつ薬理学的に不活性なチカグレロルの代謝物である。AR-C133913XX の C_{max} 及び AUC は、いずれもチカグレロルの 10%未満であった。

2.7.6.2.45.2.3 薬力学の結果

チカグレロル投与後 24 時間までの各評価時点の QTcX の平均値及びその推移は、プラセボ投与時と同様であった。平滑化した QTcX 間隔のベースラインからの変化量の最大値は、チカグレ

ロル、プラセボ及びモキシフロキサシンのいずれでも、投与後 24 時間までのすべての評価時点で、30 ms を超えなかった。QTcX の AUEC は、チカグレロル投与時とプラセボ投与時でほぼ同じであり、モキシフロキサシン投与時ではプラセボ投与時より高かった。

チカグレロル投与時の QTcX を反復測定 ANCOVA によりプラセボ投与時と比較した結果、すべての評価時点で、平均の処方間差の点推定値は 5 ms を下回り、その両側 95%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。時点別のチカグレロル投与時の QTcX に対する影響（QTcX の平均におけるプラセボ投与時との差）の最大値は、投与後 12 時間での 2.26 ms であり、その両側 95%信頼区間の上限は 6.05 ms であった。QTcF、QTcB 及び QT_{tang} についても、チカグレロル投与時とプラセボ投与時との処方間差の両側 95%信頼区間の上限の最大値は 10 ms を下回った。

モキシフロキサシン投与時の QTcX をプラセボ投与時と比較した結果、投与後 24 時間を除くすべての評価時点で、平均値の処方間差の点推定値は 5 ms を超え、その両側 95%信頼区間の上限は 10 ms を超えた。時点別のモキシフロキサシン投与時の QTcX に対する影響（QTcX の平均におけるプラセボ投与時との差）の最大値は、投与後 12 時間での 11.92 ms であり、その両側 95%信頼区間の上限は 15.81 ms であった。

2.7.6.2.45.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロルの血漿中濃度と QTcX 間隔延長との間に明らかな関連性はみられなかった。また、チカグレロル投与後に、QTcX の AUEC とチカグレロルの C_{max} 及び AUC との関係に大きな変化はみられなかった。QTcF、QTcB 及び QT_{tang} についても、同様の結果が得られた。

2.7.6.2.45.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 363に示した。

チカグレロルの忍容性は概ね良好であった。

有害事象の発現率は、チカグレロル投与時、モキシフロキサシン投与時及びプラセボ投与時でそれぞれ 62.9%、52.9%及び 50.0%であった。有害事象の大半は、軽度で、治験薬との関連性ありと判断された有害事象であり、試験終了時までに回復した。いずれの処方でも多く認められた有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎及び浮動性めまいであった（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。頭痛の発現率は、モキシフロキサシン投与時（14.7%）又はプラセボ投与時（13.9%）と比較してチカグレロル投与時（42.9%）で高かった。また、鼻咽頭炎の発現率も、モキシフロキサシン投与時（5.9%）又はプラセボ投与時（11.1%）と比較してチカグレロル投与時（22.9%）で高かった。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象により中止に至った被験者は 1 例であった。この被験者は、投与期第 2 期のモキシフロキサシン投与後に軽度の INR 増加のために中止に至った。この INR 増加は、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。

その他の重要な有害事象は 6 例（呼吸困難 3 例、鼻出血 3 例）で報告された。呼吸困難及び鼻出血はいずれも、チカグレロル投与時、モキシフロキサシン投与時及びプラセボ投与時で各 1 例にみられた。これらの有害事象は、すべて軽度で、処置なしで回復した。いずれも、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

臨床検査値、バイタルサイン、安全性評価の 12 誘導心電図及び身体所見では、チカグレロル投与による臨床的に重要な変化はみられなかった。なお、dECG モニタリング中に、チカグレロル投与時の 1 例で AV ブロック及び洞休止がみられたが、これは薬剤の作用ではなく生理学的変動と考えられた。

表 363　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00037：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 900 mg 単回 35 例		モキシフロキサシン 400 mg 単回 34 例		プラセボ 単回 36 例	
有害事象発現例数	**例数**	**(%)**	**例数**	**(%)**	**例数**	**(%)**
全有害事象	22	(62.9)	18	(52.9)	18	(50.0)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	17	(48.6)	14	(41.2)	10	(27.8)
死亡	0		0		0	
重篤な有害事象	0		0		0	
中止に至った有害事象	0		1	(2.9)	0	
その他の重要な有害事象 [b]	2	(5.7)	2	(5.9)	2	(5.6)
有害事象発現件数	**件数**		**件数**		**件数**	
全有害事象	46		33		35	
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	33		21		20	

チカグレロル 900 mg 単回：チカグレロル 900 mg 及びモキシフロキサシンプラセボを単回経口投与
モキシフロキサシン 400 mg 単回：チカグレロルプラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与
プラセボ単回：チカグレロルプラセボ及びモキシフロキサシンプラセボを単回経口投与

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 D5130C00037 の治験総括報告書、表 28 から引用

2.7.6.2.45.3　結論

健康被験者を対象に、モキシフロキサシンを陽性対照として、チカグレロル 900 mg 単回経口投与の心室再分極への影響をプラセボ投与との比較により評価するとともに、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の体内動態並びにチカグレロルの安全性及び忍容性を評価した。

薬力学の主要評価項目である QTcX をプラセボ投与時と比較した結果、チカグレロル 900 mg 単回投与直後の 24 時間に心室再分極への影響はみられなかった。時点別のチカグレロル投与時の QTcX に対する影響（QTcX の平均におけるプラセボ投与時との差）の最大値は、投与後 12 時間での 2.26 ms であり、その両側 95%信頼区間の上限は 6.05 ms であった。

一方、モキシフロキサシン投与時ではプラセボ投与時と比較して QTcX の延長がみられた。時点別のモキシフロキサシン投与時の QTcX に対する影響（QTcX の平均におけるプラセボ投与時との差）の最大値は、投与後 12 時間での 11.92 ms であり、その両側 95%信頼区間の上限は 15.81 ms であった。この陽性対照の結果から、本試験で用いた方法の感度が明確に示された。

QTcF、QTcB 及び QT_{tang} の薬力学の結果は、QTcX と同様であり、QT 補正法間での結果の一貫性が示された。

本試験でのチカグレロル並びにその代謝物（AR-C124910XX 及び AR-C133913XX）の C_{max} 及び AUC は、試験 D5130C00049 でチカグレロル 900 mg を単回経口投与したときの結果と同様であった。

チカグレロルの血漿中濃度と QTc 間隔延長との間に明らかな関連性はみられなかった。また、チカグレロル投与後に、QTcX の AUEC とチカグレロルの C_{max} 及び AUC との関係に大きな変化はみられなかった。

チカグレロルの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.2.46 健康被験者における薬力学試験（尿酸値への影響検討）（試験 D5130C00050）

2.7.6.2.46.1 試験方法

試験方法の概略を表 364に示した。

表 364 試験方法の概略（試験 D5130C00050）

項目	内容
治験の標題	健康男性被験者を対象に、AZD6140 が尿酸値に及ぼす影響を評価する無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的： 食事管理下で健康男性被験者の血清尿酸値及び尿中尿酸排泄に対するチカグレロル投与の影響を検討する。 副次的目的： ・ チカグレロル投与が尿酸異化経路の前駆物質（ヒポキサンチン及びキサンチン）に及ぼす影響を検討する。 ・ チカグレロル及び活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態を検討する。 ・ チカグレロル投与が尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾールに及ぼす影響を検討する。 ・ チカグレロルの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、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 歳の健康男性；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；スクリーニング時の血清尿酸値が正常である者；非喫煙者（6 カ月以上喫煙していない者）
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；痛風、痛風性関節炎又は腎結石の既往歴又は家族歴を有する者；利尿薬を使用している者
目標症例数	無作為割付け例数として約 24 例、解析対象例数として 18 例以上
症例数の設定根拠	症例数は 2 処方間での血清尿酸値の比較に基づいて推定した。公表論文（124 例における平均血清尿酸値は 261.27 mmol/L、その標準偏差は 76.62 mmol/L）と同様のばらつきで、かつ被験者内の相関係数が 0.5（被験者内標準偏差は 54.185 mmol/L となる）と仮定すると、評価可能例数が 18 例であれば、2 処方間の差の 95%信頼区間の下限から上限の幅は 70.8 mmol/L となる。 尿中尿酸値も主要評価項目に含めたが、多重性の調整は実施しなかった。 評価可能例数 18 例を確保するために、約 24 例を無作為割付けすることとした。
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]） チカグレロル錠プラセボ：90 mg 錠と識別不能なプラセボ（製剤番号 製剤19＊）（ロット番号 [redacted]）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 364　試験方法の概略（試験 D5130C00050）

項目	内容
用法・用量	被験者を投与期第 1 期の投与前日に、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。 投与期第 1 期と第 2 期の治験薬投与の間にウォッシュアウト期間（7 日間）を設けた。 処方 A：チカグレロル 90 mg を、1 日 2 回、5 日間経口投与 処方 B：チカグレロルプラセボを、1 日 2 回、5 日間経口投与 朝は一晩絶食後（8 時間以上）に治験薬を投与し、投与後 2 時間まで絶食とした。その後、標準食の朝食を摂取した。朝夕とも、治験薬投与前後 2 時間は治験薬服用時の 240 mL の水以外は飲むことを禁じた。
投与期間	5 日間×2 期
治験スケジュール	表 365を参照。 スクリーニング期間 18 日間以内（投与 21 日前以降、投与 4 日前まで）、投与期×2 期（各 12 日間：投与 4 日前～投与 8 日目）のクロスオーバーとし、投与期第 1 期と第 2 期の治験薬投与の間のウォッシュアウト期間を 7 日間（投与期第 1 期投与 6～8 日目及び投与期第 2 期投与 4 日前～投与前日）、投与期第 2 期終了後 4～7 日に追跡調査を設定した。 各投与期は、投与前の食事管理及び投与前の評価の期間 4 日間（投与 4 日前～投与前日）、治験薬投与期間 5 日間（投与 1～5 日目）及び投与後の評価の期間 3 日間（投与 6～8 日目）で構成された。 被験者を投与期第 1 期投与 4 日前～投与期第 2 期投与 8 日目までの 24 日間入院させ、尿酸の産生及び異化に対する食事の影響を最小にするために両投与期で同じ標準食（低プリン及び低ナトリウム食）を摂取させ、排尿量を標準化するために規定量の水を飲ませた。
評価項目	<u>薬力学</u> ・ 尿酸（主要評価項目）：血清中濃度（血清尿酸値）、腎クリアランス、尿中排泄量、尿酸分画排泄率、血清パラメータ（1 投与間隔内の最高血清中濃度 C_{max}、最高血清中濃度到達時間 t_{max}、投与後 0 時間から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-24}、1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}） ・ ヒポキサンチン及びキサンチン：血清中濃度、C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、AUC_{0-24} ・ 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比 ・ Na^+、K^+：血清中及び尿中濃度、分画排泄率 ・ クレアチニン：血清中及び尿中濃度、腎クリアランス ・ HCO_3^-、血中尿素窒素、Cl^-：血清中濃度 ・ 尿中蛋白濃度 <u>薬物動態</u> チカグレロル及び AR-C124910XX：投与 1 日目及び 5 日目の 1 投与間隔内の最高血漿中濃度 C_{max}、最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ} <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、12 誘導心電

表 364　試験方法の概略（試験 D5130C00050）

項目	内容
	図、身体所見
解析方法	薬力学：薬力学パラメータのベースライン値は各投与期の治験薬初回投与前の最後に採取した検体から得られた値とした。薬力学パラメータは、処方、投与期、投与順序、薬力学評価用検体の規定採取時点、薬力学評価用検体の規定採取時点と処方との交互作用、及びクレアチニンクリアランスのベースライン値を固定効果、順序内の被験者を変量効果とした反復測定共分散分析モデルに基づいて解析した。薬力学パラメータの平均及びその 95%信頼区間を各時点で算出した。同時点での 2 つの処方の平均の差（チカグレロル投与時－プラセボ投与時）の両側 95%信頼区間を推定し、また、同時点での平均の差（投与 5 日目〔チカグレロル投与時－プラセボ投与時〕－投与 1 日目〔チカグレロル投与時－プラセボ投与時〕）の両側 95%信頼区間を推定した。薬力学データの平均値の推移及び被験者ごとの値の推移を処方別に図示した。多重比較のための調整は実施しなかった。 薬物動態：各時点のチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。血漿中濃度の幾何平均の推移及び被験者ごとの値の推移を図示した。記述統計量を用いて、すべての薬物動態パラメータを要約した。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	2008 年 5 月～2008 年 7 月

表 365　治験スケジュール（試験 D5130C00050）

項目　来院 日	来院 1 （ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ） -21～-4	来院 2 （投与期：第 1 期及び第 2 期）[a]											来院 3 （追跡調査） 投与期第 2 期終了後 4～7 日目
		-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	
同意取得・遺伝子検査用同意取得、人口統計学的特性、病歴・手術歴	X													
診察[b]、バイタルサイン[c]、12 誘導心電図[d]、臨床検査[e]	X	X												X
選択・除外基準	X	X												
アルコール・薬物検査	X	X												
ウイルス検査[f]	X													
無作為割付け					X									
チカグレロル／プラセボ投与						X	X	X	X	X				
遺伝子検査用採血					X									
薬物動態評価用検体採取[g]						X	X	X	X	X				
12 時間蓄尿（2 回）[h]					X	X				X	X	X		
スポット採尿[i]					X	X	X			X	X	X	X	
尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール測定用スポット採尿						X	X			X	X			
尿酸前駆物質測定用血液検体採取						X				X				
電解質測定用血液検体採取[j]					X	X	X			X	X	X	X	
尿酸値測定用血液検体採取[k]						X	X			X	X	X	X	
体重・運動量[l]		X←----------→X												
標準食		X←----------→X												
併用薬	X←----------→X													
有害事象[m]	X←----------→X													

a　投与期第 1 期と第 2 期は連続して実施し、各投与期は 12 日間とした。
b　通常の診察はスクリーニング時のみ実施し、身長及び体重も測定した。簡易診察は両投与期の投与 4 日前及び追跡調査時に実施。
c　バイタルサインは、安静時血圧及び心拍数を測定。体温はスクリーニング時のみ測定。

d　12 誘導心電図は、治験担当医師の確認用に印刷した。
e　臨床検査として、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施。甲状腺刺激ホルモン（TSH）は、スクリーニング時のみ測定。
f　ウイルス検査は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）及び.抗 C 型肝炎（HCV）検査を実施。
g　投与 2～4 日目については、朝の治験薬投与前の検体採取のみを実施した。
h　投与 1 日目及び 5 日目の朝の治験薬投与前に、被験者は完全に膀胱を空にし、その後 12 時間ごとに蓄尿した。
i　スポット尿検体（尿酸、Na^+、K^+、クレアチニン及び蛋白を測定）は、治験薬投与前（0 時間）、投与後 12 時間及び 24 時間に採取。投与 6～8 日目は、治験薬投与前（0 時間）のみ採取。
j　電解質（Na^+、K^+、Cl^-、HCO_3^-、クレアチニン及び血中尿素窒素）測定用。投与 6～8 日目は朝のみ採取。
k　投与 6～8 日目の血清尿酸値測定用検体は、朝のみ採取。
l　体重及び運動量を毎日観察したが、eCRF に記録しなかった。
m　有害事象は投与開始時（投与期第 1 期投与 1 日目）から収集した。重篤な有害事象は、同意取得時から収集した。
試験 D5130C00050 の治験総括報告書、表 3 から引用

2.7.6.2.46.2 試験成績

2.7.6.2.46.2.1 被験者の内訳

24 例の健康男性被験者が組み入れられ、すべての被験者が試験を完了した。チカグレロル及びプラセボはいずれも 24 例に投与された。

治験薬を少なくとも 1 回投与された 24 例すべてを安全性解析対象とし、本試験では治験実施計画書からの逸脱がなかったため、24 例すべてを薬力学及び薬物動態の解析対象例とした。ただし、薬物動態の解析はチカグレロル投与のみを対象とし、安全性及び薬力学の解析は処方別（チカグレロル投与及びプラセボ投与、各 24 例）に実施した。

平均年齢は 33.6 歳（範囲：22～45 歳）、平均体重は 78.9 kg（範囲：55.9～98.3 kg）、平均 BMI は 26.3 kg/m^2（範囲：22.2～29.9 kg/m^2）であった。人種別では白人 19 例及び黒人／アフリカ系アメリカ人 5 例であった。

2.7.6.2.46.2.2 薬物動態の結果

健康男性被験者にチカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 5 日間投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを表 366に示した。

本試験におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} は、これまでに健康被験者で実施した試験の結果と類似していた。

表 366 チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 5 日間投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00050：薬物動態解析対象集団）

パラメータ		チカグレロル			AR-C124910XX		
		例数			例数		
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日目	24	510.6	(28.90)	24	138.8	(32.49)
幾何平均（変動係数%）[a]	投与 5 日目	24	735.5	(29.22)	24	202.2	(29.28)
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	投与 1 日目	24	2550.47	(29.74)	24	783.28	(23.76)
幾何平均（変動係数%）[a]	投与 5 日目	24	4762.81	(35.48)	24	1477.97	(28.03)
t_{max} (h)	投与 1 日目	24	2.0	(1～3)	24	2.0	(2～4)
中央値（範囲）	投与 5 日目	24	2.0	(1～3)	24	2.0	(1～4)

a 対数変換データに基づき算出した。
試験 D5130C00050 の治験総括報告書、表 11 から引用

2.7.6.2.46.2.3 薬力学の結果

健康男性被験者にチカグレロル 90 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目の各評価時点での血清尿酸値（平均）を、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで比較した結果を表 367に示した。

チカグレロル投与時の平均血清尿酸値は、投与 1 日目では治験薬朝投与（初回投与）後 8～24 時間に、投与 5 日目では治験薬朝投与前（0 時間）～朝投与後 48 時間にプラセボ投与時と比較して有意（P<0.05）に高値であった。投与 1 日目朝投与後 8 時間の平均血清尿酸値は、プラセボ投与時（5.459 mg/dL）に比べてチカグレロル投与時（5.653 mg/dL）でわずかに（3.6%）高く、その後、最終投与後 36 時間（投与 5 日目朝投与後 48 時間）まで、プラセボ投与時に比べてチカグレロル投与時で 8～10%高い状態が継続した。尿酸値は最終投与後 60 時間（投与 5 日目朝投与後 72 時間）にはベースライン値まで回復した。

表 367　チカグレロル 90 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間投与したときの血清尿酸値（mg/dL）の比較（試験 D5130C00050：薬力学解析対象集団）

	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 90 mg 1 日 2 回		プラセボ 1 日 2 回		平均の差 [a]			
測定日	平均	例数	平均	例数		95%信頼区間		
（時間）					点推定値	下限	上限	p 値
投与 1 日目								
投与前	5.899	24	5.876	24	0.023	-0.121	0.167	0.7519
2	5.920	24	5.822	24	0.098	-0.046	0.242	0.1811
3	5.941	24	5.813	24	0.127	-0.017	0.271	0.0831
4	5.770	24	5.668	24	0.102	-0.042	0.246	0.1633
8	5.653	24	5.459	24	0.194	0.050	0.338	0.0085
12[b]	5.649	24	5.418	24	0.232	0.087	0.376	0.0017
24	6.220	24	5.872	24	0.348	0.204	0.492	<0.0001
投与 5 日目								
投与前	6.020	24	5.551	24	0.469	0.309	0.629	<0.0001
2	6.020	24	5.522	24	0.499	0.339	0.658	<0.0001
3	5.987	24	5.497	24	0.490	0.330	0.650	<0.0001
4	5.849	24	5.334	24	0.515	0.355	0.675	<0.0001
8	5.537	24	5.272	24	0.265	0.105	0.425	0.0012
12[b]	5.637	24	5.197	24	0.440	0.280	0.600	<0.0001
24	6.166	24	5.651	24	0.515	0.355	0.675	<0.0001
48	6.537	24	6.267	24	0.269	0.109	0.429	0.0010
72	5.653	24	5.584	24	0.069	-0.091	0.229	0.3944

a　平均の差：同時点のチカグレロル投与時の平均－プラセボ投与時の平均
b　チカグレロルの午後の投与前に検体を採取した。
試験 D5130C00050 の治験総括報告書、表 13 から引用

チカグレロルの血清尿酸値に対する影響について投与 1 日目と 5 日目とで比較するため、プラセボ補正した血清尿酸値（チカグレロル投与時－プラセボ投与時）の各時点の平均及び対応した時点における投与 1 日目と 5 日目の平均の差を、表 368に示した。

プラセボ補正した血清尿酸値の投与 1 日目と 5 日目との差は、朝投与前（0 時間）～朝投与後 4 時間及び朝投与後 12 時間に有意（P<0.05）であった。

表 368　チカグレロル 90 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間投与したときの、血清尿酸値（mg/dL）に対するチカグレロルの影響（チカグレロル投与時－プラセボ投与時）の投与 1 日目と 5 日目との比較（試験 D5130C00050：薬力学解析対象集団）

測定時間（時間）	投与 1 日目 平均	投与 1 日目 例数	投与 5 日目 平均	投与 5 日目 例数	平均の差 [a] 点推定値	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	p 値
投与前	0.0250	24	0.4708	24	0.4458	0.2664	0.6253	<0.0001
2	0.1000	24	0.5000	24	0.4000	0.2205	0.5795	<0.0001
3	0.1292	24	0.4917	24	0.3625	0.1830	0.5420	<0.0001
4	0.1042	24	0.5167	24	0.4125	0.2330	0.5920	<0.0001
8	0.1958	24	0.2667	24	0.0708	-0.1086	0.2503	0.4381
12 [b]	0.2333	24	0.4417	24	0.2083	0.0289	0.3878	0.0230
24	0.3500	24	0.5167	24	0.1667	-0.0128	0.3461	0.0686

a　平均の差：投与 5 日目（チカグレロル投与時－プラセボ投与時）－投与 1 日目（チカグレロル投与時－プラセボ投与時）；チカグレロルのプラセボ補正した投与 5 日目－投与 1 日目は、被験者内で同時点のデータから算出した。

b　チカグレロルの夕投与前に検体を採取した。

試験 D5130C00050 の治験総括報告書、表 12 から引用

血清尿酸パラメータ（幾何平均）については、投与 1 日目（治験薬初回投与後）の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、プラセボ投与時（それぞれ 5.89 mg/dL 及び 66.59 mg·h/dL）に比べてチカグレロル投与時（それぞれ 6.16 mg/dL 及び 68.28 mg·h/dL）でそれぞれ 5%及び 3%高かった。投与 5 日目の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、プラセボ投与時（それぞれ 5.69 mg/dL 及び 63.54 mg·h/dL）に比べてチカグレロル投与時（それぞれ 6.19 mg/dL 及び 68.40 mg·h/dL）でそれぞれ 9%及び 8%高かった。

血清ヒポキサンチン及びキサンチン値（平均）は、治験薬反復投与後（投与 5 日目朝投与後 12 時間）に、プラセボ投与時（それぞれ 9.5201 μmol/L 及び 2.3039 μmol/L）に比べてチカグレロル投与時（それぞれ 11.9391 μmol/L 及び 2.7701 μmol/L）でそれぞれ 25%及び 20%高かった。

24 時間の尿中尿酸排泄量（平均）は、投与 1 日目（治験薬初回投与後 0～24 時間）ではプラセボ投与時（619.33 mg）に比べてチカグレロル投与時（662.77 mg）で 7.0%多く、投与 7 日目（治験薬最終投与〔投与 5 日目夕投与〕後 36～60 時間〔投与 5 日目朝投与後 48～72 時間〕）ではプラセボ投与時（670.96 mg）に比べてチカグレロル投与時（687.53 mg）で 2.5%多かった。

尿酸の腎クリアランス（平均）は、投与 6 日目の 12～24 時間（治験薬最終投与〔投与 5 日目夕投与〕後 24～36 時間〔投与 5 日目朝投与後 36～48 時間〕）ではプラセボ投与時（6.71 mL/分）に比べてチカグレロル投与時（7.98 mL/分）で平均 19%高かった。

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（平均）は、投与 1 日目及び 5 日目ともに、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで統計学的に有意な差はみられなかった。

Na^+及び K^+の分画排泄率のいずれについても、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで明らかな差はみられず、また、プラセボ補正した Na^+及び K^+の分画排泄率はいずれも、投与 1 日目と 5 日目とで同様であった。

その他の薬力学評価項目（クレアチニン、Na^+、K^+、Cl^-、HCO_3^-及び尿素窒素の血清中濃度；スポット採尿検体による尿酸、Na^+、K^+、クレアチニン及び総蛋白の尿中濃度；クレアチニンク

リアランス；血清ヒポキサンチン及びキサンチン値と血清尿酸値の関係〔散布図〕）には、時間経過による明らかな変化又は処方間の明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.2.46.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

被験者ごとの血清尿酸値、キサンチン及びヒポキサンチンの $AUC_{0\text{-}12}$ の処方間差をチカグレロル＋AR-C124910XX の $AUC_{0\text{-}12}$ に対して散布図で示し、薬物動態／薬力学的作用の関係を検討した結果、チカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度と、検討した薬力学評価項目（血清尿酸値、キサンチン及びヒポキサンチン）との間に明らかな関連性はみられなかった。

2.7.6.2.46.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 369に示した。

有害事象は、両治験薬を投与された 24 例中、チカグレロル投与時 5 例（21%）に 9 件及びプラセボ投与時 2 例（8%）に 4 件に発現した。両処方で有害事象を発現した被験者は 1 例で、当該被験者は合計 6 件の有害事象を報告した（チカグレロル投与時及びプラセボ投与時に各 3 件）。本試験全体で 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛のみであった（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。また、有害事象の重症度は、チカグレロル投与時 1 例に発現した発疹が中等度であった以外は、すべて軽度であった。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与中止例の報告はなかった。

本試験では、痛風、呼吸困難及び出血をその他の重要な有害事象と規定した。その他の重要な有害事象として、結膜出血がチカグレロル投与時の 1 例で報告された。この結膜出血は、重症度は軽度で、治験薬の投与中止を必要とせず、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。本試験では、チカグレロル投与時に痛風の報告はなかった。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体所見に問題となる所見は認められなかった。

表 369 有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00050：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 24 例			プラセボ 1 日 2 回 24 例		
	例数	(%)	件数 [b]	例数	(%)	件数 [b]
全有害事象	5	(21)	9	2	(8)	4
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	3	(13)	6	1	(4)	1
その他の重要な有害事象 [c]	1	(4)	1	0		0
死亡	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0
治験薬投与中止に至った有害事象	0		0	0		0

a 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 治験薬を投与された被験者に発現した有害事象の数（件数）。
c 痛風、呼吸困難及び出血を「その他の重要な有害事象」として集計した。
試験 D5130C00050 の治験総括報告書、表 26 から引用

2.7.6.2.46.3 結論

健康成人男性を対象に、食事管理下でチカグレロル 90 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間投与する 2 期クロスオーバー試験により、血清尿酸値及び尿中尿酸排泄に対するチカグレロル投与の影響を検討するとともに、チカグレロルが尿酸前駆物質及びチトクローム P450 3A4（CYP3A4）代謝へ及ぼす影響、チカグレロルの体内動態並びに安全性及び忍容性を評価した。

チカグレロルを投与したときの血清尿酸値の上昇は、プラセボ投与時と比べて平均約 10%とわずかで、この程度の上昇では、臨床的に懸念される高尿酸血症を引き起こさないと考えられた。血清尿酸値は、チカグレロル最終投与後 60 時間以内にベースライン値に回復した。血清尿酸値の上昇は、尿酸の産生亢進及び／又は尿酸の腎クリアランス低下に起因する可能性が考えられた。

尿酸前駆物質（キサンチン及びヒポキサンチン）は、チカグレロル反復投与後に増加した。

チカグレロル又は AR-C124910XX の血漿中濃度と、検討した薬力学評価項目（血清尿酸値、キサンチン及びヒポキサンチン）の間に、明らかな関連性はみられなかった。

ナトリウム分画排泄率及びクレアチニンクリアランスに変化がみられなかったことから、チカグレロルは糸球体濾過に影響を及ぼさないことが示唆された。

チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は、用量設定から予想されるものであった。

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均が変化しなかったことから、チカグレロルは CYP3A4 の代謝に影響を及ぼさないことが示唆された。

健康被験者にチカグレロル 90 mg を 1 日 2 回 5 日間投与したときの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.2.47 薬物動態及び薬力学に対する内因性要因の検討試験（高齢者の呼吸機能への影響）（試験 D5130C00028）

2.7.6.2.47.1 試験方法

試験方法の概略を表 370に示した。

表 370 試験方法の概略（試験 D5130C00028）

項目	内容
治験の標題	年齢 55～75 歳の健康高齢被験者を対象に、AZD6140 が呼吸パラメータに及ぼす影響を評価する探索的な単施設無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバーによる薬物動態／薬力学試験
治験の目的	主要目的： 呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量に対するチカグレロルの影響を評価する。 副次的目的： ・ 呼吸パラメータ（呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量を除く）に対するチカグレロルの影響を評価する。 ・ チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と呼吸パラメータとの間の薬物動態／薬力学的作用の関係を評価する。 ・ 健康高齢被験者でのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を評価する。 ・ 健康高齢被験者でのチカグレロルの忍容性を評価する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、2 期クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 55～75 歳の健康な男性又は女性。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 18～32 kg/m^2；身体所見、臨床検査値、バイタルサインに問題がない者
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；糖尿病、跛行、うっ血性心不全、心筋梗塞の過去 1 年以内の既往を有している者；呼吸器疾患又は気管支痙攣に対して、挿管／人工呼吸器を使用したことのある者；喫煙者又は 3 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最大 12 例、試験完了例数として 8 例以上
症例数の設定根拠	実施可能性及び今後の開発を支持する十分な情報を得るための必要性に基づいて設定した。症例数設定のための検出力計算は行わなかった。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤 （製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：90 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ （製剤番号 製剤7＊）（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）のいずれかに無作為に割り付けた。投与期第 1 期と第 2 期の間にウォッシュアウト期間（7 日間以上）を設け

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 370　試験方法の概略（試験 D5130C00028）

項目	内容
	た。 処方 A：投与 1 日目朝にチカグレロル 450 mg（錠剤×5）を単回経口投与し、夕（朝投与後 12 時間）にチカグレロル 180 mg（錠剤×2）を単回経口投与。その後、投与 2 日目及び 3 日目にチカグレロル 180 mg（錠剤×2）を 1 日 2 回（12 時間間隔）投与し、投与 4 日目にはチカグレロル 180 mg（錠剤×2）を朝のみ投与。 処方 B：投与 1 日目朝にチカグレロルプラセボ（錠剤×5）を単回経口投与し、夕（朝投与後 12 時間）にチカグレロルプラセボ（錠剤×2）を単回経口投与。その後、投与 2 日目及び 3 日目にチカグレロルプラセボ（錠剤×2）を 1 日 2 回（12 時間間隔）投与し、投与 4 日目にはチカグレロルプラセボ（錠剤×2）を朝のみ投与。 各投与期の投与 1 日目及び 4 日目の朝には、一晩絶食後（10 時間）に治験薬を投与し、朝投与後は 3～4 時間まで絶食とした。投与 1、2 及び 3 日目の夕投与は、夕食の 1 時間前又は 1 時間後とした。投与 2 日目及び 3 日目の朝は、治験薬投与の 1 時間後に朝食を摂ることとした。
投与期間	4 日間×2 期

表 370　試験方法の概略（試験 D5130C00028）

<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 20 日間以内（投与 21 日前以降、投与 2 日前まで）、投与期×2 期（各 6 日間：投与前日～投与 5 日目）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、投与期第 2 期終了後 4～7 日に追跡調査を設定した。
<table>
<tr><th>項目</th><th>来院 1[a]
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th>来院 2
投与期
第 1 期</th><th>来院 3[b]
投与期
第 2 期</th><th>来院 4[c]
追跡調査</th></tr>
<tr><td>同意取得、人口統計学的特性、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>臨床検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿中薬物検査、呼気中エタノール検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>HIV 抗体、B 型及び C 型肝炎検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>口腔温、血圧・心拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長・体重</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X[d]</td></tr>
<tr><td>通常の診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>簡易診察</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></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>遺伝子検査用採血[e]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X[f]</td><td>X[f]</td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け[e]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル又はプラセボ投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル／AR-C124910XX 体内動態評価用検体採取</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>Modified Borg Scale／
Bidirectional Dyspnoea Index</td><td>X[g]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>分時換気量（呼吸数、1 回換気量を含む）</td><td>X[g]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>スパイロメトリー（FEV_1、FVC)</td><td>X[g]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>心肺運動負荷試験</td><td>X[g]</td><td>X[h]</td><td>X[h]</td><td></td></tr>
<tr><td>ハンドヘルドピークフローメーター</td><td>X[g]</td><td>X[i]</td><td>X[i]</td><td></td></tr>
<tr><td>パルスオキシメトリー</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象[j]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス、FEV_1：1 秒量、FVC：努力性肺活量
a　投与期第 1 期の投与 1 日目の前 21 日以内
b　投与期第 1 期と第 2 期の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間（外来）を設定
c　投与期第 2 期終了（投与 5 日目）後 4～7 日以内
d　体重のみ測定
e　投与期第 1 期の治験薬投与開始前に実施
f　被験者は各投与期の投与前日に入院し、投与 5 日目の評価、観察後に退院することとしたが、投与 4 日目の投与後 12 時間の評価、観察終了後に退院し、投与 5 日目の評価時に来院することも可能とした。</td></tr>
</table>

表 370　試験方法の概略（試験 D5130C00028）

項目	内容
	g　スクリーニング時に基本的な測定方法を説明し、被験者が試験手順を遵守できるようにした。スクリーニング時の心肺運動負荷試験では、すべての手順を実施しなかったが、被験者が試験機器を使用できること及び手順を理解していることを確認した。 h　心肺運動負荷試験は、各投与期の投与 4 日目の治験薬投与後 5～7 時間に実施した。 i　ハンドヘルドピークフローメーターは、夜間の呼吸困難発現時にスパイロメトリー技師が不在の場合に使用することとした。ベースライン値を投与 1 日目の投与前のスパイロメトリー検査時に測定した。 j　重篤な有害事象は、同意取得時から追跡調査時まで収集した。重篤でない有害事象は、投与期第 1 期投与 1 日目の初回投与時から、追跡調査時まで収集した。
評価項目	薬力学 呼吸数（主要評価項目）、分時換気量（主要評価項目）、1 回換気量（主要評価項目）、スパイロメトリー（FEV_1、FVC、FEV_1/FVC）、心肺運動負荷試験、Modified Borg Scale、Bidirectional Dyspnoea Index、パルスオキシメトリー 薬物動態 投与 1 日目： チカグレロル及び AR-C124910XX：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 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-12}、チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比 投与 4 日目： チカグレロル及び AR-C124910XX：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-12}、経口クリアランス CL/F（チカグレロルのみ）、チカグレロルに対する AR-C124910XX の C_{max} 比及び AUC 比 チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度 薬物動態／薬力学的作用の関係 チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と以下の呼吸パラメータとのプロット：分時換気量、呼吸数、1 回換気量；スパイロメトリー（FEV_1、FVC、FEV_1/FVC）、Modified Borg Scale、Bidirectional Dyspnoea Index、パルスオキシメトリー 安全性 有害事象、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体所見
解析方法	呼吸パラメータは、規定の評価時点ごとに処方別に記述統計量を用いて要約した。チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度及び体内動態パラメータは、記述統計量を用いて要約した。チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度に対して呼吸パラメータをプロットし、これらの関係を探索的に評価した。
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

2.7.6.2.47.2 試験成績

2.7.6.2.47.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた健康高齢被験者 49 例中 12 例が無作為割付けされ、全例が試験を完了した。チカグレロル及びプラセボはいずれも 12 例に投与された。

治験薬を少なくとも 1 回投与された 12 例すべてを安全性解析対象とし、本試験では薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなかったため、12 例すべてを薬力学、薬物動態及び薬物動態／薬力学の解析対象とした。ただし、薬物動態及び薬物動態／薬力学の解析はチカグレロル投与のみを対象とし、安全性及び薬力学の解析は処方別（チカグレロル投与及びプラセボ投与、各 12 例）に実施した。

12 例の内訳は男性 6 例及び女性 6 例で、平均年齢は 62.6 歳（範囲：55～74 歳）、平均体重は 73.8 kg（範囲：54.4～80.4 kg）、平均 BMI は 26.4 kg/m^2（範囲：21.2～30.6 kg/m^2）であった。人種別では白人 11 例、黒人 1 例であった。

2.7.6.2.47.2.2 薬物動態の結果

健康高齢被験者に、チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg を投与 4 日目の朝まで 1 日 2 回投与したときの、投与 1 日目及び 4 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを表 371に示した。

本試験におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量は、これまでに本試験の対象と同じ年齢層の健康高齢被験者で実施した試験の結果と類似していた。

表 371 チカグレロルを 4 日間[a]投与したときの、投与 1 日目及び 4 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00028：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	幾何平均（変動係数〔CV%〕）			
	投与 1 日目		投与 4 日目	
	チカグレロル 12 例	AR-C124910XX 12 例	チカグレロル 12 例	AR-C124910XX 12 例
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	14951.2 (28.7)	6567.1 (44.3)	9492.2 (26.6)	5509.1 (34.6)
C_{max} (ng/mL)	2932.8 (42.4)	993.2 (55.6)	1688.2 (33.3)	742.6 (41.3)
t_{max} (h) [b]	2.0 (2.0～3.0)	2.5 (2.0～4.0)	2.0 (2.0～3.0)	2.0 (2.0～3.0)
CL/F (L/h)	NA	NA	19.0 (26.6)	NA
C_{max} 比 [c]	0.34 (18.5)		0.44 (19.6)	
AUC 比 [c]	0.44 (22.5)		0.58 (24.4)	

NA：該当せず
a チカグレロルは投与 1 日目の朝 450 mg、夕 180 mg、投与 2 日目及び 3 日目 180 mg を 1 日 2 回、投与 4 日目の朝 180 mg を投与した。
b 中央値 (範囲)
c チカグレロル：AR-C124910XX の比
試験 D5130C00028 の治験総括報告書、表 15 から引用

2.7.6.2.47.2.3 薬力学の結果

チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時並びにプラセボ投与時の運動負荷を行わない状態での呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量の平均値の推移をそれぞれ図 68、図 69及び図 70に示した。

チカグレロル投与期間中の呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量の変化は、投与期を通してプラセボ投与期間中の変化と同様であった。薬剤に関連した明らかな傾向はみられず、チカグレロル投与時にみられたばらつきはプラセボ投与時のばらつきと同様であった。個々の被験者でチカグレロル投与時とプラセボ投与時を比較したとき、大きな違いがみられた被験者はなかった。これらの結果より、呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量に対して、チカグレロルは影響を及ぼさないと考えられた。

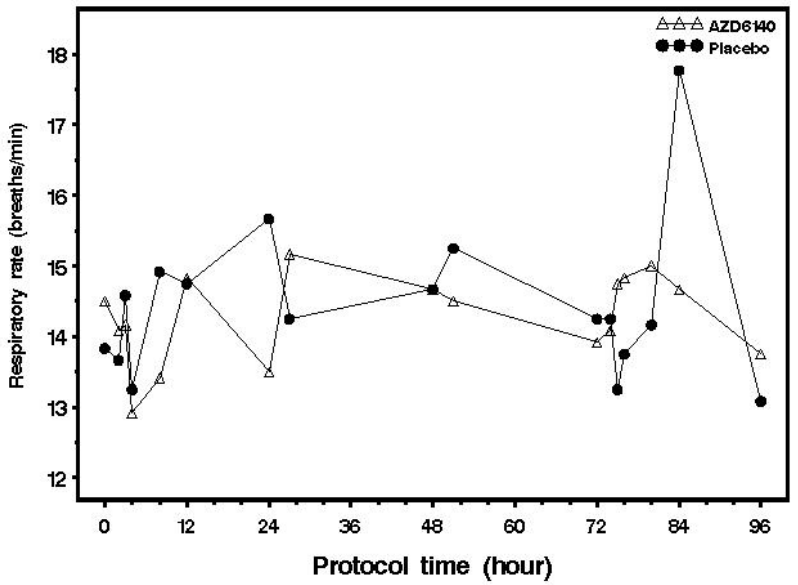


図 68 チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の呼吸数（平均値）の推移（試験 D5130C00028：薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル
初回投与前（投与 1 日目 0 時間）から最終投与後 24 時間（投与 5 日目；初回投与後 96 時間）までの推移。
試験 D5130C00028 の治験総括報告書、図 4 から引用

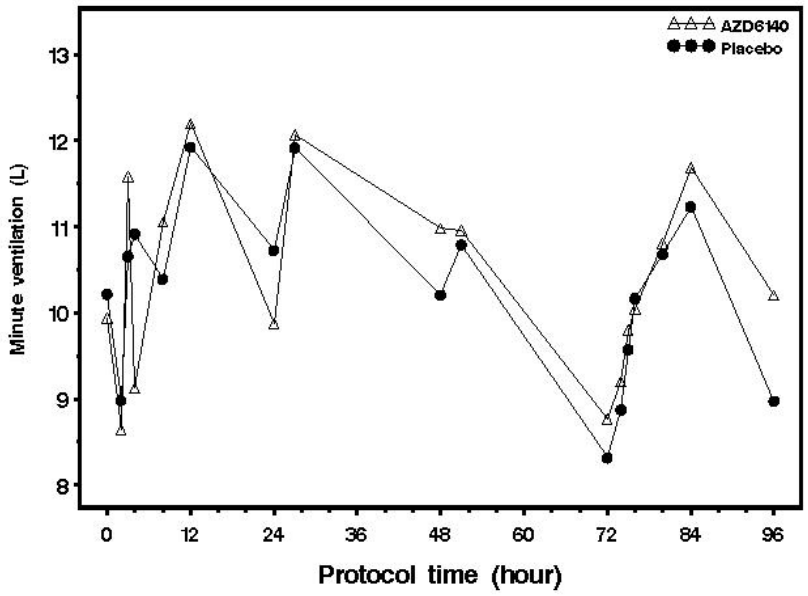


図 69　　チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の分時換気量（平均値）の推移（試験 D5130C00028：薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル
初回投与前（投与 1 日目 0 時間）から最終投与後 24 時間（投与 5 日目；初回投与後 96 時間）までの推移。
試験 D5130C00028 の治験総括報告書、図 5 から引用

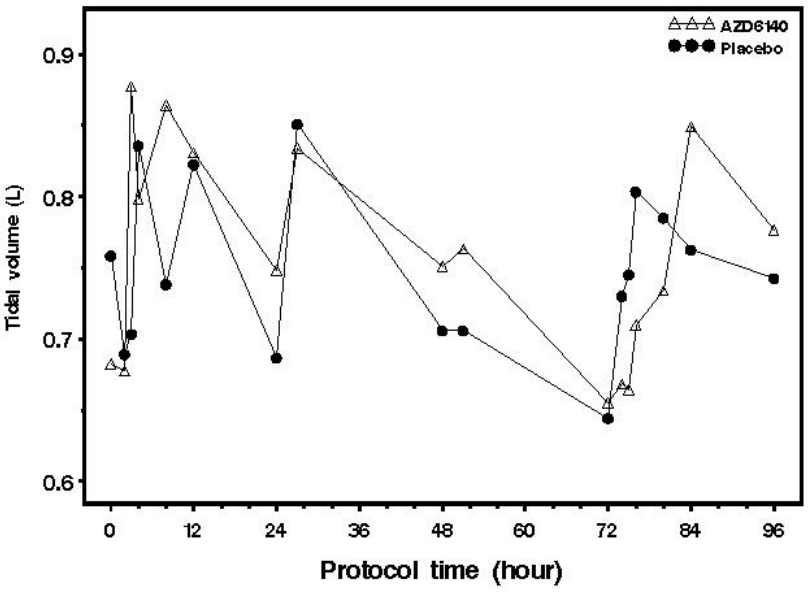


図 70　　チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の 1 回換気量（平均値）の推移（試験 D5130C00028：薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル
初回投与前（投与 1 日目 0 時間）から最終投与後 24 時間（投与 5 日目；初回投与後 96 時間）までの推移。
試験 D5130C00028 の治験総括報告書、図 6 から引用

FEV_1、FVC 及び FEV_1/FVC を評価した結果、チカグレロルの投与によって気管支痙攣は引き起こされなかった。チカグレロル投与期間中の FEV_1、FVC 及び FEV_1/FVC の変化は、投与期を通してプラセボ投与期間中の変化と同様であり、薬剤に関連した明らかな傾向はみられなかった。

各投与期の投与 4 日目に実施した心肺運動負荷試験において、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで運動負荷試験中の平均負荷量に違いはなかった。生理学的評価データ（パルスオキシメトリー、血圧及び心拍数）、並びに呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量の変化について、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで臨床的に明らかな違いはみられなかった。これらの結果より、チカグレロル投与はプラセボ投与と同様に、運動能に影響を及ぼさないと考えられた。

息切れの有無や程度について Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnoea Index を用いた主観的な評価を実施した結果、チカグレロル投与期間中に呼吸感覚の悪化又は息切れの自覚変化は認められなかった。

チカグレロル投与期間中のパルスオキシメトリーの変化は、投与期を通してプラセボ投与期間中の変化と同様であった。

2.7.6.2.47.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロルの総血漿中濃度（チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度）と、呼吸数、分時換気量又は 1 回換気量のいずれの呼吸パラメータの増加との間にも、明らかな関連性は認められなかった。呼吸数の平均値の増加量は、1 分間当たり 2 呼吸未満であった。チカグレロルは FEV_1、FVC 又は FEV_1/FVC のいずれの呼吸パラメータにも影響を及ぼさず、チカグレロルの総血漿中濃度の上昇に伴う FEV_1、FVC 又は FEV_1/FVC の変化に傾向は認められなかった。Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnoea Index には、チカグレロル投与後に特に変化はみられなかった。パルスオキシメトリー値にチカグレロルの総血漿中濃度の上昇に伴う変化はみられなかった。

2.7.6.2.47.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 372に示した。

有害事象は、チカグレロル投与時及びプラセボ投与時の合計で 5 例（チカグレロル投与時 12 例中 2 例、プラセボ投与時 12 例中 3 例）に 6 件発現した。発現した有害事象はいずれも軽度で、治験薬の継続投与中に回復した。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、チカグレロル投与時の 1 例に発現した悪心（事象名：MedDRA/J ver.11.1）のみであった。チカグレロルの影響によって呼吸パラメータの悪化が示唆される有害事象の報告はなかった。本試験では健康高齢被験者に高用量（450 mg）のチカグレロルを初回負荷量として投与したが、呼吸に関連する有害事象の報告はなかった。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、有害事象による中止例及びその他の重要な有害事象の報告はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に問題となる変化は認められなかった。

チカグレロルの忍容性は良好であった。

表 372　有害事象の発現例数（%）（試験 D5130C00028：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数 (%) [a]	
	チカグレロル 初回負荷量 450 mg＋180 mg 1 日 2 回 [b] 12 例	プラセボ 1 日 2 回 12 例
全有害事象	2 (16.7)	3 (25.0)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	1 (8.3)	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	0	0
その他の重要な有害事象 [c]	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　チカグレロルは投与 1 日目の朝 450 mg、夕 180 mg、投与 2 日目及び 3 日目 180 mg を 1 日 2 回、投与 4 日目の朝 180 mg を投与した。
c　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 D5130C00028 の治験総括報告書、表 20 から引用

2.7.6.2.47.3　結論

年齢 55～75 歳の健康高齢被験者を対象に、チカグレロル（初回負荷量 450 mg、維持用量 180 mg）又はプラセボを 12 時間間隔で 1 日 2 回 4 日間（投与 1 日目朝～4 日目朝）反復経口投与する 2 期クロスオーバー法により、チカグレロルが呼吸パラメータに及ぼす影響を検討した。更に、呼吸パラメータとチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度との関係、また、健康高齢被験者でのチカグレロルの体内動態及び忍容性を評価した。

チカグレロルの投与は、呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量のいずれにも影響を及ぼさないと考えられた。

チカグレロルの投与は、スパイロメトリーの結果から気管支痙攣を引き起こさなかったことが確認され、運動能に影響を及ぼさなかった。また、Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnoea Index の評価から、チカグレロルの投与により、呼吸感覚が悪化したり、息切れの自覚が変化することはないことが確認された。更に、チカグレロルの投与はパルスオキシメトリーにも影響を及ぼさなかった。

チカグレロル、AR-C124910XX 又はチカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度と、呼吸パラメータ（呼吸数、分時換気量、1 回換気量、スパイロメトリー、Modified Borg Scale、Bidirectional Dyspnoea Index 及びパルスオキシメトリー）との間に明らかな関連性は認められなかった。

本試験におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度は、これまでに本試験の対象と同じ年齢層の健康高齢被験者で実施した試験の結果と類似していた。

チカグレロルの忍容性は良好であり、新たな安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.2.48 薬物動態及び薬力学に対する内因性要因（慢性閉塞性肺疾患／喘息）の検討試験（試験 D5130C00034）

2.7.6.2.48.1 試験方法

試験方法の概略を表 373に示した。

表 373 試験方法の概略（試験 D5130C00034）

項目	内容
治験の標題	軽度喘息患者及び軽度～中等度慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、AZD6140 が呼吸パラメータに及ぼす影響を評価する探索的な単施設無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバーによる 2 コホート（疾患群）薬物動態／薬力学試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルが呼吸数及び分時換気量に及ぼす影響を評価する。 <u>副次的目的：</u> ・ チカグレロルが呼吸パラメータ（呼吸数及び分時換気量以外）に及ぼす影響を評価する。 ・ 軽度喘息患者及び軽度～中等度 COPD 患者における、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と呼吸パラメータとの間の薬物動態／薬力学的作用の関係を評価する。 ・ 呼吸パラメータについて、軽度喘息患者、軽度～中等度 COPD 患者及び試験 D5130C00028 に参加した高齢健康被験者（55～75 歳）の間で比較する。 ・ チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態について、軽度喘息患者、軽度～中等度 COPD 患者及び試験 D5130C00028 に参加した高齢健康被験者（55～75 歳）の間で比較する。 ・ 軽度喘息患者及び軽度～中等度 COPD 患者におけるチカグレロルの忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー、2 コホート（疾患群）試験
主要な選択基準	全般的に健康状態が良好な、軽度の喘息又は軽度～中等度の COPD を有する男性又は女性で、以下の基準を満たす者： A 群：軽度喘息患者；年齢 35～75 歳；診断後 1 年を超える者；1 秒量（FEV_1）が予測値の 70%以上の者；過去 8 週間に悪化していない者；過去 1 年以内に気道可逆性が確認された者（気管支拡張薬吸入による FEV_1 の改善率 12%以上又は FEV_1 の改善量 200 mL 以上）。 B 群：軽度～中等度 COPD 患者；年齢 55～75 歳；診断後 1 年を超える者；FEV_1 が予測値の 50%以上の者；過去 8 週間に悪化していない者；1 秒率（FEV_1/FVC）が 75%未満の者；10 Pack.year（1 日の喫煙箱数×喫煙年数）を超える喫煙歴を有する者。 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者；体重 50 kg 以上；BMI 18～32 kg/m^2；身体所見、臨床検査値、バイタルサインに問題がなく、

表 373　試験方法の概略（試験 D5130C00034）

項目	内容
	慢性的な病状が安定している者
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；投与期第 1 期投与 1 日目の 7 日以内にロイコトリエン受容体拮抗剤を使用した者；投与期第 1 期投与 1 日目の 2 カ月以内に慢性的な病状に対して処方薬を使用した者（ただし、喘息患者に対する長時間作用性吸入ステロイド剤及び COPD 患者に対する長期管理薬としての ATROVENT™〔イプラトロピウム臭化物〕インヘラーの試験期間中の使用は可とした）；投与期第 1 期投与 1 日目の 4 週間以内に急性の病状に対して、管理薬としての吸入製剤以外の処方薬を使用した者；心ブロック（第 1 度、第 2 度又は第 3 度）の既往がある者；スクリーニング時の心電図に臨床的に重要な異常（重大な房室ブロック〔第 2 度又は第 3 度の心ブロック〕を含む）が認められた者；過去 1 年間に糖尿病、跛行、うっ血性心不全又は心筋梗塞の既往がある者；呼吸器疾患又は気管支痙攣が原因で挿管又は機械的換気を経験した者；投与期第 1 期及び第 2 期の入院期間中に喫煙を中止できない者（担当医師の判断により、現喫煙者では入院期間中のニコチン補助剤の使用を許容した）
目標症例数	無作為割付け例数として各疾患群（A 群及び B 群）12 例以内、試験完了例数として各疾患群 8 例以上
症例数の設定根拠	各疾患群（A 群及び B 群）の例数は、実施可能性及び今後の開発を支持する十分な情報を得るための必要性に基づいて設定した。症例数設定のための検出力計算は行わなかった。
使用薬剤	チカグレロル錠 90 mg：改良初期製剤 （製剤番号 製剤14＊）（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：90 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ （製剤番号 製剤7＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	各疾患群（A 群又は B 群）において患者を投与期第 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：投与 1 日目朝にチカグレロル 450 mg（錠剤×5）を単回経口投与し、夕（初回投与後 12 時間）にチカグレロル 180 mg（錠剤×2）を単回経口投与。その後、投与 2 日目及び投与 3 日目にチカグレロル 180 mg を 1 日 2 回（12 時間間隔）投与し、投与 4 日目にはチカグレロル 180 mg を朝のみ投与。 処方 B：投与 1 日目朝にチカグレロルプラセボ（錠剤×5）を単回経口投与し、夕（初回投与後 12 時間）にチカグレロルプラセボ（錠剤×2）を単回経口投与。その後、投与 2 日目及び 3 日目にチカグレロルプラセボを 1 日 2 回（12 時間間隔）投与し、投与 4 日目にはチカグレロルプラセボを朝のみ投与。 治験薬は各投与期の投与 1 日目及び 4 日目の朝には、一晩絶食後（10 時間）に投与し、朝投与後は 3～4 時間まで絶食とした。投与 1 日目、2 日目及び 3

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 373　試験方法の概略（試験 D5130C00034）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>日目の夕には、食事の 1 時間前又は 2 時間後に投与した。投与 2 日目及び 3 日目には、朝食を朝投与後 1 時間に提供した。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>4 日間×2 期</td></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×2 期（各 6 日間）のクロスオーバーとし、投与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 期完了後 4～7 日に追跡調査を設定した。
<table>
<tr><th>項目</th><th>来院 1[a]
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th>来院 2
投与期
第 1 期</th><th>来院 3[b]
投与期
第 2 期</th><th>来院 4[c]
追跡調査</th></tr>
<tr><td>同意取得、人口統計学的特性、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>臨床検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿中薬物検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>HIV 抗体、B 型及び C 型肝炎検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼気エタノール検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>血清妊娠検査（女性のみ）</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>口腔温、血圧・脈拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長・体重</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X[d]</td></tr>
<tr><td>通常の診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>簡易診察</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図[e]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図テレメトリー[f]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>遺伝子検査用採血[g]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>入院</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付け[g]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル又はプラセボ投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態評価用検体採取</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnea Index</td><td>X[h]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>分時換気量（呼吸数含む）</td><td>X[h]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>スパイロメトリー（FEV_1、FVC、PEF)</td><td>X[h]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>心肺運動負荷試験</td><td>X[h]</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>ハンドヘルドピークフローメーター[i]</td><td>X</td><td>X[g]</td><td>X[g]</td><td></td></tr>
<tr><td>パルスオキシメトリー</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象[j]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
FEV_1：1 秒量、FVC：努力性肺活量、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PEF：ピークフロー
a　投与期第 1 期の投与 1 日目前 21 日以内
b　投与期第 1 期と第 2 期の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間（外来）を設定
c　投与期第 2 期の投与 5 日目（最終投与後 24 時間）から 4～7 日以内
d　体重のみ測定。
e　12 誘導心電図はスクリーニング時に測定し、臨床的に問題のある異常（重大な房室ブロック〔第 2 度又は第 3 度〕を含む）がないことを確認。</td></tr>
</table>

表 373　試験方法の概略（試験 D5130C00034）

項目	内容
	f　テレメトリーによる心電図測定を、各投与期の治験薬初回投与前 30 分（投与 1 日目）から治験薬最終投与後 24 時間（投与 5 日目）まで実施。 g　投与期第 1 期の治験薬初回投与前に実施。 h　スクリーニング時に基本的な評価・検査方法を患者に提示し、本試験に必要な手順を患者が遵守できるようにした。スクリーニング時に心肺運動負荷試験を完全に実施させることはなかったが、患者に実演させて、患者が運動負荷試験用の機器を利用できるようにするとともに手順に慣れさせた。 i　ハンドヘルドピークフローメーターは、夜間に呼吸困難が発現し、スパイロメトリー技師が不在であった場合に使用できることとした。ベースライン値は、投与 1 日目のスパイロメトリー検査時（朝投与前）に測定した。 j　重篤な有害事象は、同意取得時から追跡調査のための来院まで収集。非重篤な有害事象は、投与期第 1 期投与 1 日目の初回投与時から追跡調査のための来院まで収集。
評価項目	薬力学 呼吸数（主要評価項目）、分時換気量（主要評価項目）、1 回換気量、スパイロメトリー（FEV_1、FVC、FEV_1/FVC）、心肺運動負荷試験（心拍数、収縮期及び拡張期血圧、1 回換気量、呼吸数、分時換気量、パルスオキシメトリー）Modified Borg Scale、Bidirectional Dyspnea Index、パルスオキシメトリー 薬物動態 チカグレロル：投与 1 日目及び 4 日目（定常状態）それぞれにおける 1 投与間隔内の最高血漿中濃度 C_{max} 及び $C_{ss,max}$、最高血漿中濃度到達時間 t_{max} 及び $t_{ss,max}$、1 投与間隔内の投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-12} 及び $AUC_{ss,0-12}$；投与 4 日目（定常状態）における経口クリアランス CL/F AR-C124910XX：投与 1 日目及び 4 日目（定常状態）それぞれにおける C_{max} 及び $C_{ss,max}$、t_{max} 及び $t_{ss,max}$、AUC_{0-12} 及び $AUC_{ss,0-12}$、チカグレロルに対する C_{max} 比及び $C_{ss,max}$ 比、チカグレロルに対する AUC_{0-12} 比及び $AUC_{ss,0-12}$ 比 薬物動態／薬力学的作用の関係 チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と次の呼吸パラメータのプロット：分時換気量、呼吸数、1 回換気量、Modified Borg Scale score、Bidirectional Dyspnea Index、FVC、FEV_1、FEV_1/FVC、パルスオキシメトリー 安全性 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体所見
解析方法	薬力学、薬物動態及び安全性データの正式な統計解析は実施しなかった。 呼吸パラメータは、処方（チカグレロル投与及びプラセボ投与）及び疾患群（喘息患者群及び COPD 患者群）別に記述的に要約し、各評価時点及び各来院時における個々の患者データを一覧表に示した。ベースライン（各投与期の投与 1 日目朝投与前）からの変化量を処方、規定の評価時点及び疾患群別に記述的に要約した。 すべての薬物動態パラメータは処方及び疾患群別に記述的に要約し、各評価時点における個々の患者データを一覧表に示した。チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度を記述統計量で要約し、規定の各評価時点における個々の患者データを一覧表に示した。AUC 及び C_{max} の幾何平均及び 95%信頼区間を疾患群ごとに算出した。 チカグレロルの血漿中濃度と薬力学評価項目との関係を、図を基に探索的に

表 373　試験方法の概略（試験 D5130C00034）

項目	内容
	検討した。代表的な図は以下のとおり： ・ チカグレロルの血漿中濃度の幾何平均に対する各呼吸パラメータの平均値のプロット ・ 各評価時点のチカグレロルの血漿中濃度の幾何平均に対する各呼吸パラメータの平均値のプロット ・ 各評価時点に対する各呼吸パラメータの平均値のプロット
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

2.7.6.2.48.2　試験成績

2.7.6.2.48.2.1　被験者の内訳

喘息患者 11 例及び COPD 患者 7 例の合計 18 例が無作為割付けされた。無作為割付けされた喘息患者 11 例全例が試験を完了した。また、無作為割付けされた COPD 患者 7 例のうち 5 例が試験を完了し、1 例は選択基準に合致せず、別の 1 例は治験担当医師の判断により試験を中止した。処方別の治験薬投与例数は、喘息患者ではチカグレロル投与例及びプラセボ投与例ともに各 11 例であり、COPD 患者ではチカグレロル投与例及びプラセボ投与例ともに各 6 例であった。

治験薬を投与された 18 例中 3 例（喘息患者 1 例及び COPD 患者 2 例）では、治験薬誤投与の疑いがあり、薬物動態評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された。すなわち、喘息患者 1 例には、処方 B（プラセボ投与）が割り付けられた投与期第 1 期の投与 1 日目にチカグレロル初回負荷量（450 mg）が投与された可能性があったため、当該患者のプラセボ投与期の薬物動態データを不採用とした。また、COPD 患者 1 例には、処方 A（チカグレロル投与）が割り付けられた投与期第 1 期の投与 1 日目にプラセボが投与され、チカグレロルの初回負荷量（450 mg）及び 2 回目が投与されなかった可能性があったため、当該患者のすべての薬物動態データを不採用とした。別の 1 例の COPD 患者には、処方 B（プラセボ投与）が割り付けられた投与期第 1 期の投与 1 日目にチカグレロルが投与された可能性があった（ただし、薬物動態データから初回負荷量〔450 mg〕投与ではないと考えられた）ため、当該患者のプラセボ投与期の薬物動態データを不採用とした。

以上の治験実施計画書からの重大な逸脱例 3 例の呼吸パラメータには、治験薬誤投与の疑いによる影響はないと考えられたため、これら 3 例の薬力学データは割り付けられた処方に従って薬力学評価に供した。

試験中止によりチカグレロルを投与されなかった COPD 患者 1 例及び治験実施計画書からの逸脱例のうちチカグレロル投与期の薬物動態データが不採用とされた COPD 患者 1 例の合計 2 例を除く 16 例（喘息患者 11 例及び COPD 患者 5 例）を薬物動態解析対象集団に採用した。また、両投与期を完了した 16 例（喘息患者 11 例及び COPD 患者 5 例）の全例を薬力学解析対象集団に採用した。両投与期を完了し、各投与期の薬物動態及び薬力学データがともにある 15 例（喘息患者 11 例及び COPD 患者 4 例）を薬物動態／薬力学解析対象集団に採用した。安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けた 18 例（喘息患者 11 例及び COPD 患者 7 例）の全例を採

用した。ただし、処方別の安全性解析対象例数は、チカグレロル投与及びプラセボ投与ともに 17 例（喘息患者 11 例及び COPD 患者 6 例）であった。

治験薬を投与された 18 例の内訳は、男性 9 例及び女性 9 例であり、白人 13 例及び黒人 5 例であった。平均年齢は 50.2 歳（範囲：35～62 歳）、平均体重は 78.4 kg（範囲：50.5～104.5 kg）、平均 BMI は 26.5 kg/m^2（範囲：18.6～31.0 kg/m^2）であった。

喘息患者 11 例では、男性 4 例及び女性 7 例、白人 8 例及び黒人 3 例、平均年齢 45.6 歳（範囲：35～58 歳）、平均体重 81.0 kg（範囲：65.0～104.5 kg）、平均 BMI 27.6 kg/m^2（範囲：24.8～31.0 kg/m^2）であった。

COPD 患者 7 例では、男性 5 例及び女性 2 例、白人 5 例及び黒人 2 例、平均年齢 57.4 歳（範囲：55～62 歳）、平均体重 74.2 kg（範囲：50.5～104.1 kg）、平均 BMI 24.8 kg/m^2（範囲：18.6～31.0 kg/m^2）であった。

2.7.6.2.48.2.2 薬物動態の結果

投与 1 日目朝にチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回（12 時間間隔）を投与 4 日目の朝まで経口投与したときの投与 1 日目及び 4 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を疾患群別に表 374に示した。

チカグレロル初回負荷量 450 mg の投与により、チカグレロル及び AR-C124910XX の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）は投与 1 日目に最大となった。チカグレロル 180 mg の 1 日 2 回投与により、投与 3 日目までに定常状態に達した。投与 4 日目のチカグレロル及び AR-C124910XX それぞれの $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0-12}$ 並びにチカグレロルに対する AR-C124910XX の $C_{ss,max}$ 比及び $AUC_{ss,0-12}$ 比は、これまでに同様の用量及び年齢層での定常状態の結果と概ね一致した。投与 1 日目の初回負荷量（450 mg）と維持用量（180 mg）の違いを考慮すれば、反復投与後の投与 4 日目の薬物動態パラメータは、薬物動態の線形性と矛盾せず、投与 1 日目の値から予測可能であった。本試験の薬物動態データを、試験 D5130C00028 で得られた健康高齢被験者のデータと比較すると、チカグレロルの定常状態における曝露量（$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0-12}$）並びに AR-C124910XX の投与 1 日目及び 4 日目の曝露量（C_{max} 及び $C_{ss,max}$ 並びに AUC_{0-12} 及び $AUC_{ss,0-12}$）は、健康高齢被験者よりも本試験の喘息又は COPD の患者で低い傾向にあった。本試験で検討した喘息又は COPD の患者及び試験 D5130C00028 で検討した健康高齢被験者ともに、チカグレロルの C_{max} 及び AUC_{0-12} と体重又は年齢との間に明らかな傾向は認められなかった。

表 374 喘息患者又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に、チカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回（12 時間間隔）を投与 4 日目の朝まで経口投与したときの投与 1 日目及び 4 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（試験 D5130C00034：薬物動態解析対象集団）

被験物質	評価時点	幾何平均(変動係数%) [a]		
パラメータ		喘息患者 11 例	COPD 患者 5 例	健康高齢被験者 [b] 12 例
チカグレロル				
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	投与 1 日目	13215.6 (30.8)	15307.4 (55.9)	14951.2 (28.7)
$AUC_{ss,0-12}$ (ng·h/mL)	投与 4 日目	7907.8 (35.9)	6194.3 (18.1)	9492.2 (26.6)
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日目	2439.9 (34.9)	3000.5 (49.6)	2932.8 (42.4)
$C_{ss,max,}$ (ng/mL)	投与 4 日目	1189.2 (47.5)	932.4 (33.3)	1688.2 (33.3)
t_{max} (h)	投与 1 日目	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 3.0)
$t_{ss,max}$ (h)	投与 4 日目	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)
CL/F (L/h)	投与 4 日目	22.8 (35.9)	29.1 (18.1)	19.0 (26.6)
AR-C124910XX				
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	投与 1 日目	4235.0 (39.8)	4511.7 (31.2)	6567.1 (44.3)
$AUC_{ss,0-12}$ (ng·h/mL)	投与 4 日目	3272.8 (46.7)	3228.6 (13.4)	5509.1 (34.6)
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日目	633.6 (47.0)	713.0 (22.3)	993.2 (55.6)
$C_{ss,max,}$ (ng/mL)	投与 4 日目	405.7 (53.6)	420.6 (30.0)	742.6 (41.3)
t_{max} (h)	投与 1 日目	2.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	2.5 (2.0, 4.0)
$t_{ss,max}$ (h)	投与 4 日目	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対する C_{max} 比	投与 1 日目	0.26 (28.7)	0.24 (31.2)	0.34 (18.5)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対する $C_{ss,max}$ 比	投与 4 日目	0.34 (30.5)	0.45 (23.1)	0.44 (19.6)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対する AUC_{0-12} 比	投与 1 日目	0.32 (29.0)	0.29 (33.6)	0.44 (22.5)
ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙに対する $AUC_{ss,0-12}$ 比	投与 4 日目	0.41 (34.9)	0.52 (24.1)	0.58 (24.4)

a t_{max} 及び $t_{ss,max}$ のみ中央値 (範囲：最小値, 最大値)
b 健康高齢被験者のデータは、試験 D5130C00028 の総括報告書、表 15 及び表 16 から引用
試験 D5130C00034 の治験総括報告書、表 18 及び表 19 から引用

2.7.6.2.48.2.3 薬力学の結果

喘息患者群及び COPD 患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の運動負荷を行わない状態での呼吸数の平均値の推移をそれぞれ図 71及び図 72に、分時換気量の平均値の推移をそれぞれ図 73及び図 74に示した。

喘息患者群及び COPD 患者群ともに、チカグレロル投与時の呼吸数及び分時換気量の平均値の変化は、投与期を通してプラセボ投与時の変化と同様であった。薬剤に関連した明らかな傾向はみられず、喘息患者群及び COPD 患者群ともに、これらの呼吸パラメータのチカグレロル投与時のばらつきはプラセボ投与時のばらつきと同様であった。したがって、チカグレロルの投与は、喘息患者群及び COPD 患者群の呼吸数及び分時換気量に影響を及ぼさないと考えられた。COPD 患者群では、喘息患者群よりも呼吸数がやや多い傾向がみられたが、疾患の背景にある肺の病態生理に起因するものと考えられた。

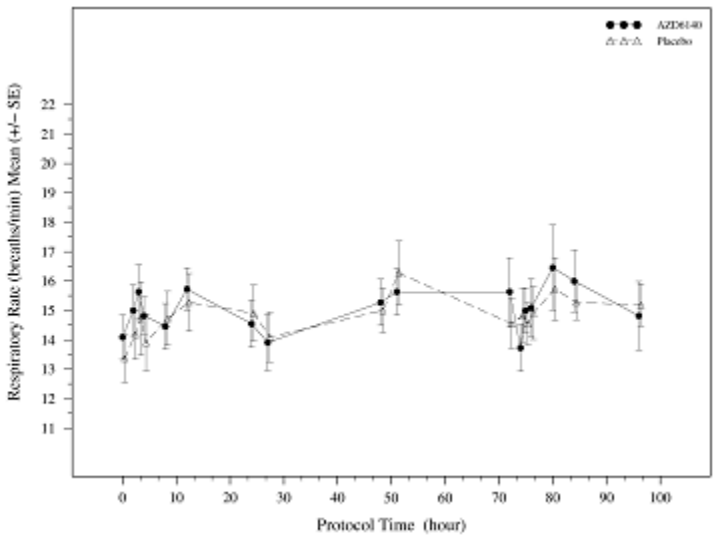


図 71　喘息患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の呼吸数（平均値±標準誤差）の推移（試験 D5130C00034：薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル、SE：標準誤差
初回投与前（投与 1 日目 0 時間）から最終投与後 24 時間（投与 5 日目；初回投与後 96 時間）までの推移。
試験 D5130C00034 の治験総括報告書、図 4 から引用

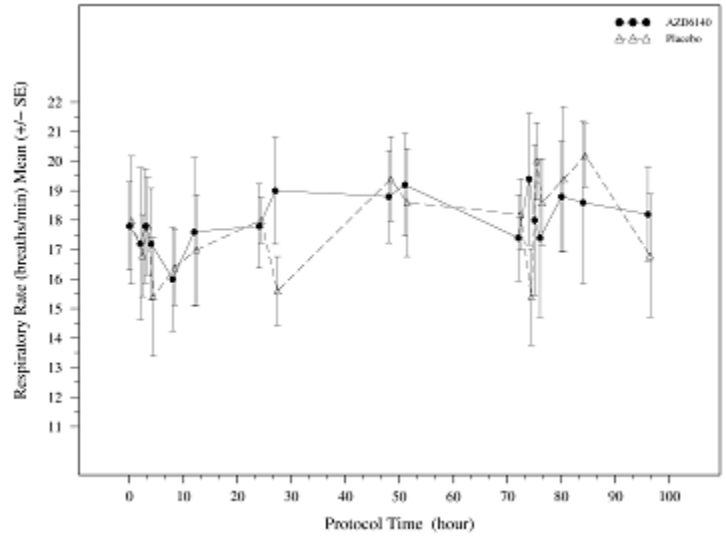


図 72　COPD 患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の呼吸数（平均値±標準誤差）の推移（試験 D5130C00034：薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル、SE：標準誤差
初回投与前（投与 1 日目 0 時間）から最終投与後 24 時間（投与 5 日目；初回投与後 96 時間）までの推移。
試験 D5130C00034 の治験総括報告書、図 5 から引用

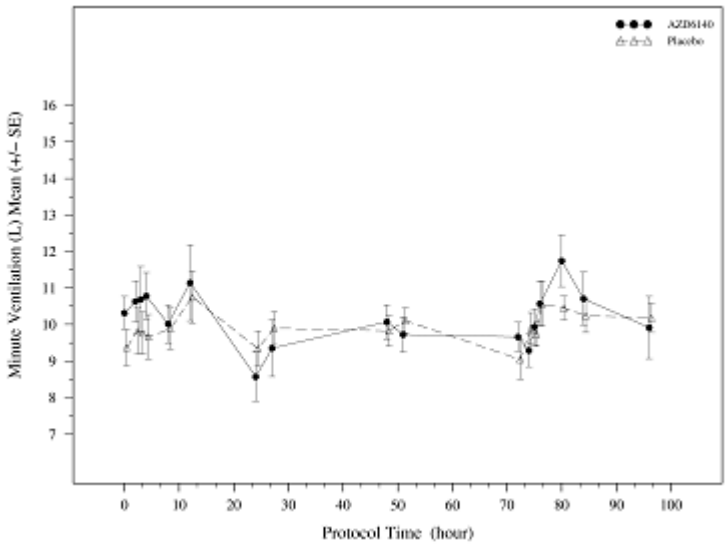


図 73　喘息患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の分時換気量（平均値±標準誤差）の推移（試験 D5130C00034：薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル、SE：標準誤差
初回投与前（投与 1 日目 0 時間）から最終投与後 24 時間（投与 5 日目；初回投与後 96 時間）までの推移。
試験 D5130C00034 の治験総括報告書、図 6 から引用

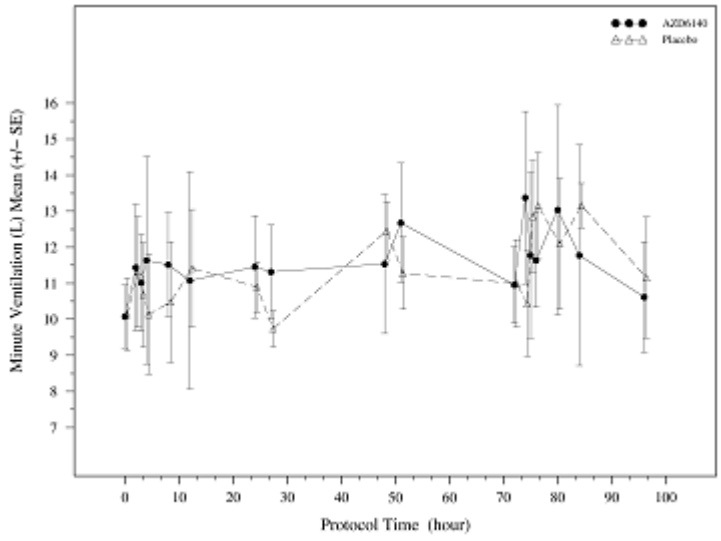


図 74　COPD 患者群におけるチカグレロル初回負荷量 450 mg 投与後、180 mg 1 日 2 回投与時及びプラセボ投与時の分時換気量（平均値±標準誤差）の推移（試験 D5130C00034：薬力学解析対象集団）

AZD6140：チカグレロル、SE：標準誤差
初回投与前（投与 1 日目 0 時間）から最終投与後 24 時間（投与 5 日目；初回投与後 96 時間）までの推移。
試験 D5130C00034 の治験総括報告書、図 7 から引用

運動負荷を行わない状態での 1 回換気量の平均値の推移を疾患群ごとに処方間で比較した結果、チカグレロルの投与は、喘息患者群及び COPD 患者群の 1 回換気量に影響を及ぼさないと考えられた。

喘息患者群及び COPD 患者群における FEV_1、FVC 及び FEV_1/FVC を評価した結果、チカグレロルの投与によって気管支痙攣は引き起こされなかった。喘息患者群及び COPD 患者群ともに、チカグレロル投与時の FEV_1、FVC 及び FEV_1/FVC の変化は、投与期を通してプラセボ投与時の変化と同様であり、薬剤に関連した明らかな傾向はみられなかった。また、喘息患者群及び COPD 患者群ともに、個々の患者でチカグレロル投与時とプラセボ投与時のこれら呼吸パラメータを比較したとき、大きな違いがみられた患者はなかった。

各投与期の投与 4 日目に実施した心肺運動負荷試験において、喘息患者群及び COPD 患者群ともに、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで運動負荷試験中の平均負荷量に違いはなかった。喘息患者群及び COPD 患者群ともに、生理学的評価データ（パルスオキシメトリー、血圧及び心拍数）、並びに呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量の変化について、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで臨床的に明らかな違いはみられなかった。したがって、チカグレロル投与は喘息患者群及び COPD 患者群の運動能に影響を及ぼさないと考えられた。

Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnea Index により呼吸感覚の悪化及び息切れの自覚の変化について評価した結果、喘息患者群及び COPD 患者群ともに、プラセボ投与時と比較してチカグレロル投与時に呼吸感覚の悪化はみられず、また、息切れの自覚の変化についても特定の傾向はみられず、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで明らかな違いはなかった。

喘息患者群及び COPD 患者群ともに、チカグレロル投与時のパルスオキシメトリーの変化は、投与期を通してプラセボ投与時の変化と同様であった。したがって、チカグレロルの投与は、喘息患者群及び COPD 患者群のパルスオキシメトリーに影響を及ぼさないと考えられた。

試験 D5130C00028 で得られた健康高齢被験者の呼吸パラメータ（呼吸感覚の悪化及び息切れの自覚の変化を除く）のデータを本試験の各疾患群と比較した結果、喘息患者群及び COPD 患者群には健康高齢被験者に比べて呼吸パラメータが変化しやすい素因又は傾向はないと考えられた。

2.7.6.2.48.2.4 薬物動態／薬力学的作用の関係

喘息患者群及び COPD 患者群とも、投与 1 日目及び 4 日目の両評価日において、チカグレロルの総血漿中濃度（チカグレロルと AR-C124910XX を合わせた血漿中濃度）と呼吸数、分時換気量又は 1 回換気量のいずれの呼吸パラメータの増加との間にも、明らかな関連性は認められなかった。呼吸数の平均値の増加量は、1 分間当たり 2 呼吸未満であった。また、喘息患者群及び COPD 患者群とも、個々の患者において呼吸数、分時換気量又は 1 回換気量には、チカグレロルの総血漿中濃度の上昇に伴う臨床的に明らかな傾向はなかった。個々の患者において傾向がみられた場合も、呼吸パラメータの変化にプラセボ投与時と比べて大きな違いはなかった。

喘息患者群及び COPD 患者群とも、チカグレロルは FEV_1、FVC 又は FEV_1/FVC のいずれの呼吸パラメータにも臨床的に明らかな影響を及ぼさず、チカグレロルの総血漿中濃度の上昇に伴う FEV_1、FVC 又は FEV_1/FVC の変化に傾向はなかった。

喘息患者群及び COPD 患者群とも、チカグレロル投与後の Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnea Index に明らかな変化はみられず、チカグレロルの総血漿中濃度の上昇に伴って主観的な呼吸感覚が影響を受けることはなかった。

喘息患者群及び COPD 患者群とも、チカグレロルの総血漿中濃度の上昇に伴うパルスオキシメトリーの変化はみられなかったことから、チカグレロル投与とパルスオキシメトリーの変化との間に関連性はないと考えられた。

2.7.6.2.48.2.5 安全性の結果

有害事象の概略を表 375に示した。

全体で喘息患者 5 例及び COPD 患者 3 例の合計 8 例に 20 件の有害事象が発現した。発現した有害事象はすべて、追跡調査期間終了時までに回復した。死亡、死亡以外の重篤な有害事象の発現はなく、有害事象による治験薬投与中止例の報告はなかった。その他の重要な有害事象として、呼吸困難が喘息患者 1 例（プラセボ投与時）及び COPD 患者 1 例（チカグレロル投与時）の合計 2 例で報告された（事象名：MedDRA/J ver.11.1、以下同様）。これらの呼吸困難は処置なしで回復した。

疾患群別では、喘息患者群で全体として 11 例中 5 例に 7 件の有害事象が報告され、このうち 3 件はチカグレロル投与時に、4 件はプラセボ投与時に発現した事象であった。その他の重要な有害事象と判断された呼吸困難 1 件（プラセボ投与時）は中等度であったが、その他の 6 件の有害事象はすべて軽度であった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象は全体で 2 例に 3 件発現した。その内訳は、1 例で報告されたプラセボ投与時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と、別の 1 例で報告されたチカグレロル投与時の頭痛であった。

COPD 患者群では全体として 7 例中 3 例に 13 件の有害事象が報告され、このうち 11 件はチカグレロル投与時に、2 件はプラセボ投与時に発現した事象であった。これらの有害事象はすべて軽度であった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象は全体で 2 例に 6 件発現した。その内訳は、1 例で報告されたチカグレロル投与時の胃不快感、悪心及び下痢並びにプラセボ投与時の悪心と、別の 1 例で報告されたチカグレロル投与時の胸痛及び呼吸困難であった。

喘息患者群及び COPD 患者群とも、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に、チカグレロル投与に伴う臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 375　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00034：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 初回負荷量 450 mg ＋180 mg 1 日 2 回 (投与 1 日目夕～4 日目朝) 17 例				プラセボ 1 日 2 回 (投与 1 日目朝～4 日目朝) 17 例			
	喘息患者（11 例）		COPD 患者（6 例）		喘息患者（11 例）		COPD 患者（6 例）	
有害事象発現例数	**例数**	**(%) [b]**	**例数**	**(%) [b]**	**例数**	**(%) [b]**	**例数**	**(%) [b]**
全有害事象	3	(17.6)	3	(17.6)	3	(17.6)	2	(11.8)
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	1	(5.9)	2	(11.8)	1	(5.9)	1	(5.9)
死亡	0		0		0		0	
重篤な有害事象	0		0		0		0	
治験薬投与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 [c]	0		1	(5.9)	1	(5.9)	0	
有害事象発現件数	**件数**		**件数**		**件数**		**件数**	
全有害事象	3		11		4		2	
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	1		5		2		1	

a　同一カテゴリの複数事象を発現した患者は、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患者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。
b　喘息患者及び COPD 患者の合計例数に対する有害事象発現例数の割合
c　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 D5130C00034 の治験総括報告書、表 24 から引用

2.7.6.2.48.3　結論

軽度喘息患者及び軽度～中等度 COPD 患者を対象に、チカグレロル（初回負荷量 450 mg を単回、以降は維持用量 180 mg を 6 回反復）又はプラセボを 12 時間間隔で 1 日 2 回 4 日間（投与 1 日目朝～4 日目朝）経口投与する 2 期クロスオーバー法により、チカグレロルが呼吸パラメータに及ぼす影響を検討した。更に、チカグレロル投与時の呼吸パラメータ及びチカグレロルの体内動態を軽度喘息患者及び軽度～中等度 COPD 患者と健康高齢被験者とで比較するとともに、軽度喘息患者及び軽度～中等度 COPD 患者におけるチカグレロルの忍容性を評価した。

チカグレロルの投与は、呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量のいずれにも影響を及ぼさないと考えられた。

チカグレロルの投与は、スパイロメトリーの結果から気管支痙攣を引き起こさなかったことが確認され、運動能に影響を及ぼさなかった。また、Modified Borg Scale 及び Bidirectional Dyspnea Index の評価から、チカグレロルの投与により、主観的な呼吸感覚が悪化したり、息切れの自覚が変化することはないことが確認された。更に、チカグレロルの投与はパルスオキシメトリーにも影響を及ぼさなかった。

喘息又は COPD の患者では、健康高齢被験者に比べて呼吸パラメータが変化しやすい素因又は傾向はないと考えられた。

チカグレロルの定常状態における曝露量（$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss,0-12}$）並びに AR-C124910XX の投与 1 日目及び 4 日目の曝露量（C_{max} 及び $C_{ss,max}$ 並びに AUC_{0-12} 及び $AUC_{ss,0-12}$）は、試験 D5130C00028 の健康高齢被験者よりも本試験の喘息又は COPD の患者で低い傾向にあった。

チカグレロルの忍容性は良好であり、新たな安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.2.49 健康被験者における薬力学試験（アデノシン負荷時冠血流速度への影響検討）（試験 D5130C00067）

2.7.6.2.49.1 試験方法

試験方法の概略を表 376に示した。

表 376 試験方法の概略（試験 D5130C00067）

項目	内容
治験の標題	健康男性被験者を対象に、チカグレロルがアデノシン負荷時冠血流速度に及ぼす影響を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー単施設第Ⅰ相試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> チカグレロルがアデノシン負荷による冠血流速度増加に及ぼす影響を、治験薬投与前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の変化を推定することにより、プラセボと比較検討する。 <u>副次的目的：</u> 1 チカグレロルがアデノシン負荷による冠血流速度増加に及ぼす影響を、テオフィリン静注前後でのアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の変化を推定することにより、プラセボと比較検討する。 2 テオフィリン静注前後での基礎（アデノシン非負荷時）冠血流速度の変化を、チカグレロル投与時とプラセボ投与時とで比較する。 <u>安全性：</u> 健康被験者にアデノシン及びテオフィリンを投与したときのチカグレロル 180 mg 単回投与の安全性及び忍容性を評価する。 <u>探索的目的：</u> テオフィリン静注前後でのアデノシン負荷時に、Borg scale と定性的質問票による呼吸困難評価を行うことにより、チカグレロル 180 mg 単回投与時の健康被験者の呼吸機能をプラセボ投与時と比較検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、クロスオーバー試験
主要な選択基準	年齢 18～40 歳の健康男性で、静脈が静脈カニューレの留置又は静脈穿刺の反復に適した状態の者；BMI 18～30 kg/m^2；体重 50 kg 以上 100 kg 以下；冠血流速度を記録するのに適し、アデノシン負荷に対して有害反応のない者
主要な除外基準	10 分間安静仰臥後のバイタルサインが異常な（収縮期血圧 140 mmHg 超、拡張期血圧 90 mmHg 超又は心拍数 40 拍/分未満若しくは 85 拍/分超のいずれかに該当する）者；安静時の心電図に心調律、伝導又は波形の臨床的に重要な異常が認められ、その異常が QTcF 間隔の変化の解釈に影響を及ぼす可能性がある者（治験担当医師の判断による次のいずれかの所見を含む：臨床的に重要な PR 又は PQ 間隔延長；間欠性の第 2 度又は第 3 度の房室ブロック；持続性又は間欠性の不完全脚ブロック；〔特に治験実施計画書で定義した第 1 誘導における〕T 波の波形異常）；QTcF の 450 ms を超える延長若しくは QTcF の 340 ms 未満の短縮のある者、又は QT 延長症候群の家族歴のある者；喫煙

表 376　試験方法の概略（試験 D5130C00067）

項目	内容
	者、又は過去 3 カ月以内に喫煙した若しくはニコチン含有製品を使用した者；重度のアレルギー若しくは過敏症の既往がある者、又はアレルギー若しくは過敏症（喘息を含む）に罹患していると治験責任医師により判断された者。チカグレロル、アデノシン若しくはテオフィリンと化学構造が類似しているか同じクラスに分類される薬剤に対する過敏症の既往がある者。
目標症例数	無作為割付け例数として 40 例以下、解析対象例数として 32 例以上
症例数の設定根拠	対数変換したアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（AUC）の被験者内標準偏差が 0.3 を超えないと仮定した場合、両投与期を完了した評価可能例数が 32 例であれば、両側検定を用いて有意水準 5%で、チカグレロル投与時とプラセボ投与時の 17%の差を 80%の検出力で検出できると推定された。
使用薬剤	<u>治験薬：</u> チカグレロル錠 90 mg：即放錠；円形、うすい黄色、フィルムコーティング（ロット番号 [redacted]） チカグレロル錠プラセボ：90 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ；円形、うすい黄色、フィルムコーティング（ロット番号 [redacted]） <u>治験薬以外の使用薬剤：</u> アデノシン注射液（5 mg/mL；マンニトール溶液中）：50 mL 入り 1 瓶として供された。 テオフィリン注射液（23 mg/mL）：1 mL 中にテオフィリンエチレンジアミン水和物を 23 mg 含有し、テオフィリン 18.2 mg；に相当。
用法・用量	被験者を投与期第 1 期（来院 2）の治験薬投与前に 2 つの投与順序（チカグレロル→プラセボ、プラセボ→チカグレロル）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（6～21 日間）を設けた。 <u>治験薬：</u> チカグレロル：チカグレロル 180 mg を単回経口投与 プラセボ：チカグレロルプラセボを単回経口投与 <u>治験薬以外の使用薬剤：</u> アデノシン漸増ステップ：アデノシン 0、50、80、110 及び 140 μg/kg/min を静脈内注射。被験者の反応が強すぎる又は弱すぎる場合は、治験責任医師の判断で用量を調節してよいこととしたが、アデノシンの漸増ステップは投与期第 1 期と第 2 期で変更しないこととした。1 回の漸増ステップ中のアデノシン投与量の上限を 1 瓶（アデノシン 5 mg/mL〔マンニトール溶液中〕を 50 mL）とした。 テオフィリン：テオフィリン 5 mg/kg を 20 分かけて静脈内注射 各投与期での治験薬、アデノシン及びテオフィリンの投与スケジュールは図 75を参照。 アデノシン漸増ステップは各投与期に 3 回実施（治験薬投与前、治験薬単回経口投与後 2 時間及び 20 分かけたテオフィリン 5 mg/kg 静注後の順にそれぞれ開始）し、治験薬、アデノシン及びテオフィリンは投与期第 1 期と第 2 期でほぼ同時刻に投与した。
投与期間	単回投与×2 期

表 376　試験方法の概略（試験 D5130C00067）

<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×2 期（各 2 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 6～21 日間とし、投与期第 2 期後 4～21 日に追跡調査を設定した。
被験者は各投与期の治験薬投与前日に入院し、治験薬投与日には 3 回目のアデノシン漸増ステップ終了後も施設に残って約 4 時間観察下に置かれ、その後退院した。
<table>
<tr><th>項目
日</th><th>来院 1[a]
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ
-21～-2</th><th>来院 2
投与期第 1 期
無作為割付け
-1～1</th><th>来院 3
投与期第 2 期
-1～1
(来院 2 後 6～21 日)</th><th>来院 4
追跡調査
(来院 3 後 4～21 日)</th></tr>
<tr><td>文書同意取得[b]、選択・除外基準、病歴、手術歴、人口統計学的特性、身長</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>体重</td><td>X</td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>脈拍数・血圧</td><td>X</td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図テレメトリー</td><td></td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>Borg Scale</td><td></td><td>X[c, d]</td><td>X[c, d]</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸困難質問票</td><td></td><td>X[c, d]</td><td>X[c, d]</td><td></td></tr>
<tr><td>冠血流速度測定</td><td></td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>アデノシン負荷時冠血流速度測定</td><td>X[e]</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>アデノシン及びテオフィリン投与</td><td></td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態評価用検体採取</td><td></td><td>X[c]</td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>HIV、B 型及び C 型肝炎検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液生化学検査、血液学的検査</td><td>X</td><td>X[f, g]</td><td>X[f, g]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物検査[h]</td><td>X</td><td>X[i]</td><td>X[f, j]</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象、重篤な有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
HIV：ヒト免疫不全ウイルス
a　スクリーニングのための来院（来院 1）は 2 回に分けて実施してもよいこととした。アデノシン負荷は本試験参加の適格性確認後に実施。
b　文書同意は本試験のための手順開始前に取得
c　各投与期の投与 1 日目のみ
d　呼吸困難の評価として、Borg scale による評価を各アデノシン漸増ステップ後（可能な場合）に、呼吸困難質問票による評価を各アデノシン漸増ステップの完了後に実施
e　本試験参加の適格性確認後にアデノシン 140 μg/kg/min の負荷を実施
f　投与前日のみ
g　投与 1 日目に血漿中テオフィリン濃度測定用検体を採取
h　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、アヘン誘導体を調査
i　コチニン検査（投与前日）を含む
j　コチニン検査のみ</td></tr>
</table>

表 376　試験方法の概略（試験 D5130C00067）

項目	内容
	冠血流速度の測定方法： 左下行冠動脈の中間部又は遠位部の冠血流速度を測定した。経胸壁カラードプラ心エコーを用いて各評価時点の安静時冠血流速度と血流増加時冠血流速度を記録した。血流増加時冠血流速度はアデノシン（4 用量）の静注時に測定した。アデノシンの 0 μg/kg/min 静注開始後及び各増量後 30 秒以上経過してから 1 分間以上かけて記録し、3 つの心周期の平均を算出して記録した（したがって、1 被験者につき、アデノシンの 1 漸増ステップごとに 1 つの平均値、1 回のアデノシン漸増ステップ完了ごとに 5 つの平均値が得られることとなる）。平均拡張期血流速度は拡張期血流速度シグナルを手作業で追跡して評価した。心拍数は冠血流速度測定中に継続的に記録し、血圧は 1 分間隔で測定した。
評価項目	薬力学 アデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（主要評価項目）、冠血流速度、Borg scale 及び定性的質問票による呼吸困難評価（探索的評価項目） 安全性 有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、身体所見
解析方法	主要目的については、アデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（AUC）の変化を、対数変換した AUC を反応変数、治験薬投与前の AUC を共変量、治験薬、投与期及び順序を固定効果、順序内被験者を変量効果とする混合モデル分散分析を用いて解析した。チカグレロル投与期とプラセボ投与期との平均値の差（チカグレロループラセボ）の推定値と 95%信頼区間を算出した。得られた結果を逆対数変換して、真の比及び 95%信頼区間を推定した。 副次的目的のうち、1 番については、テオフィリン静注前後でのチカグレロルの影響を、主要目的と同様のモデルを用いて解析した。2 番については、アデノシン非負荷（用量 0 μg/kg/min）時の基礎冠血流速度の変化を、主要目的と同様のモデルを用いて解析した。 本試験では 2 つの投与期に各 3 回のアデノシン漸増ステップを実施したことから、各治験薬が割り付けられた投与期（チカグレロル投与期、プラセボ投与期）ごとの 3 回のアデノシン漸増ステップの使用薬剤に応じた時期（治験薬投与前、治験薬単回経口投与後、治験薬単回経口投与後のテオフィリン静注後）による以下の 6 つの治験薬・時期別に有害事象を集計した。 チカグレロル投与期の治験薬投与前　：チカグレロル投与前 プラセボ投与期の治験薬投与前　：プラセボ投与前 チカグレロル投与期の治験薬単回経口投与後　：チカグレロル 180 mg 単回経口投与後 プラセボ投与期の治験薬単回経口投与後　：プラセボ単回経口投与後 チカグレロル投与期の治験薬単回経口投与後のテオフィリン静注後　：チカグレロル 180 mg 単回経口投与＋テオフィリン 5 mg/kg 静注後 プラセボ投与期の治験薬単回経口投与後のテオフィリン静注後　：プラセボ単回経口投与＋テオフィリン 5 mg/kg 静注後

表 376　　試験方法の概略（試験 D5130C00067）

項目	内容
治験実施施設	スウェーデン 1 施設
治験期間	2010 年 12 月～2011 年 4 月

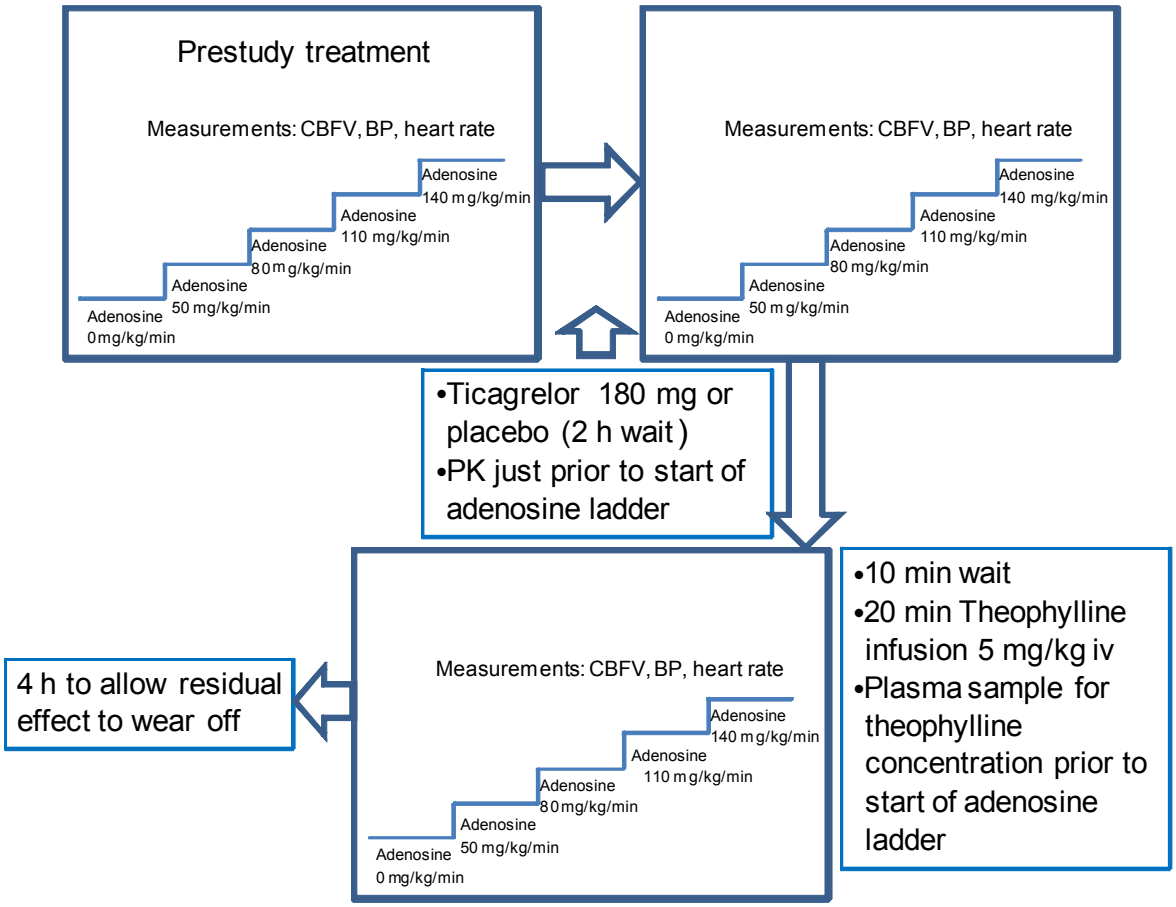


図 75　　投与期（第 1 期及び第 2 期）のフローチャート（試験 D5130C00067）

CBFV：冠血流速度、BP：血圧
試験 D5130C00067 の治験総括報告書、図 2 から引用

2.7.6.2.49.2　　試験成績

2.7.6.2.49.2.1　　被験者の内訳

55 例が組み入れられ、うち 40 例が無作為割付けされた。このうち 39 例が試験を完了し、1 例が試験を中止した。この 1 例は投与期第 1 期にプラセボを、投与期第 2 期にチカグレロルを投与する順序に割り付けられたが、適格基準を満たさなかった（アデノシンに反応しなかった）ため

投与期第 1 期終了後に試験を中止した。各投与期の途中で中止した被験者はなかった。したがって、各治験薬が割り付けられた投与期（チカグレロル投与期、プラセボ投与期）につき 3 回のアデノシン漸増ステップ（治験薬投与前、治験薬単回経口投与後 2 時間及び 20 分かけたテオフィリン 5 mg/kg 静注後の順にそれぞれ開始したアデノシン漸増ステップ）を完了した被験者は、チカグレロル投与期では 39 例、プラセボ投与期では 40 例であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 40 例を安全性解析対象集団に採用した。なお、有害事象は、各治験薬が割り付けられた投与期（チカグレロル投与期、プラセボ投与期）ごとの 3 回のアデノシン漸増ステップの使用薬剤に応じた時期（治験薬投与前、治験薬単回経口投与後、治験薬単回経口投与後のテオフィリン静注後）による 6 つの治験薬・時期別に集計した。

治験薬が投与された 40 例のうち、冠血流速度の測定が不十分であった 2 例（1 例は上記の試験中止例であり、プラセボ投与期の 3 回のアデノシン漸増ステップしか実施せず；他の 1 例は両投与期に合計 6 回のアデノシン漸増ステップを実施したものの、コントロール不能の呼吸困難のために十分な測定データを収集できず）を除く 38 例を薬力学解析対象集団に採用した。

無作為割付けされた健康男性被験者 40 例の平均年齢は 24 歳（範囲：20～31 歳）、平均体重は 76.1 kg（範囲：57.0～96.0 kg）、平均 BMI は 23.1 kg/m^2（範囲：19.0～29.0 kg/m^2）であった。人種別では白人 38 例、その他 2 例であった。

2.7.6.2.49.2.2 薬力学の結果

チカグレロル投与期（チカグレロル 180 mg 単回経口投与）及びプラセボ投与期（プラセボ単回経口投与）の治験薬投与前、治験薬単回経口投与後 2 時間及びテオフィリン 5 mg/kg 静注後の順にそれぞれ開始したアデノシン漸増ステップ（アデノシン 0、50、80、110 及び 140 μg/kg/min 静注）ごとに、アデノシン用量に対する冠血流速度の平均値を図 76に示した。

いずれの治験薬・時期別の集計でも、冠血流速度はアデノシン用量依存的に増加した。

治験薬投与前のアデノシン用量－冠血流速度曲線は、チカグレロル投与期とプラセボ投与期でほぼ一致し、アデノシン負荷による冠血流速度増加の再現性が確認できた。治験薬単回経口投与後のアデノシン負荷による冠血流速度増加は、プラセボ投与期では治験薬投与前と類似していたが、チカグレロル投与期では治験薬投与前よりも大きくなり、このチカグレロル投与による影響はアデノシン 80 μg/kg/min 静注時に最も顕著であった。チカグレロル 180 mg 単回経口投与後及びプラセボ単回経口投与後のアデノシン 80 μg/kg/min 静注時の冠血流速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 72.5±32.9 cm/s 及び 54.0±29.3 cm/s であった。その後のテオフィリン静注後では、チカグレロル投与期とプラセボ投与期とも同様に、アデノシン負荷による冠血流速度増加は鈍化したものの、アデノシン負荷の影響が完全に阻害されることはなかった。

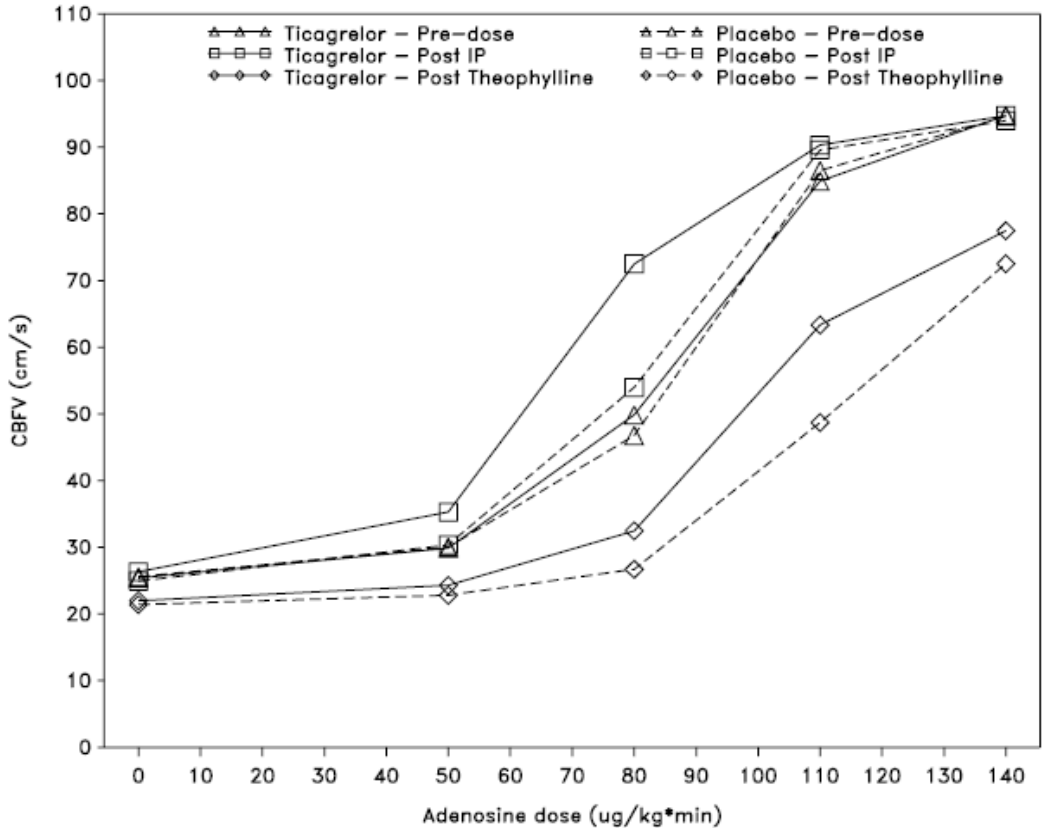


図 76　チカグレロル投与期（チカグレロル 180 mg 単回経口投与）及びプラセボ投与期（プラセボ単回経口投与）の治験薬投与前、治験薬単回経口投与後 2 時間及びテオフィリン 5 mg/kg 静注後の順にそれぞれ開始したアデノシン漸増ステップ（アデノシン 0、50、80、110 及び 140 μg/kg/min 静注）ごとのアデノシン用量に対する平均冠血流速度（cm/s）（試験 D5130C00067：薬力学解析対象集団）

IP：治験薬、CBFV：冠血流速度
試験 D5130C00067 の治験総括報告書、図 S1 から引用

治験薬投与前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の変化、テオフィリン静注前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の変化、及びテオフィリン静注前後の基礎（アデノシン非負荷〔アデノシン 0 μg/kg/min 静注〕時）冠血流速度の変化を、チカグレロル投与期とプラセボ投与期とで比較した結果を表 377に示した。

治験薬投与前に対する治験薬投与後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の増加は、チカグレロル投与期（15%〔95%信頼区間：9～21%〕）ではプラセボ投与期（4%〔95%信頼区間：-1～10%〕）と比較して有意に大きかった（p=0.008）ことから、チカグレロルはアデノシン負荷による冠血流速度増加を有意に増強した。

テオフィリン静注前に対するテオフィリン静注後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積の変化には、チカグレロル投与期とプラセボ投与期とで統計学的に有意な差はみられなかった。このように、テオフィリンがチカグレロル投与期とプラセボ投与期で同様にアデノシンによる血管

拡張作用を抑制したことから、アデノシン負荷による冠血流速度増加を増強したチカグレロルの作用はアデノシン受容体を介したもので、特殊な作用経路によるものではないことが示唆された。

基礎（アデノシン非負荷時）冠血流速度は、チカグレロル投与期及びプラセボ投与期の治験薬投与前及び治験薬単回経口投与後（テオフィリン静注前）でほぼ同じであった。テオフィリン静注後の基礎冠血流速度は、チカグレロル投与期及びプラセボ投与期ともにテオフィリン静注前と比較して減少し、ほぼ同じ値を示した。テオフィリン静注前に対するテオフィリン静注後の基礎冠血流速度の変化には、チカグレロル投与期とプラセボ投与期とで統計学的に有意な差はみられなかった（テオフィリン静注前から静注後の基礎冠血流速度〔平均値±標準偏差〕の変化：チカグレロル投与期 26.3±7.0 cm/s から 22.0±5.5 cm/s、プラセボ投与期 24.9±5.5 cm/s から 21.4±5.0 cm/s）。

表 377　治験薬投与前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（cm·μg/kg/s^2）の変化、テオフィリン静注前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（cm·μg/kg/s^2）の変化、及びテオフィリン静注前後の基礎（アデノシン非負荷時）冠血流速度（cm/s）の変化の、チカグレロル投与期とプラセボ投与期との比較（試験 D5130C00067：薬力学解析対象集団）

評価項目	治験薬	例数	平均 [a]	95%信頼区間	対比較（ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ／ﾌﾟﾗｾﾎﾞ）		
					推定値 [b]	95%信頼区間（下限、上限）	p 値
治験薬投与前後の CBFV-AUC の変化	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	38	1.04	(0.992, 1.10)			
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	38	1.15	(1.09, 1.21)	1.10	(1.03, 1.18)	0.008
ﾃｵﾌｨﾘﾝ静注前後の CBFV-AUC の変化	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	38	0.628	(0.586, 0.673)			
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	38	0.655	(0.612, 0.702)	1.04	(0.946, 1.15)	0.3901
ﾃｵﾌｨﾘﾝ静注前後の基礎 CBFV の変化	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	38	-3.73	(-4.57, -2.88)			
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	38	-4.18	(-5.03, -3.33)	-0.453	(-1.65, 0.748)	0.4546

CBFV：冠血流速度、 CBFV-AUC：アデノシン用量－冠血流速度曲線下面積

チカグレロル投与期（チカグレロル 180 mg 単回経口投与）及びプラセボ投与期（プラセボ単回経口投与）の治験薬投与前、治験薬投与後 2 時間及びテオフィリン 5 mg/kg 静注後の順にそれぞれ開始した 3 回のアデノシン漸増ステップにて冠血流速度を測定し、チカグレロル投与期とプラセボ投与期それぞれにおける治験薬投与前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（cm·μg/kg/s^2）の変化、テオフィリン静注前後のアデノシン用量－冠血流速度曲線下面積（cm·μg/kg/s^2）の変化、及びテオフィリン静注前後の基礎（アデノシン非負荷時）冠血流速度（cm/s）の変化を算出。

対数変換した治験薬投与前の CBFV-AUC を共変量、治験薬、投与期及び順序を固定効果、順序内被験者を変量効果とする線形混合モデルに基づいた結果。

a　CBFV-AUC の変化の場合、平均は幾何平均比（治験薬投与後／治験薬投与前；テオフィリン静注後／テオフィリン静注前）の推定値； CBFV の変化の場合、平均は算術平均値の差（テオフィリン静注後－テオフィリン静注前）の推定値。

b　対比較の推定値は、CBFV-AUC の変化の場合は比を、CBFV の変化の場合は差を示した。

試験 D5130C00067 の治験総括報告書、表 6 から引用

呼吸困難の有無や程度を、Borg scale を用いて各アデノシン漸増ステップごとに、定性的質問票を用いてアデノシン漸増ステップの完了ごとに評価した。その結果、ベースライン時に呼吸困難を報告した被験者はなく、チカグレロル投与期及びプラセボ投与期ともにアデノシンの増量に伴って Borg scale は大きくなった。チカグレロル投与によってアデノシン静注時の呼吸困難が増加したが、その後のテオフィリン静注によって部分的ではあるが回復した。これらのデータより、

チカグレロルを投与された患者の一部で報告された呼吸困難はアデノシンを介する可能性が示唆され、通常チカグレロルの継続投与中に回復する呼吸困難は、カフェインなどのアデノシン阻害薬によって一時的に軽減できる可能性が高いと考えらえられた。

2.7.6.2.49.2.3 安全性の結果

有害事象の概略を表 378に示した。

本試験で発現した有害事象は、ほとんどがアデノシンとの関連性ありと判断された有害事象であった。治験薬（チカグレロル又はプラセボ）との関連性ありと判断された有害事象は、全体で6 例（15%）9 件のみであった。

重度の有害事象、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、及び有害事象による治験薬投与中止例の報告はなかった。

臨床検査値、心電図、身体所見及び体重に、臨床的に問題となる所見は認められなかった。また、バイタルサインには、治験薬（チカグレロル又はプラセボ）及び時期（治験薬投与前、治験薬単回経口投与後、治験薬単回経口投与後のテオフィリン静注後）の間で、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 378　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00067：安全性解析対象集団）

有害事象の分類	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ投与前		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ投与前		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 単回経口投与後		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 単回経口投与後		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ 180 mg 単回経口投与＋ﾃｵﾌｨﾘﾝ 5 mg/kg 静注後		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 単回経口投与＋ﾃｵﾌｨﾘﾝ 5 mg/kg 静注後		全体	
	39 例		40 例		39 例		40 例		39 例		40 例		40 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	39 (100)	97	39 (97.5)	99	39 (100)	114	40 (100)	109	35 (89.7)	85	37 (92.5)	85	40 (100)	589
治験薬（チカグレロル又はプラセボ）との関連性ありと判断された有害事象 [a]	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0	4 (10.3)	6	2 (5.0)	2	6 (15.0)	9
アデノシンとの関連性ありと判断された有害事象 [a]	39 (100)	97	39 (97.5)	98	39 (100)	113	40 (100)	109	33 (84.6)	57	33 (82.5)	54	40 (100)	528
テオフィリンとの関連性ありと判断された有害事象 [a]	0	0	1 (2.5)	1	0	0	0	0	17 (43.6)	17	15 (37.5)	15	21 (52.5)	33
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の重要な有害事象 [b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a　関連性は治験担当医師が判断した。
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。
有害事象を集計した 6 つの治験薬・時期は、使用薬剤の初回投与時から次の集計期間開始までの期間とした。
筋骨格不快感（事象名：MedDRA/J ver.11.1）を発現した 1 例で、この有害事象が投与期第 2 期の 1 回目（治験薬〔プラセボ〕投与前）のアデノシン漸増ステップ直後に発現したにもかかわらず、有害事象とテオフィリンとの関連性ありと誤って症例報告書に記載された。誤記はデータベース固定後に判明した。この有害事象発現時（投与期第 2 期）にテオフィリンは投与されていなかったため、治験担当医師はテオフィリンとの関連性を多分なしと判断した。なお、投与期第 1 期のテオフィリン静注は、投与期第 2 期の 7 日前であった。
試験 D5130C00067 の治験総括報告書、表 7 及び表 8 から引用

2.7.6.2.49.3 結論

健康男性被験者を対象に、アデノシンを 0、50、80、110 及び 140 μg/kg/min の漸増ステップで静注したときのアデノシン負荷時冠血流速度に対してチカグレロル 180 mg 単回経口投与が及ぼす影響をプラセボと比較検討するとともに、チカグレロル 180 mg 又はプラセボ単回経口投与後にテオフィリン 5 mg/kg を 20 分かけて静注したときのアデノシン負荷時及び基礎（アデノシン非負荷時）冠血流速度の変化をチカグレロル投与時とプラセボ投与時とで比較した。併せて、アデノシン及びテオフィリンを投与したときのチカグレロル 180 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価し、更に、探索的な評価として、呼吸困難の発現状況を Borg scale と定性的質問票により調査した。

チカグレロルはプラセボと比較して、アデノシン負荷による冠血流速度増加を増強した。

テオフィリンにより、チカグレロル投与後及びプラセボ投与後のアデノシン負荷時冠血流速度増加は同程度にまで阻害された。

テオフィリン静注前後の基礎冠血流速度の変化は、チカグレロル投与時とプラセボ投与時で同様であった。

健康被験者において、アデノシン及びテオフィリンを投与したときのチカグレロル 180 mg 単回経口投与は安全性に問題なく、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.50 海外第Ⅱ相臨床試験（RESPOND 試験、試験 D5130C00030）

2.7.6.2.50.1 試験方法

試験方法の概略を表 379に示した。

表 379 試験方法の概略（試験 D5130C00030）

項目	内容
治験の標題	クロピドグレル非反応例又はクロピドグレル反応例であることを事前に確認された安定期の冠動脈疾患を有する外来患者を対象に AZD6140 の抗血小板作用をクロピドグレルと比較検討する無作為化二重盲検クロスオーバー試験
治験の目的	<u>主要目的：</u> クロピドグレル非反応例であることを事前に確認された患者を対象にチカグレロルが IPA に及ぼす影響をクロピドグレルと比較検討する。 <u>副次的目的：</u> • クロピドグレル反応例を対象に、クロピドグレルからチカグレロルにウォッシュアウト期間なしで切り替えた場合の IPA、血小板凝集率及びバイオマーカーの発現を、継続してクロピドグレルを投与した場合と比較検討する。 • クロピドグレル反応例を対象に、チカグレロルからクロピドグレルにウォッシュアウト期間なしで切り替えた場合の IPA、血小板凝集率及びバイオマーカーの発現を、継続してチカグレロルを投与した場合と比較検討する。 • クロピドグレルからチカグレロルにウォッシュアウト期間なしで切り替えた場合の全般的な忍容性を検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、クロスオーバー、多施設共同試験（投与群は図 77及び図 78参照）
選択基準	試験に参加する前に文書同意が得られている患者；18 歳以上；安定期の冠動脈疾患の基準を満たすことが文書により確認されている患者；治験薬の初回投与前 2～4 週間に光透過血小板凝集測定法によりクロピドグレルに対する反応性が確認された者* * クロピドグレル 300 mg を単回投与し、クロピドグレル投与前及び投与後 6～8 時間の 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集を測定した。 • クロピドグレル非反応例：20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最大凝集率を測定）のベースライン値と投与後値との絶対差（ベースライン値－投与後値）が 10%以下の患者 • クロピドグレル反応例：20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最大凝集率を測定）のベースライン値と投与後値との絶対差が 10%超の患者
除外基準	過去 12 ヵ月以内に急性冠症候群の既往がある者；強力な CYP3A 阻害剤を試験期間中に投与する予定の者；HbA1c が 10%以上の糖尿病患者

表 379　試験方法の概略（試験 D5130C00030）

項目	内容
目標症例数	無作為割付け例数として合計 80 例（クロピドグレル非反応例 32 例、クロピドグレル反応例 48 例）
症例数の設定根拠	過去の試験結果から、チカグレロル投与ではクロピドグレル投与よりも IPA が 25%（絶対値）増加すると予想された。この投与群間差を Paired t 検定により両側 α＝5%で 95%以上の検出力で検出するには、約 26 例が必要である。また、症例数を 26 例と設定すると、不一致ペア（discordant pairs：一方の抗血小板治療に対して反応したが、他方には反応しない結果のペア）の割合を 80%と仮定した場合、抗血小板療法に対して反応した患者の割合の差が 50%であるとき、これを McNemar 検定を用いて両側有意水準 0.05、検出力 86%で検出可能と推定された。不一致ペアの割合が 90%の場合、抗血小板療法に対して反応した患者の割合の差 50%を検出力 80%で検出できると推定された。
使用薬剤	**被験薬：** 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]、[redacted]） チカグレロル錠プラセボ：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]、[redacted]、[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：** 本試験は 2 つの投与期（各 2 週間）から成り、各投与期に患者には以下の投与 A 又は B のいずれかを投与した。2 つの投与期の間には、ウォッシュアウト期間を設定しなかった。 投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回投与 投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回投与 クロピドグレル非反応例には次の 2 つの投与順序のいずれか 1 つが割り付けられた：AB（クロピドグレル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）。 クロピドグレル反応例には次の 4 つの投与順序のいずれか 1 つが割り付けられた：AA（クロピドグレル-クロピドグレル）、AB（クロピドグレル-チカグレロル）、BB（チカグレロル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）。投与順序 AA 及び BB では、投与期第 2 期には初回負荷量を投与しなかった。 **基礎療法（低用量アスピリン）：** 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

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 379　試験方法の概略（試験 D5130C00030）

項目	内容
	（一定用量）を 1 日 1 回（各日同一時刻）連日併用投与。アスピリンは治験担当医師が通常の方法により処方。
用量の設定根拠	被験薬： これまでに得られたデータに基づき、チカグレロルの維持用量 90 mg 1 日 2 回投与を第Ⅲ相試験及び本試験の至適用法・用量として選択した。初回負荷量として 180 mg 投与後に維持用量として 90 mg 1 日 2 回投与する用法・用量は、クロピドグレルよりも高い有効性が期待でき、安全性とのバランスが最もよいと考えられた。 対照薬： クロピドグレルの初回負荷量 600 mg は、臨床（特に経皮的冠動脈インターベンション〔PCI〕施行前）でよく使われている用量であり、標準的な維持用量である 75 mg 1 日 1 回投与前に初回負荷量として 300 mg を投与したときと比較してより高い血小板凝集阻害作用とより速やかな作用発現を示すことから選択した。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与は、2 剤併用抗血小板療法のためにアスピリンに追加される抗血小板薬の用量として最もよく処方されている。更に、75 mg 1 日 1 回投与を 14 日間継続することによって確実に定常状態に達する。過去の臨床報告によると、定常状態にある投与 14 日目の投与後 4 時間に光透過血小板凝集能測定法で測定した値が、クロピドグレル投与による IPA の最大値であった。 基礎療法（低用量アスピリン）： 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、この患者集団における新たな療法は、標準療法に治療薬を追加することになるため、本試験ではチカグレロル、クロピドグレル及びプラセボをアスピリンの基礎療法と併用した。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 日用量範囲として、75～100 mg 1 日 1 回投与が過去の報告で推奨されている。アスピリンの用量は試験期間を通して変更しないこととした。
投与期間	28 日間
治験スケジュール	図 77、図 78、表 380及び表 381を参照。 スクリーニング期間 28 日間以内、投与期×2 期（各 2 週間）のクロスオーバーとし、2 つの投与期の間にウォッシュアウト期間は設定せず、最終投与後 7 日目に電話による追跡調査を設定した。
評価項目	主要評価項目 • 投与 14 日目の投与後 4 時間の 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）に基づき評価した、抗血小板治療に対して反応したクロピドグレル非反応例の割合 – 抗血小板治療に対する反応の主要評価基準： 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が 10%超 – 抗血小板治療に対する反応の副次的評価基準： 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が 50%超 事後解析として、20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が 30%超、並びに、20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）のベ

表 379　試験方法の概略（試験 D5130C00030）

項目	内容
	ースラインからの低下が 10%超、30%超及び 50%超についても評価した。 副次的評価項目 • 20 µmol/L ADP 誘発 IPA、5 µmol/L ADP 誘発 IPA、2 µg/mL コラーゲン誘発 IPA 及び 2 mmol/L アラキドン酸誘発 IPA（それぞれ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） • 20 µmol/L ADP 誘発血小板凝集率及び 5 µmol/L ADP 誘発血小板凝集率（それぞれ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） • フローサイトメトリーにより測定した以下の項目： P-セレクチン（CD62P）発現、血管拡張薬刺激性リン蛋白質－リン酸化型（VASP-P）測定による血小板反応性インデックス（PRI）、活性化糖蛋白 IIb/IIIa（GP IIb/IIIa）受容体発現（PAC-1 による認識） • トロンボエラストグラフィーにより測定したトロンビン誘発血小板－フィブリン凝塊強度、血小板マッピング及び凝塊形成時間 • VerifyNow™ $P2Y_{12}$ 検査により測定した $P2Y_{12}$ 反応単位（PRU）及び血小板 $P2Y_{12}$ 受容体阻害率 • 以下のデータに基づく、ウォッシュアウト期間なしで薬剤を切り替える前及び薬剤を切り替えた後のクロピドグレル及びチカグレロルの安全性及び忍容性： 有害事象（出血を含む）、臨床検査値（血液生化学検査値、血液学的検査値及び尿検査値）、12 誘導心電図、身体所見及びバイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）
解析方法	主たる解析及び副次的解析は、クロピドグレル非反応例を対象として実施した。各薬剤（チカグレロル又はクロピドグレル）投与に対して反応した患者の割合を、投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）に基づき評価し、McNemar 検定を用いて比較した。このとき、20 µmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が 10%超及び 50%超の患者を、薬剤投与に対して反応した患者と定義した。 三次的及び四次的解析は、クロピドグレル反応例を対象として実施し、チカグレロルからクロピドグレルへの薬剤切り替え及びクロピドグレルからチカグレロルへの薬剤切り替えが ADP 誘発 IPA に及ぼす影響を検討した。評価の対象である対比は、定常状態で薬剤を切り替えた後の ADP 誘発 IPA（投与 14 日目の投与後 4 時間）の平均の差（チカグレロルークロピドグレル）及びその両側 95%信頼区間であった。薬剤切り替えの影響の解析には、実施医療機関及び投与薬剤を固定効果、投与期第 1 期の定常状態における IPA 値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いた。 検定はすべて有意水準 5%の両側検定とした。第 1 種の過誤を犯す確率を調整するために、順序を付けて検定を実施した。最初の有意でない検定結果以降の検定では有意差ありと結論することはできないこととした（記述的評価のために名目上の p 値を示した）。

表 379　試験方法の概略（試験 D5130C00030）

項目	内容
治験実施施設	米国、英国、デンマーク及びカナダの 4 カ国、10 施設
治験期間	2008 年 5 月～2009 年 3 月

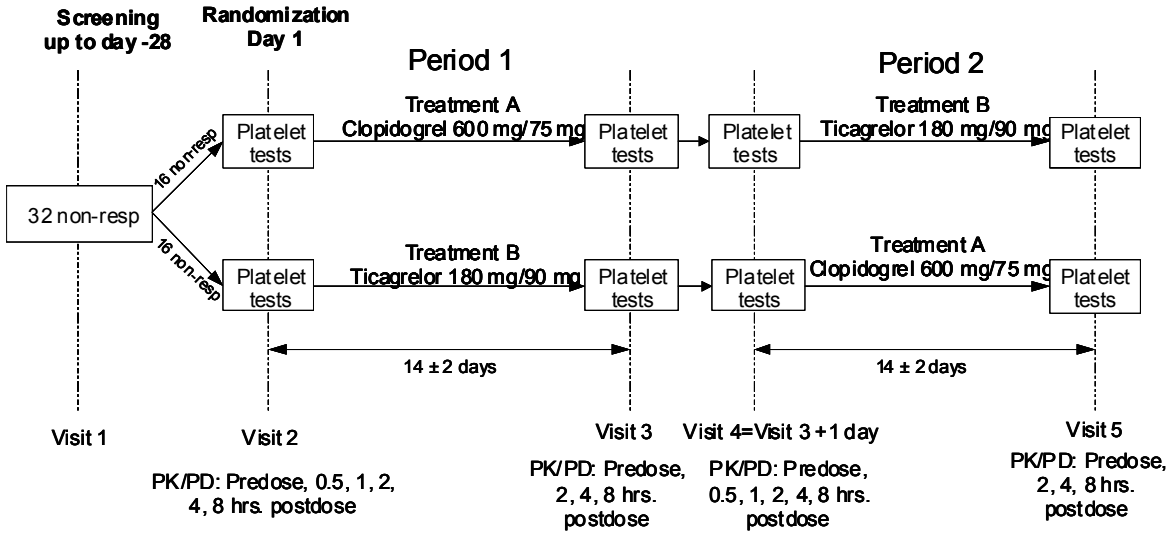


図 77　治験のフローチャート ークロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030）

投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回投与
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回投与
クロピドグレル非反応例を約半数ずつ、2 つの投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）のいずれかに割り付けた。
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 1 から引用

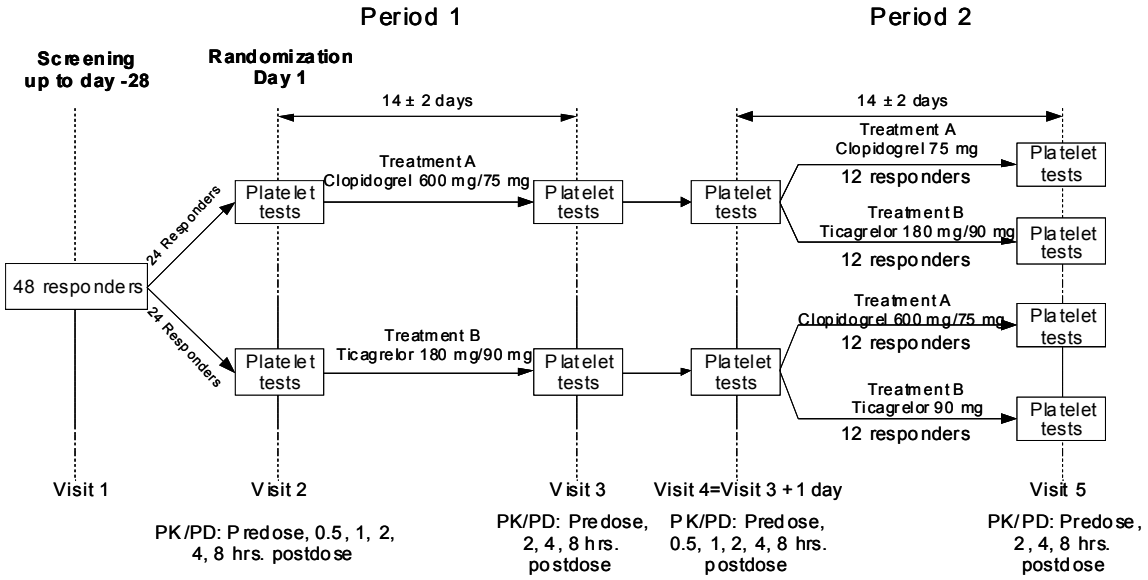


図 78　　治験のフローチャート －クロピドグレル反応例（試験 D5130C00030）

投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回投与
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回投与
クロピドグレル反応例を約半数ずつ、投与期第 1 期に投与 A 又は B のいずれかに割り付け、更に、投与期第 2 期にそれぞれ約半数ずつ投与 A 又は B に割り付けることにより、4 つの投与順序 AA（クロピドグレル-クロピドグレル）、AB（クロピドグレル-チカグレロル）、BB（チカグレロル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）のいずれか 1 つに割り付けた。
投与順序 AA 及び BB では、投与期第 2 期には初回負荷量を投与しなかった。
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 2 から引用

表 380　治験スケジュール（試験 D5130C00030）

項目　来院 日	1 −28～−1	2 1	3 14±2	4 来院 3＋1	5 [a] 来院 3＋14±2
同意取得、人口統計学的特性、病歴・手術歴	X				
選択・除外基準、心血管系の病歴・手術歴	X	X			
通常の診察	X	X			X
クロピドグレル反応性検査 [b]	X				
特定の診察			X	X	
バイタルサイン [c]	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X	X	X		X
臨床検査 [d]	X	X	X		X
妊娠検査（血清又は尿）	X				
HIV、B 型及び C 型肝炎	X				
無作為割付け		X			
治験薬処方・服薬日誌配布		X		X	
治験薬回収・服薬日誌回収			X	X	X
血小板機能血液検査 [e]		X	X	X	X
薬物動態評価用検体採取 [e]		X	X	X	X
有害事象（血管性イベント評価を含む） [f]	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
薬理遺伝学評価用検体採取（オプション）		X			

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

a　治験薬最終投与後 7 日目に、実施医療機関のスタッフが電話連絡した。

b　スクリーニング時、全患者に実施。クロピドグレルに対する反応性を確認するため、来院 2 の 14～28 日前にクロピドグレル初回負荷量 300 mg を投与した。投与前及び投与後 6～8 時間の検体を採取し、20 μmol/L ADP による血小板凝集を光透過血小板凝集能測定法により確認した。

c　座位血圧、脈拍、呼吸数及び口腔温を測定

d　血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を実施。なお、HbA1c（糖尿病併発患者のみ）、コレステロール及び血糖はベースライン時のみ測定。

e　パラメータ及び測定時点は表 381を参照

f　重篤な有害事象は、同意取得時から治験薬最終投与後 30 日目まで調査した。すべての血管性イベントは各来院時で評価するとともに、試験期間中は随時、患者からの報告を受けることとした。血管性イベントは有害事象として評価した。

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 2 から引用

表 381　薬物動態評価及び血小板機能検査スケジュール（試験 D5130C00030）

評価内容	時点
薬物動態評価用検体採取	来院 2 及び来院 4[a]：朝投与前、朝投与後 0.5、1、2、4 及び 8 時間 来院 3 及び来院 5[a]：朝投与前、朝投与後 2、4 及び 8 時間
5 μmol/L ADP 誘発血小板凝集検査（光透過血小板凝集能測定法による最大凝集率を測定）	来院 2 及び来院 4[a]：朝投与前、朝投与後 0.5、1、2、4 及び 8 時間 来院 3 及び来院 5[a]：朝投与前、朝投与後 2、4 及び 8 時間
2 mmol/L アラキドン酸[b]、20 μmol/L ADP 及び 2 μg/mL コラーゲン誘発血小板凝集検査（光透過血小板凝集能測定法により最終凝集率及び最大凝集率を測定）	
フローサイトメトリー[c]、トロンボエラストグラフィー[d, e, f] 及び VerifyNow™ $P2Y_{12}$ 検査[g]	

a　来院 2：投与 1 日目、来院 3：投与 14±2 日目、来院 4：来院 3 の 1 日後、来院 5：来院 3 の 14±2 日後
b　2 mmol/L アラキドン酸誘発血小板凝集は、来院 2、来院 3、来院 4 及び来院 5 の朝投与前にのみ実施
c　フローサイトメトリーにより、P-セレクチン（CD62P）発現及び活性化 GP IIb/IIIa 受容体発現（PAC-1 による認識）を評価したほか、VASP-P 測定による PRI を算出した。
d　トロンボエラストグラフィーにより、血小板マッピング、トロンビン誘発血小板－フィブリン凝塊強度及び凝塊形成時間を評価した。
e　トロンボエラストグラフィーによる血小板マッピングは、朝投与前、朝投与後 2、4 及び 8 時間に評価した。
f　血小板マッピングを含むトロンボエラストグラフィーは、オプションの評価項目とした（各治験実施医療機関における測定設備利用の可否により実施の可否を判断）。
g　VerifyNow™ $P2Y_{12}$ 検査により、$P2Y_{12}$ 反応単位及び血小板 $P2Y_{12}$ 受容体阻害率を測定した。
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 3 から引用

2.7.6.2.50.2　試験成績

2.7.6.2.50.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 382に示した。

合計 98 例（クロピドグレル非反応例 41 例及びクロピドグレル反応例 57 例）が無作為割付けされ、その全例が治験薬を投与された。治験薬を投与された 98 例中 88 例が試験を完了した。

表 382 患者の内訳（試験 D5130C00030）

内訳	例数（%）		
	クロピドグレル非反応例	クロピドグレル反応例	合計
組入れ例	-	-	144
無作為割付け例	41	57	98
治験薬投与例	41 (100.0)	57 (100.0)	
試験完了例	34 (82.9)	54 (94.7)	
試験中止例	7 (17.1)	3 (5.3)	
有害事象	5 (12.2)	1 (1.8)	
試験特有の中止基準に合致	0	1 (1.8)	
治験実施計画書の重大な不遵守	1 (2.4)	0	
その他	1 (2.4)	1 (1.8)	

試験 D5130C00030 の試験総括報告書、図 3 及び図 21 から引用

解析対象集団の内訳を表 383に示した。

98 例の患者が 2 つの患者集団（クロピドグレル非反応例及びクロピドグレル反応例）に分けて無作為割付けされた。

98 例中 41 例は、クロピドグレル非反応例として無作為割付けされた患者集団であった。41 例全例が 1 回以上治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に採用された。41 例中 1 例は来院 2 での 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集（最終凝集率を測定）の欠測のため、Intent-to-treat（ITT）解析対象集団から除外された。

98 例中 57 例は、クロピドグレル反応例として無作為割付けされた患者集団であった。57 例全例が 1 回以上治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に採用された。また、57 例全例が ITT 解析対象集団に採用された。

表 383 解析対象集団の内訳（試験 D5130C00030）

解析対象集団	例数（%）	
	クロピドグレル非反応例	クロピドグレル反応例
無作為割付け例	41 (100)	57 (100)
安全性解析対象集団	41 (100)	57 (100)
ITT 解析対象集団	40 (97.6)	57 (100)
薬物動態解析対象集団	37 (90.2)	43 (75.4)
薬力学解析対象集団（来院 2）	40 (97.6)	57 (100)
薬力学解析対象集団（来院 3）	28 (68.3)	39 (68.4)
薬力学解析対象集団（来院 4）	35 (85.4)	55 (96.5)
薬力学解析対象集団（来院 5）	31 (75.6)	39 (68.4)
薬物動態／薬力学解析対象集団（来院 2）	36 (87.8)	43 (75.4)

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 11.1.1.1、表 10 及び表 33 から引用

2.7.6.2.50.2.2 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人口統計学的及び他の基準値の特性を表 384に示した。

クロピドグレル非反応例 41 例の内訳は、男性 28 例（68.3%）及び女性 13 例（31.7%）であり、平均年齢は 65.9 歳（範囲：45～81 歳）、人種別では 92.7%が白人であった。クロピドグレル反応例 57 例の内訳は男性 48 例（84.2%）及び女性 9 例（15.8%）であり、平均年齢は 63.7 歳（範囲：45～85 歳）、86.0%が白人であった。

本試験の患者の人口統計学的及び他の基準値の特性は、過去に心血管系アウトカムを検討した大規模臨床試験並びに過去にチカグレロルの薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の患者と同様であった。クロピドグレル非反応例では血管性イベントのリスクは増加しているように考えられるものの、クロピドグレル非反応例について検討した過去の臨床報告と同様に本試験のクロピドグレル非反応例でも、人口統計学的特性のみならず臨床的な特性についても、クロピドグレル反応例との顕著な差はみられなかった。

表 384 人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

特性		クロピドグレル非反応例 41 例	クロピドグレル反応例 57 例
年齢 (歳)	例数	41	57
	平均値 (標準偏差)	65.9 (7.28)	63.7 (8.56)
	中央値 (範囲)	66.0 (45, 81)	64.0 (45, 85)
性別	合計	41	57
例数 (%)	男性	28 (68.3)	48 (84.2)
	女性	13 (31.7)	9 (15.8)
人種	合計	41	57
例数 (%)	白人	38 (92.7)	49 (86.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	3 (7.3)	5 (8.8)
	アジア人	0	3 (5.3)
	その他	0	0
体重 (kg)	例数	41	57
	平均値 (標準偏差)	86.23 (17.59)	86.95 (18.50)
	中央値 (範囲)	88.00 (60.2, 143.2)	86.20 (51.0, 162.0)
BMI (kg/m^2)	例数	41	57
	平均値 (標準偏差)	29.72 (4.48)	28.58 (5.21)
	中央値 (範囲)	29.90 (22.4, 39.5)	27.33 (20.9, 46.8)
ｸﾚｱﾁﾆﾝ	例数	41	57
(μmol/L)	平均値 (標準偏差)	93.27 (26.03)	87.60 (17.51)
	中央値 (範囲)	86.63 (62.8, 203.3)	85.75 (63.6, 139.7)
喫煙状況	例数	41	57
例数 (%)	現喫煙者である	2 (4.9)	15 (26.3)
	現喫煙者でない	39 (95.1)	42 (73.7)
合併症	高血圧		
例数 (%)	あり	33 (80.5)	46 (80.7)
	なし	8 (19.5)	11 (19.3)

表 384　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

特性		クロピドグレル非反応例 41 例	クロピドグレル反応例 57 例
	糖尿病		
	あり	9 (22.0)	16 (28.1)
	HbA1c 6.0%超	6 (14.6)	14 (24.6)
	HbA1c 6.0%以下	1 (2.4)	1 (1.8)
	なし	32 (78.0)	41 (71.9)
	脂質異常症		
	あり	38 (92.7)	54 (94.7)
	なし	3 (7.3)	3 (5.3)
併用薬	例数	41	57
例数 (%)	スタチン系	35 (85.4)	53 (93.0)
	β遮断薬	29 (70.7)	40 (70.2)
	利尿薬	15 (36.6)	19 (33.3)
	ACE 阻害薬	10 (24.4)	10 (17.5)
	有機硝酸塩	8 (19.5)	7 (12.3)
	プロトンポンプ阻害薬	10 (24.4)	11 (19.3)
	Ca 拮抗薬	8 (19.5)	16 (28.1)

ACE：アンジオテンシン変換酵素
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 11.1.2.1 から引用

2.7.6.2.50.2.3　薬物動態の結果

安定期の冠動脈疾患患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後に維持用量 90 mg を 1 日 2 回 2 週間投与したときのチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを、クロピドグレル非反応例に投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）及び BA（チカグレロル-クロピドグレル）で投与した場合、並びに、クロピドグレル反応例に投与順序 AB、BA 及び BB（チカグレロル-チカグレロル）で投与した場合について算出し、クロピドグレルからの切り替えによる影響を検討するとともに、クロピドグレル非反応例とクロピドグレル反応例間で比較検討した。

維持用量を 2 週間投与した後のチカグレロルの $t_{ss,max}$、$C_{ss,max}$、及び $AUC_{ss,0-8}$ の平均値は、クロピドグレル非反応例とクロピドグレル反応例で同様であった。クロピドグレルから切り替え後に投与したチカグレロルの体内動態は、投与期第 1 期（クロピドグレル未投与）におけるチカグレロルの体内動態と変わらず、また、患者のクロピドグレルに対する反応性によって影響を受けなかった。

2.7.6.2.50.2.4　薬力学の結果

クロピドグレル非反応例

両投与期の治験薬初回投与後及び 14 日間投与後のクロピドグレル非反応例における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移を図 79に示した。

チカグレロル投与による ADP 誘発 IPA が、投与 1 日目及び 14 日目ともに、クロピドグレル投与よりも一貫して高いことが示された。

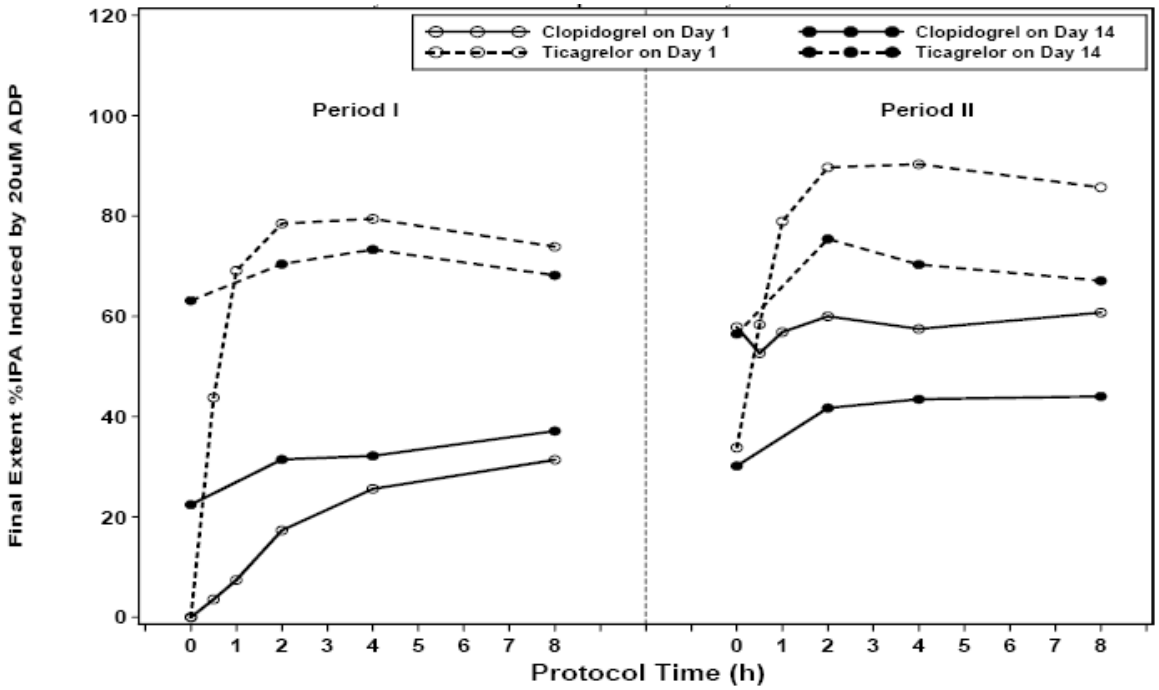


図 79　クロピドグレル非反応例における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）

投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与
投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後（Clopidogrel on Day 1）、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与（Clopidogrel on Day 14）
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後（Ticagrelor on Day 1）、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与（Ticagrelor on Day 14）
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 5 から引用

クロピドグレル非反応例における両投与期の投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を表 385に示した。

クロピドグレル非反応例において、投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が 10%超であった患者の割合にはチカグレロル投与時とクロピドグレル投与時で有意差は認められなかった（主要評価項目；McNemar 検定）が、30%超及び 50%超であった患者の割合はクロピドグレル投与時（それぞれ 59.4%及び 25.0%）よりもチカグレロル投与時（それぞれ 96.9%及び 81.3%）で高く、これらの基準値に達していた患者の割合の差に対する名目上の p 値は 0.001 未満であった。20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）のベースラインからの低下について事後解析により検討した結果、ベースラインからの低下が 10%超、30%超及び 50%超であった患者の割合は、クロピドグレル投与時よりもチカグレロル投与時でそれぞれ 12.1%、48.5%及び 48.5%高かった。

表 385　投与 14 日目の投与後 4 時間において 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が基準値に達した患者（%）及び 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）のベースラインからの低下が基準値に達した患者（%） －クロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）

判定基準	チカグレロル投与 32 例		クロピドグレル投与 32 例		患者の割合の差 (%) (ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙｰｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ)	McNemar 検定	
	例数	患者の割合 (%) (95%信頼区間)	例数	患者の割合 (%) (95%信頼区間)	(95%信頼区間)	例数 [a]	p 値
20 μmol/L ADP 誘発 IPA 値（最終凝集率を測定）							
10%超	32	100 (89.1–100)	30	93.8 (79.2–99.2)	6.1 (-5.4–17.5)	31	0.157
30%超	31	96.9 (83.8–99.9)	19	59.4 (40.6–76.3)	36.4 (17.6–55.1)	31	<0.001
50%超	26	81.3 (63.6–92.8)	8	25.0 (11.5–43.4)	54.5 (34.3–74.8)	31	<0.001
20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）のベースラインからの低下							
10%超	32	100 (89.1–100.0)	28	87.5 (71.0–96.5)	12.1 (-1.4–25.7)	31	0.046
30%超	28	87.5 (71.0–96.5)	12	37.5 (21.1–56.3)	48.5 (28.0–69.0)	31	<0.001
50%超	19	59.4 (40.6–76.3)	3	9.4 (2.0–25.0)	48.5 29.0–68.0	31	<0.001

チカグレロル投与：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与
クロピドグレル投与：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
チカグレロル投与時及びクロピドグレル投与時のいずれも、両投与期における投与 14 日目の投与後 4 時間の ADP 誘発 IPA を集計した。
a　対データのある患者のみ、McNemar 検定に使用した。
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 S1 及び表 11.2.1.1.1 から引用

クロピドグレル非反応例における両投与期の投与 14 日目の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を表 386に示した。

定常状態（投与 14 日目）において、チカグレロル投与時の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は、投与後のすべての評価時点でクロピドグレル投与時よりも高く維持され、いずれの評価時点でも名目上の p 値は 0.05 未満であった。クロピドグレル非反応例の ADP 誘発 IPA は、チカグレロルへの切り替えによって、一貫してより高くなった（投与 14 日目の平均の差は 26.6～36.6%の増加を示した）。

表 386　投与 14 日目の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）ークロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）

	チカグレロル投与		クロピドグレル投与		平均の差 (ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙｰｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ)
投与 14 日目 評価時点	例数	平均 (95%信頼区間)	例数	平均 (95%信頼区間)	点推定値 (95%信頼区間)
投与前	35	61.3 (52.6–70.0)	34	27.8 (18.9–36.8)	33.4 (26.7–40.2)
投与後 2 時間	31	73.7 (64.6–82.9)	33	37.2 (28.1–46.2)	36.6 (29.8–43.4)
投与後 4 時間	32	72.8 (63.8–81.9)	32	38.3 (29.2–47.4)	34.5 (27.7–41.3)
投与後 8 時間	33	68.2 (59.2–77.2)	32	41.6 (32.5–50.7)	26.6 (19.9–33.3)

チカグレロル投与：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与
クロピドグレル投与：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
チカグレロル投与時及びクロピドグレル投与時のいずれも、両投与期における投与 14 日目の ADP 誘発 IPA を集計した。
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 18 から引用

クロピドグレル反応例

両投与期の治験薬初回投与後及び 14 日間投与後のクロピドグレル反応例における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移を図 80及び図 81に示した。

クロピドグレル反応例を対象に、投与順序 AA（クロピドグレル-クロピドグレル）の患者と AB（クロピドグレル-チカグレロル）の患者間、及び投与順序 BB（チカグレロル-チカグレロル）の患者と BA（チカグレロル-クロピドグレル）の患者間で、投与期第 2 期の投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均の差を求め、それぞれクロピドグレルからチカグレロルに切り替えた場合及びチカグレロルからクロピドグレルに切り替えた場合の影響を検討した。ITT 解析対象集団において、投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は、クロピドグレルからチカグレロルに切り替えた場合には切り替えなかった場合よりも 16.6%上昇し、チカグレロルからクロピドグレルに切り替えた場合には切り替えなかった場合よりも 29.8%低下した。また、服薬遵守及び信頼性を高めるために ITT 解析対象集団から服薬漏れのあった患者を除外した薬力学解析対象集団においては、投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）は、クロピドグレルからチカグレロルに切り替えた場合には切り替えなかった場合よりも 26.4%上昇し、チカグレロルからクロピドグレルに切り替えた場合には切り替えなかった場合よりも 24.5%低下した。

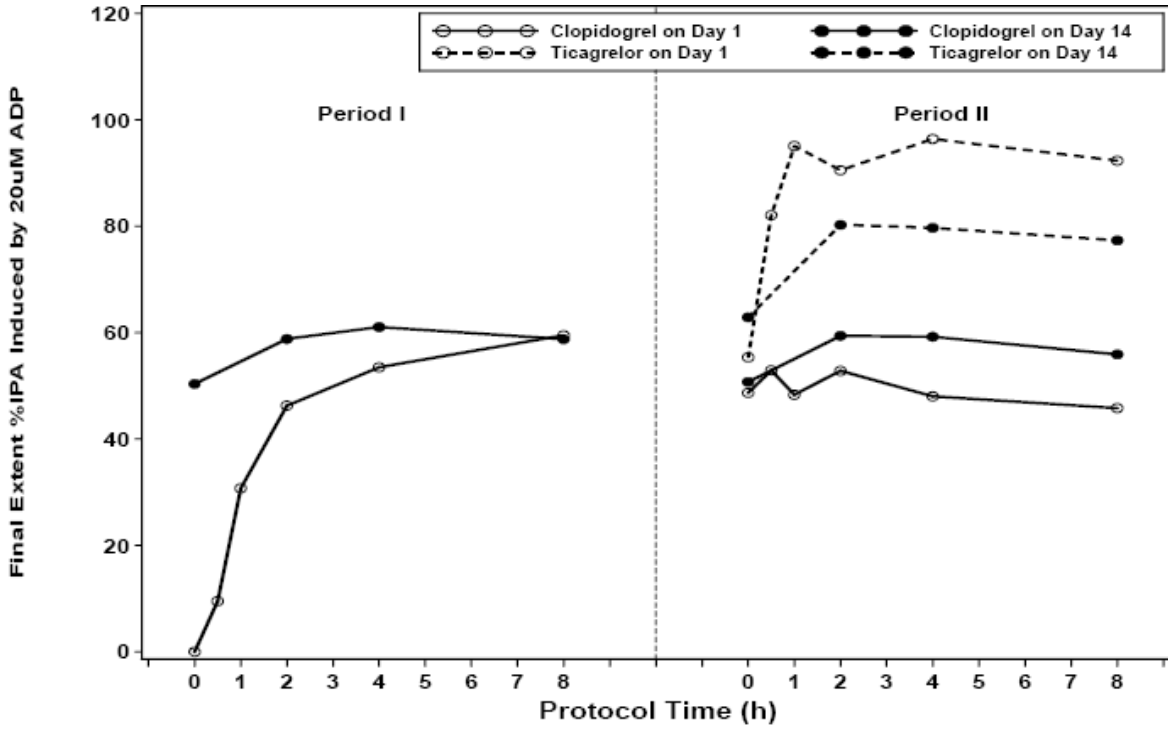


図 80　クロピドグレル反応例における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移 －クロピドグレルからチカグレロルに切り替えた場合とクロピドグレルを継続した場合の比較（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）

投与順序 AA（クロピドグレル-クロピドグレル）又は AB（クロピドグレル-チカグレロル）により投与
投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後（Period Ⅰの Clopidogrel on Day 1）、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与（Period Ⅰ及び Period Ⅱの Clopidogrel on Day 14）；ただし、Period Ⅱの Clopidogrel on Day 1 はクロピドグレル初回負荷量の投与なし
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後（Period Ⅱの Ticagrelor on Day 1）、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与（Period Ⅱの Ticagrelor on Day 14）
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 24 から引用

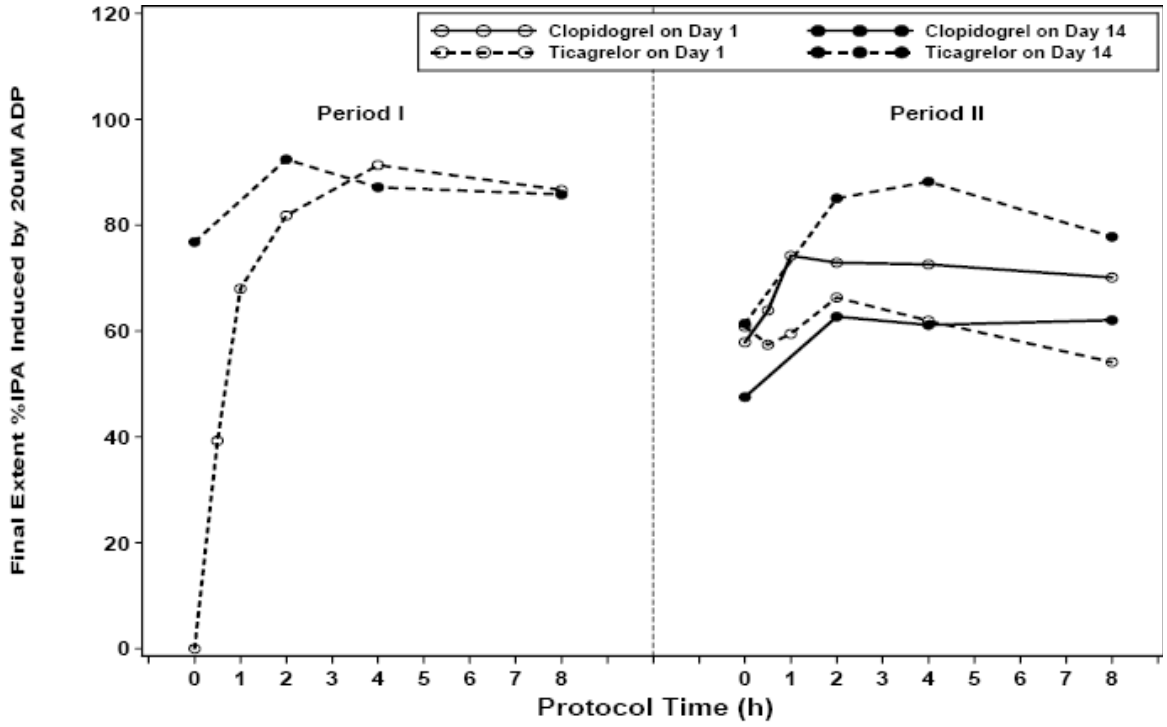


図 81　クロピドグレル反応例における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値の推移－チカグレロルからクロピドグレルに切り替えた場合とチカグレロルを継続した場合の比較（試験 D5130C00030：ITT 解析対象集団）

投与順序 BA（チカグレロル-クロピドグレル）又は BB（チカグレロル-チカグレロル）により投与
投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後（Period Ⅱ の Clopidogrel on Day 1）、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与（Period Ⅱ の Clopidogrel on Day 14）
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後（Period Ⅰ の Ticagrelor on Day 1）、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与（Period Ⅰ 及び Period Ⅱ の Ticagrelor on Day 14）；ただし、Period Ⅱ の Ticagrelor on Day 1 はチカグレロル初回負荷量の投与なし
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 25 から引用

クロピドグレル非反応例及び反応例

チカグレロル初回負荷量投与後の ADP 誘発 IPA は、事前のクロピドグレル投与の有無に関わらず、クロピドグレル非反応例では 70%超（図 79）、クロピドグレル反応例では 90%超（図 80 及び図 81）に達した。これらの結果から、チカグレロルの血小板凝集阻害作用プロファイルに対してクロピドグレルの残留効果はほとんど影響しないことが示唆された。また、ADP 誘発 IPA に対するチカグレロルの残留効果（投与期第 2 期の投与 1 日目）によって、クロピドグレル非反応例及びクロピドグレル反応例ともに、クロピドグレルの初回負荷量投与時の ADP 誘発 IPA は高くなった。

VASP-P PRI、P-セレクチン発現及び VerifyNow™ $P2Y_{12}$ 検査を含む血小板活性化マーカーについて副次的に検討した結果は、クロピドグレル非反応例及びクロピドグレル反応例のいずれを対象とした場合でも、ADP 誘発 IPA 及び血小板凝集率について検討した結果とよく一致した。

2.7.6.2.50.2.5 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と 20 μmol/L 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）との関係を、シグモイド E_{max} モデルを用いて検討した。

クロピドグレル非反応例については、投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）の投与期第 2 期（クロピドグレル定常状態）におけるチカグレロル投与 1 日目と 14 日目それぞれの患者データに対する 2 つのモデルと、投与順序 BA（チカグレロル-クロピドグレル）の投与期第 1 期（クロピドグレル未投与）におけるチカグレロル投与 1 日目及び 14 日目の両データを合わせた患者データに対する 1 つのモデルの合計 3 つのモデルに基づいて薬力学パラメータを推定した。図 82及び図 83に、クロピドグレル非反応例のチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及び各シグモイド E_{max} モデルに基づき推定される用量－作用曲線を示した。

また、クロピドグレル反応例については、投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）の投与期第 2 期におけるチカグレロル投与 1 日目と 14 日目それぞれの患者データに対する 2 つのモデルと、投与順序 BA（チカグレロル-クロピドグレル）の投与期第 1 期（クロピドグレル未投与）におけるチカグレロル投与 1 日目及び 14 日目の両データ並びに投与順序 BB（チカグレロル-チカグレロル）の両投与期のチカグレロル投与 1 日目及び 14 日目の両データを合わせた患者データに対する 1 つのモデルの合計 3 モデルの薬力学パラメータを推定した。図 84及び図 85に、クロピドグレル反応例のチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及び各シグモイド E_{max} モデルに基づき推定される用量－作用曲線を示した。

チカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の E_{max}（3 つのモデルの推定値）は、クロピドグレル非反応例では 73.1～99.2%、クロピドグレル反応例では 94.9～99.7%であった。これら E_{max} の値が高いことから、クロピドグレル反応例においては今回検討した用量範囲のチカグレロル投与によって完全に血小板凝集を阻害することができ、クロピドグレル非反応例においてはクロピドグレル投与では得られなかった血小板凝集阻害がチカグレロル投与によって得られることが示唆された。チカグレロルの血小板凝集阻害作用には、患者のクロピドグレルに対する反応性との関連性はなかった。

また、トラフ時（投与 14 日目投与前）のチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度は、50%達成濃度（EC_{50}）の推定値よりも 2 倍以上高かった。この結果から、チカグレロルを 90 mg 1 日 2 回投与したときのチカグレロルの血漿中濃度は 1 投与間隔の最終時点でも十分に高く、1 投与間隔内で一貫して高い血小板凝集阻害作用が維持されたことが確認された。

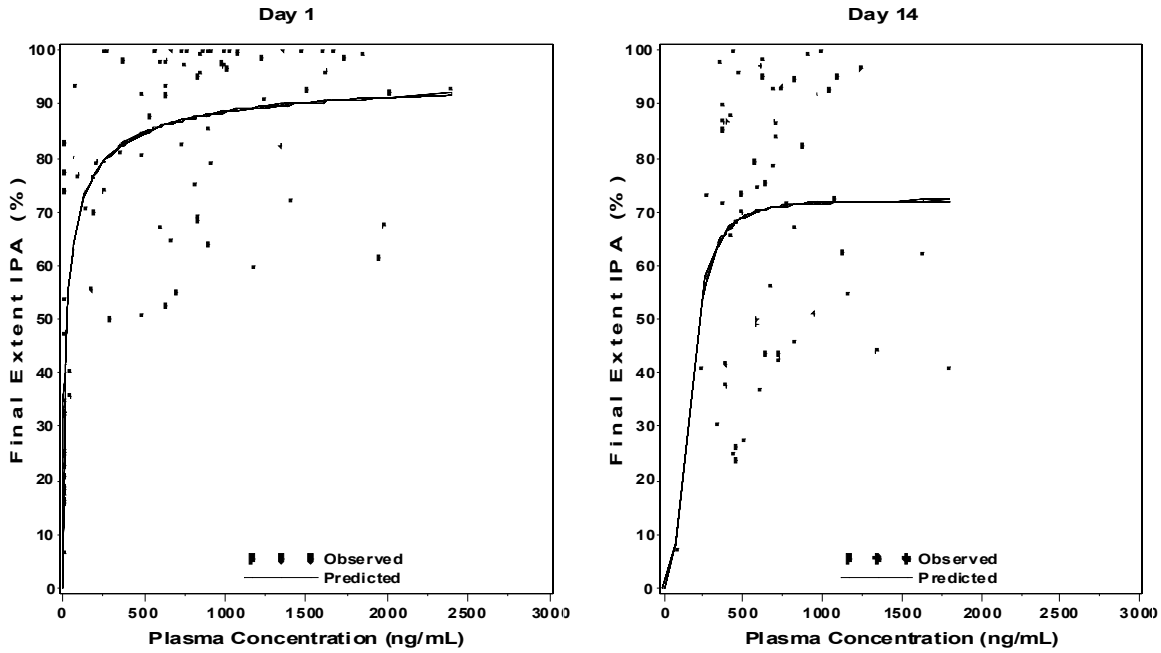


図 82　クロピドグレル定常状態到達後にチカグレロルを投与したときのチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド E_{max} モデルに基づく用量－作用曲線 －クロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030：薬物動態／薬力学解析対象集団）

投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）により投与したときの投与期第 2 期のチカグレロル投与 1 日目（Day 1）及び 14 日目（Day 14）それぞれの患者データを用いて作成した。
投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 15 から引用

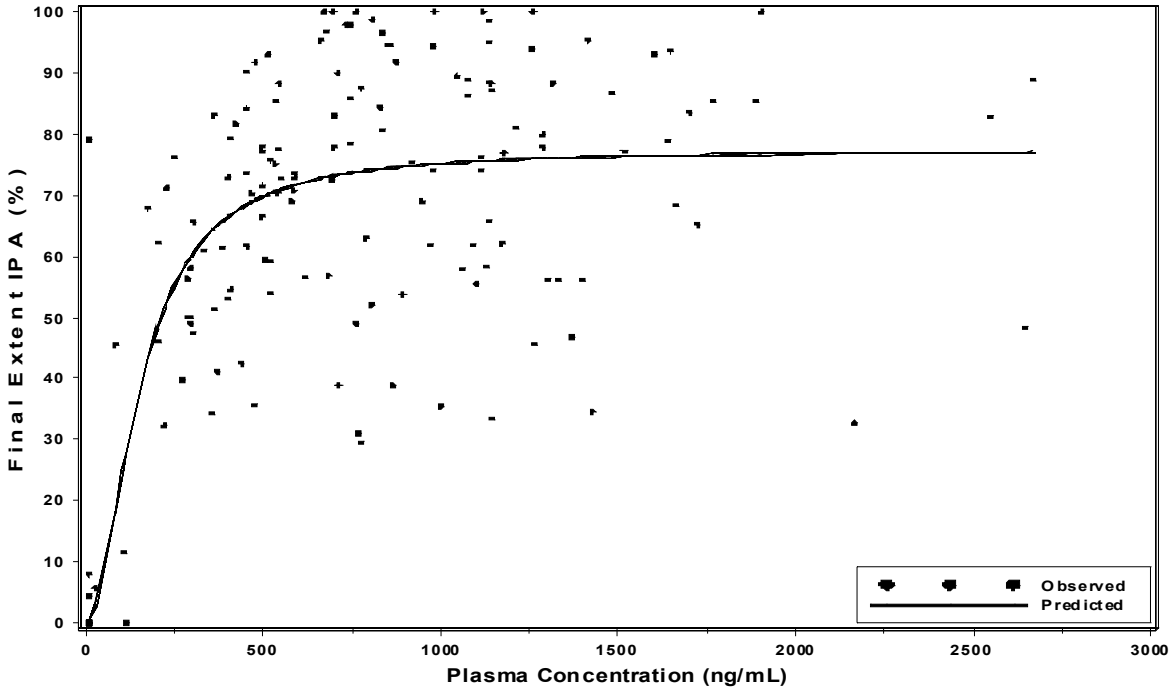


図 83　クロピドグレル未投与でチカグレロルを投与したときのチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド E_{max} モデルに基づく用量－作用曲線 －クロピドグレル非反応例（試験 D5130C00030：薬物動態／薬力学解析対象集団）

投与順序 BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与したときの投与期第 1 期のチカグレロル投与 1 日目及び投与 14 日目の両データを合わせた患者データを用いて作成した。
投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 16 から引用

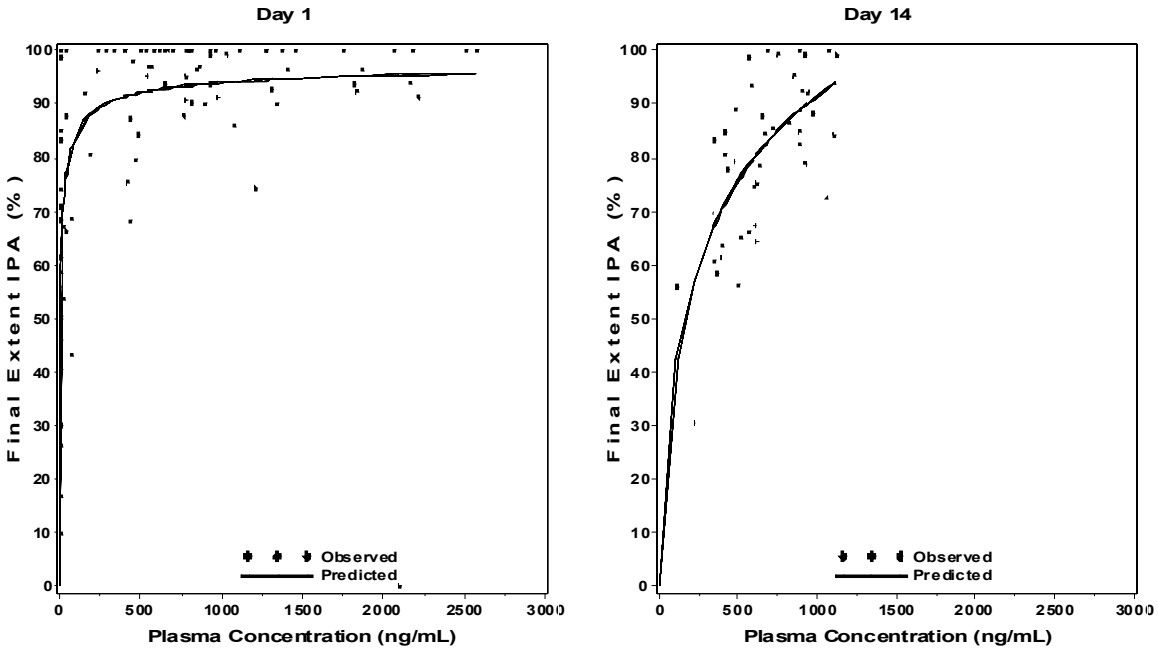


図 84　クロピドグレル定常状態到達後にチカグレロルを投与したときのチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド E_{max} モデルに基づく用量－作用曲線 －クロピドグレル反応例（試験 D5130C00030：薬物動態／薬力学解析対象集団）

投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）により投与したときの投与期第 2 期のチカグレロル投与 1 日目（Day 1）及び 14 日目（Day 14）それぞれの患者データを用いて作成した。
投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 17 から引用

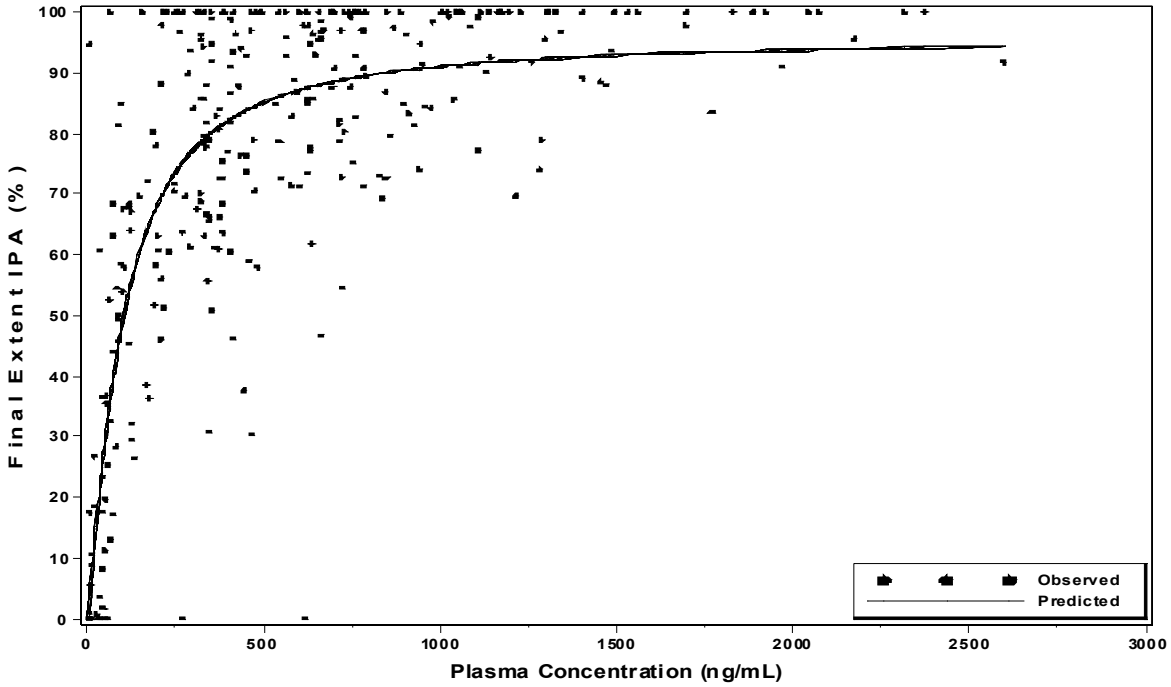


図 85　クロピドグレル未投与でチカグレロルを投与したときのチカグレロル＋AR-C124910XX の血漿中濃度に対する 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の散布図及びシグモイド E_{max} モデルに基づく用量－作用曲線 －クロピドグレル反応例（試験 D5130C00030：薬物動態／薬力学解析対象集団）

投与順序 BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与したときの投与期第 1 期のチカグレロル投与 1 日目及び 14 日目の両データ並びに投与順序 BB（チカグレロル-チカグレロル）の両投与期のチカグレロル投与 1 日目及び 14 日目の両データを合わせた患者データを用いて作成した。
投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 18 から引用

2.7.6.2.50.2.6　薬理遺伝学の結果

レトロスペクティブに実施した探索的な遺伝学的解析により CYP2C19 の遺伝子型を調査し、クロピドグレルに対する反応性に関連して本試験の被験者の CYP2C19 代謝の状態を予測した。

これまでに多くの CYP2C19 アレルが報告されており、CYP2C19*2、*3、*4、*5、*6、*7 及び *8 は *in vivo* で酵素活性がないことが示されている（なお、CYP2C19*1 が野生型アレルである）。

本試験では、同意が得られた患者の DNA 試料のうち分析可能な試料を用いて、含まれる CYP2C19*1、*2、*3、*4、*5、*6、*7 及び*8 アレルによって遺伝子型を同定した。遺伝子型分析の時点で患者の同意が得られなかったために分析から除外された試料が 2 試料あった。なお、検討例数が少ないことから、正式な統計学的解析を行うのは適切ではないと判断し、記述的結果のみを示すこととした。

CYP2C19 の表現型を個々の遺伝子型から推定し、以下とおり分類した：

表現型	遺伝子型
Extensive metaboliser（EM）	: CYP2C19*1/*1
Intermediate metaboliser（IM）	: CYP2C19*1/*2～*8 のいずれか
Poor metaboliser（PM）	: CYP2C19*2～*8 による組合せのいずれか

遺伝子型分析の対象患者集団は、北欧（デンマーク）、北アメリカ（2 施設）及びカナダ（2 施設）の実施医療機関から集められた。本試験の組入れ例数及び CYP2C19 の遺伝子型分析が可能であった例数を表 387に示した。

表 387　本試験の組入れ例数及び CYP2C19 の遺伝子型分析が可能であった例数（試験 D5130C00030）

	組入れ例数	遺伝子型分析が可能であった例数
合計	98	71
クロピドグレル非反応例	41	28
クロピドグレル反応例	57	43

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 30 から引用

遺伝子型から推定される CYP2C19 の表現型別の患者の内訳を表 388に示した。

IM の患者の遺伝子型は 2 例を除いてすべて CYP2C19*1/*2 であり、その他には CYP2C19*1/*3 及び CYP2C19*1/*8 が各 1 例であった。PM の患者 2 例の遺伝子型は CYP2C19*2/*2 であった。

表 388　遺伝子型から推定される CYP2C19 の表現型別の患者の内訳（試験 D5130C00030）

	例数 (%)		
	EM	IM	PM
合計 [a]	48 (64.8)	24 (32.4)	2 (2.7)
クロピドグレル非反応例	17 (60.7)	9 (32.1)	2 (7.1)
クロピドグレル反応例	31 (67.4)	15 (32.6)	0

EM：extensive metaboliser；IM：intermediate metaboliser；PM：poor metaboliser

a　表 387に示した「遺伝子分析が可能であった例数」の合計に加え、3 例の「クロピドグレル反応例」から得られた遺伝子分析結果を含めた。この 3 例は、クロピドグレル反応例の組入れ例数充足のために無作為割付けされなかった。

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 31 から引用

探索的な検討として、20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率又は 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（いずれも最終凝集率を測定）と CYP2C19 遺伝子型との関係を、クロピドグレルに対する反応性別に、図 86（クロピドグレル非反応例）及び図 87（クロピドグレル反応例）に示した。

これらの図では、クロピドグレル投与時に IM と比較して EM では ADP 誘発 IPA が高く、血小板凝集率が低い傾向がみられた。この傾向はクロピドグレル非反応例及びクロピドグレル反応例ともにみられた。ただし、検討例数が少なく、血小板凝集率には個人差がある点に留意すべきと考えられた。本試験のデータから、検討した患者集団の薬力学的な反応に寄与する要因が CYP2C19 遺伝子型以外に存在することが示唆された。

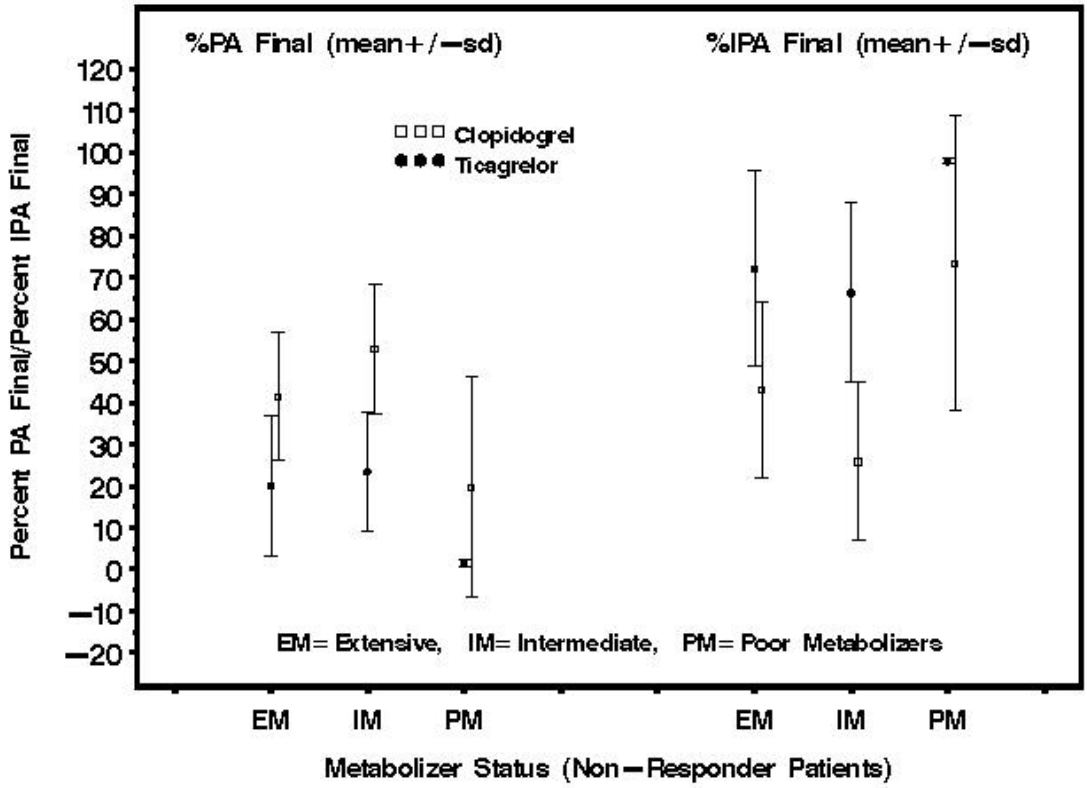


図 86　クロピドグレル非反応例における 20 µmol/L ADP 誘発血小板凝集率又は 20 µmol/L ADP 誘発 IPA（いずれも最終凝集率を測定）と CYP2C19 遺伝子型との関係（試験 D5130C00030）

縦軸：クロピドグレル投与 14 日目（クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与）の投与後 4 時間における 20 µmol/L ADP 誘発血小板凝集率又は 20 µmol/L ADP 誘発 IPA（いずれも最終凝集率を測定、単位：%）

横軸：遺伝子型から推定される CYP2C19 の表現型（EM：extensive metaboliser；IM：intermediate metaboliser；PM：poor metaboliser）

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 19 から引用

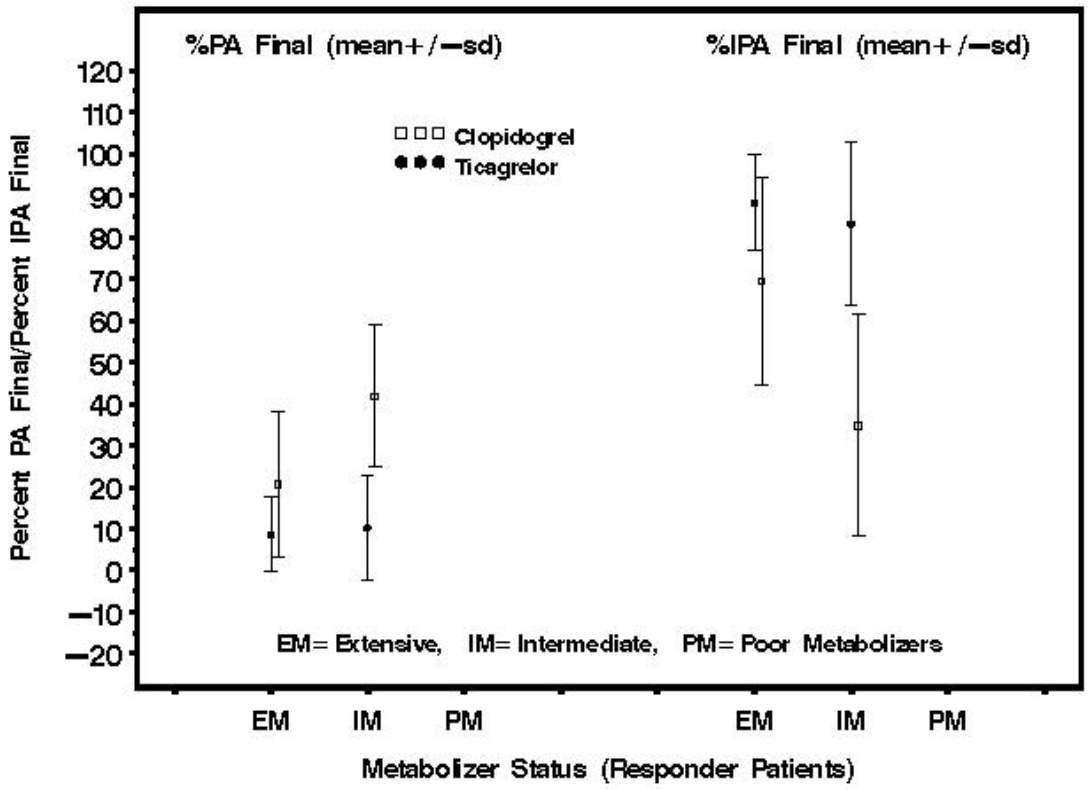


図 87　クロピドグレル反応例における 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率又は 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（いずれも最終凝集率を測定）と CYP2C19 遺伝子型との関係（試験 D5130C00030）

縦軸：クロピドグレル投与 14 日目（クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与）の投与後 4 時間における 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率又は 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（いずれも最終凝集率を測定、単位：%）
横軸：遺伝子型から推定される CYP2C19 の表現型（EM：extensive metaboliser；IM：intermediate metaboliser；PM：poor metaboliser）
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、図 20 から引用

CYP2C19 アレルの出現頻度を表 389に示した。

表 389　CYP2C19 アレルの出現頻度（試験 D5130C00030）

	例数 (出現頻度)			
	*1 アレル	*2 アレル	*3 アレル	*8 アレル
合計	120 (0.811)	26 (0.176)	1 (0.0067)	1 (0.0067)
クロピドグレル非反応例	43 (0.768)	11 (0.196)	1 (0.018)	1 (0.018)
クロピドグレル反応例	77 (0.837)	15 (0.163)	0	0

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 32 から引用

本試験では、PM の患者は 74 例中 2 例であった。その割合は 2.7%であり、3990 例の白人データに基づいて報告された値 2.8%にほぼ一致した。PM の患者は 2 例ともクロピドグレル非反応例として本試験に組入れられた患者であった。また、アレル別の出現頻度は、白人で予測される値に相当した。すなわち、CYP2C19*1、*2、*3 及び*8 アレルの出現頻度はそれぞれ 0.844、0.147、0.0004 及び 0 と報告されているのに対し、本試験で検討した患者全体ではそれぞれ 0.811、0.176、0.0067 及び 0.0067 であった。

以上のとおり、PM の患者は 2 例ともスクリーニングでクロピドグレル非反応例と判断され、文献データとも一致している一方で、統計学的な検出力は限られているため、本試験のデータを文献の結果の再現データとして解釈するには信頼性を欠くと考えられた。

2.7.6.2.50.2.7 安全性の結果

2.7.6.2.50.2.7.1 有害事象

2.7.6.2.50.2.7.1.1 有害事象の要約

有害事象の概略を表 390に示した。

薬剤非切り替え期間中に有害事象を発現した患者の割合は、クロピドグレル非反応例（チカグレロル投与時 51.3%及びクロピドグレル投与時 50.0%）とクロピドグレル反応例（チカグレロル投与時 63.6%及びクロピドグレル投与時 45.2%）とで同程度であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象及びその他の重要な有害事象を発現した患者の割合は、クロピドグレル投与時よりもチカグレロル投与時に高かった。薬剤非切り替え期間中に有害事象を発現した患者の割合には薬剤による顕著な差はみられず、発現が少なかったために有害事象の発現パターンや傾向は確認できなかった。

全体として、有害事象の発現件数は、クロピドグレル投与時よりもチカグレロル投与時にやや多かったが、薬剤切り替え期間（投与期第 2 期に薬剤を切り替えた場合の投与期第 2 期での初回投与後 24 時間）中に有害事象が増加することはなかった。

出血事象の発現件数は、クロピドグレル投与時よりもチカグレロル投与時に多かったが、薬剤切り替え期間中にいずれの切り替えでも出血事象が増加することはなかった。

重篤な有害事象（死亡を含む）は合計 5 件認められ、いずれもチカグレロルの投与中又は投与後（追跡調査期間中）の発現であったが、治験薬との関連性ありと判断されたのは 2 件のみであった。死亡例は 1 例であったが、追跡調査期間中（治験薬投与終了後 28 日目）の死亡で、治験薬との関連性なしと判断された。

有害事象により中止に至った患者は全体で 6 例と少なかったものの、クロピドグレル投与時よりもチカグレロル投与時に多かった（チカグレロル投与時にクロピドグレル反応例 1 例及び非反応例 3 例、クロピドグレル投与時に非反応例 2 例）。

その他の重要な有害事象として、呼吸困難が数件報告されたが、大半は治験薬投与開始後の早い時期に発現した事象であり、処置なしで回復し、中止には至らなかった。

表 390　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	薬剤非切り替え期間 [b]				薬剤切り替え期間 [c]			
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ投与		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ投与		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ→ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ→ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	
クロピドグレル非反応例	39 例		38 例		18 例		18 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	20 (51.3)	34	19 (50.0)	31	1 (5.6)	2	4 (22.2)	6
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	12 (30.8)	20	6 (15.8)	12	0		3 (16.7)	4
重篤な有害事象（死亡を含む）	2 (5.1)	2	0		0		0	
死亡	1 (2.6)	1	0		0		0	
その他の重要な有害事象	10 (25.6)	10	4 (10.5)	5	1 (5.6)	1	2 (11.1)	2
出血	5 (12.8)	11	2 (5.3)	3	0		1 (5.6)	1
中止に至った有害事象	3 (7.7)	3	2 (5.3)	2	0		0	
クロピドグレル反応例	44 例		42 例		13 例		16 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全有害事象	28 (63.6)	47	19 (45.2)	38	2 (15.4)	3	1 (6.3)	1
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	14 (31.8)	18	8 (19.0)	11	0		1 (6.3)	1
重篤な有害事象（死亡を含む）	2 (4.5)	3	0		0		0	
死亡	0		0		0		0	
その他の重要な有害事象	7 (15.9)	7	0		0		0	
出血	14 (31.8)	15	7 (16.7)	9	0		1 (6.3)	1
中止に至った有害事象	1 (2.3)	1	0		0		0	

クロピドグレル非反応例に対しては、投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与
クロピドグレル反応例に対しては、投与順序 AA（クロピドグレル-クロピドグレル）、AB（クロピドグレル-チカグレロル）、BB（チカグレロル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与（投与順序 AA 及び BB では、投与期第 2 期には負荷用量の投与なし）
投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与
a　複数のカテゴリの事象を発現した患者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。
b　薬剤切り替え期間以外のすべての試験期間を「薬剤非切り替え期間」と定義した。
c　投与期第 2 期に薬剤を切り替えた場合、投与期第 2 期での初回投与後 24 時間を「薬剤切り替え期間」と定義した。
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 47 及び表 50 から引用

2.7.6.2.50.2.7.1.2　有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象の事象別発現例数（%）及び件数を表 391に示した。

薬剤非切り替え期間中のチカグレロル投与時に報告された有害事象の種類と発現率は、クロピドグレル非反応例と反応例とで同程度であった。全体として、呼吸器、胸郭および縦隔障害の有害事象（特に呼吸困難及び鼻出血）の発現率は、チカグレロル投与時に高く、胃腸障害の有害事象（特に消化不良及び悪心）の発現率はクロピドグレル投与時に高かった。クロピドグレル非反応例に最も多く発現した有害事象は、チカグレロル投与時では呼吸困難及び挫傷発生の増加傾向であり、クロピドグレル投与時では呼吸困難及び浮動性めまいであった。また、クロピドグレル反応例に最も多く発現した有害事象は、チカグレロル投与時では呼吸困難及び鼻出血であり、クロピドグレル投与時では消化不良及び悪心であった。薬剤切り替え期間中では、有害事象の発現が少なかったために発現パターンや傾向は確認できなかった。本試験期間中に発現した有害事象の大半の重症度は、軽度又は中等度であった。

薬剤非切り替え期間中に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、クロピドグレル非反応例ではチカグレロル投与時に 30.8%（12/39 例）及びクロピドグレル投与時に 15.8%（6/38 例）、クロピドグレル反応例ではチカグレロル投与時に 31.8%（14/44 例）及びクロピドグレル投与時に 19.0%（8/42 例）であり、クロピドグレル投与時よりもチカグレロル投与時に高かった。クロピドグレル非反応例に最も多く発現した治験薬との関連性ありと判断された有害事象はいずれの投与時にも呼吸困難であり、チカグレロル投与時では 7 例（17.9%）7 件、クロピドグレル投与時では 2 例（5.3%）3 件報告された。次いで多く発現したのは、チカグレロル投与時では挫傷発生の増加傾向（3 例〔7.7%〕3 件）、クロピドグレル投与時では外傷性血腫（2 例〔5.3%〕2 件）であった。一方、クロピドグレル反応例では、治験薬との関連性ありと判断された有害事象のうち、チカグレロル投与時に発現した挫傷が 3 例（6.8%）3 件と最も多く、その他の事象はチカグレロル投与時及びクロピドグレル投与時とも発現例数が 2 例以下であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現が少なかったために発現パターンや傾向は確認できなかった。

チカグレロルからクロピドグレルへ切り替えた患者では、薬剤切り替え期間中に治験薬との関連性ありと判断された有害事象の報告はなかった。一方、クロピドグレルからチカグレロルへ切り替えた患者では、薬剤切り替え期間中に治験薬との関連性ありと判断された有害事象は全体で 4 例（クロピドグレル非反応例 3 例 4 件及びクロピドグレル反応例 1 例 1 件）で報告された。これらの有害事象の種類は、薬剤非切り替え期間にチカグレロル投与時に発現した有害事象の種類と同じであった。

表 391　2 例以上に発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	薬剤非切り替え期間 [b]				薬剤切り替え期間 [c]			
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ投与		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ投与		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ→ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ→ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	
クロピドグレル非反応例	39 例		38 例		18 例		18 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (23.1)	10	3 (7.9)	4	1 (5.6)	1	2 (11.1)	2
呼吸困難	7 (17.9)	7	3 (7.9)	4	1 (5.6)	1	2 (11.1)	2
神経系障害	5 (12.8)	5	6 (15.8)	7	0		3 (16.7)	3
浮動性めまい	1 (2.6)	1	3 (7.9)	3	0		2 (11.1)	2
頭痛	2 (5.1)	2	1 (2.6)	1	0		0	
錯感覚	0		2 (5.3)	2	0		0	

表 391　2 例以上に発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）及び件数
（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	薬剤非切り替え期間 [b]						薬剤切り替え期間 [c]					
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ投与			ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ投与			ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ →ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ			ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ →ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ		
下肢静止不能症候群	0			1	(2.6)	1	0			1	(5.6)	1
胃腸障害	4	(10.1)	6	3	(7.9)	3	0			0		
下痢	2	(5.1)	2	1	(2.6)	1	0			0		
便秘	1	(2.6)	1	1	(2.6)	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			3	(7.9)	3	0			0		
外傷性血腫	0			2	(5.3)	2	0			0		
皮膚および皮下組織障害	3	(7.7)	3	1	(2.6)	1	0			0		
挫傷発生の増加傾向	3	(7.7)	3	1	(2.6)	1	0			0		
クロピドグレル反応例	**44 例**			**42 例**			**13 例**			**16 例**		
	例数	**(%)**	**件数**	**例数**	**(%)**	**件数**	**例数**	**(%)**	**件数**	**例数**	**(%)**	**件数**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(25.0)	11	0			0			0		
呼吸困難	6	(13.6)	11	0			0			0		
鼻出血	3	(6.8)	6	0			0			0		
胃腸障害	3	(6.8)	3	10	(23.8)	14	0			0		
消化不良	1	(2.3)	1	4	(9.5)	4	0			0		
悪心	0			4	(9.5)	4	0			0		
下痢	1	(2.3)	1	2	(4.8)	2	0			0		
歯痛	1	(2.3)	1	1	(2.4)	1	0			0		
全身障害および投与局所様態	6	(13.6)	6	5	(11.9)	7	1	(7.7)	1	0		
疲労	1	(2.3)	1	2	(4.8)	2	1	(7.7)	1	0		
血管穿刺部位血腫	2	(4.5)	2	2	(4.8)	2	0			0		
末梢性浮腫	1	(2.3)	1	1	(2.4)	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	6	(13.6)	7	0			0			0		
挫傷	3	(6.8)	3	0			0			0		
外傷性血腫	2	(4.5)	2	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	4	(9.1)	4	5	(11.9)	5	0			1	(6.3)	1
挫傷発生の増加傾向	2	(4.5)	1	2	(4.8)	2	0			1	(6.3)	1
発疹	1	(2.3)	1	1	(2.4)	1	0			0		
血液およびリンパ系障害	3	(6.8)	3	2	(4.8)	2	0			0		
出血性素因	2	(4.5)	2	2	(4.8)	2	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.3)	1	3	(7.1)	3	2	(15.4)	2	0		
関節痛	0			1	(2.4)	1	1	(7.7)	1	0		
神経系障害	2	(4.5)	3	2	(4.8)	3	0			0		
浮動性めまい	1	(2.3)	1	1	(2.4)	1	0			0		

事象名：MedDRA/J ver.11.1

a　複数のカテゴリの事象を発現した患者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。

b　薬剤切り替え期間以外のすべての試験期間を「薬剤非切り替え期間」と定義した。

c　投与期第 2 期に薬剤を切り替えた場合、投与期第 2 期での初回投与後 24 時間を「薬剤切り替え期間」と定義した。

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 48 から引用

2.7.6.2.50.2.7.1.3 PLATO 試験の定義による出血

治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）の概略を表 392に、事象別発現例数（%）及び件数を表 393に示した。

薬剤非切り替え期間中に報告された出血は、チカグレロル投与時では合計 83 例中 19 例（22.9%）26 件（クロピドグレル非反応例 5 例 11 件及びクロピドグレル反応例 14 例 15 件）、クロピドグレル投与時では合計 80 例中 9 例（11.3%）11 件（クロピドグレル非反応例 2 例 3 件及びクロピドグレル反応例 7 例 8 件）であり、クロピドグレル投与時よりもチカグレロル投与時に多かった。発現した出血は、特定の器官別大分類ではなく複数の器官別大分類に分類され、有害事象の種類には明確なパターンはなかった。出血の平均持続期間は、チカグレロル投与時とクロピドグレル投与時で同程度であった。薬剤切り替え期間中では、出血の発現は少なかったために発現傾向やパターンは確認できなかった。総じて、出血の大半は Minimal bleeding であった。

表 392 治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）のカテゴリ別発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

出血のカテゴリ [a]（PLATO 試験の定義による）	薬剤非切り替え期間 [b]				薬剤切り替え期間 [c]			
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ投与		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ投与		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ →ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ →ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	
クロピドグレル非反応例	39 例		38 例		18 例		18 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
すべての出血	5 (12.8)	11	2 (5.3)	3	0		1 (5.6)	1
Major bleeding - 致死的／生命を脅かすもの	0		0		0		0	
Major bleeding - その他	1 (2.6)	2	0		0		0	
Minor bleeding	1 (2.6)	1	0		0		0	
Minimal bleeding	4 (10.3)	8	2 (5.3)	3	0		1 (5.6)	1
クロピドグレル反応例	44 例		42 例		13 例		16 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
すべての出血	14 (31.8)	15	7 (16.7)	8	0		1 (6.3)	1
Major bleeding - 致死的／生命を脅かすもの	0		0		0		0	
Major bleeding - その他	0		0		0		0	
Minor bleeding	2 (4.5)	2	0		0		0	
Minimal bleeding	12 (27.3)	13	7 (16.7)	8	0		1 (6.3)	1

a 複数事象を発現した患者は、各出血カテゴリで各 1 例として集計した。
b 薬剤切り替え期間以外のすべての試験期間を「薬剤非切り替え期間」と定義した。
c 投与期第 2 期に薬剤を切り替えた場合、投与期第 2 期での初回投与後 24 時間を「薬剤切り替え期間」と定義した。

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 50 及び表 51 から引用

表 393　治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	薬剤非切り替え期間 [b] ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ投与			薬剤非切り替え期間 [b] ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ投与			薬剤切り替え期間 [c] ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ →ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ			薬剤切り替え期間 [c] ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ →ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ		
クロピドグレル非反応例	39 例			38 例			18 例			18 例		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
すべての出血	5	(12.8)	11	2	(5.3)	3	0			1	(5.6)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(7.7)	3	1	(2.6)	1	0			0		
挫傷発生の増加傾向	3	(7.7)	3	1	(2.6)	1	0			0		
胃腸障害	2	(5.1)	4	0			0			0		
下痢	1	(2.6)	1	0			0			0		
胃腸出血	1	(2.6)	1	0			0			0		
血便排泄	1	(2.6)	1	0			0			0		
口腔内潰瘍形成	1	(2.6)	1	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			2	(5.3)	2	0			0		
外傷性血腫	0			2	(5.3)	2	0			0		
血液およびリンパ系障害	1	(2.6)	3	0			0			0		
特発性血腫	1	(2.6)	3	0			0			0		
全身障害および投与局所様態	0			0			0			1	(5.6)	1
血管穿刺部位血腫	0			0			0			1	(5.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.6)	1	0			0			0		
鼻粘膜障害	1	(2.6)	1	0			0			0		
クロピドグレル反応例	44 例			42 例			13 例			16 例		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
すべての出血	14	(31.8)	15	7	(16.7)	8	0			1	(6.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	6	(13.6)	6	0			0			0		
挫傷	3	(6.8)	3	0			0			0		
外傷性血腫	2	(4.5)	2	0			0			0		
皮膚裂傷	1	(2.3)	1	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	3	(6.8)	3	2	(4.8)	2	0			0		
出血性素因	2	(4.5)	2	2	(4.8)	2	0			0		
特発性血腫	1	(2.3)	1	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(6.8)	3	0			0			0		
鼻出血	3	(6.8)	3	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	2	(4.5)	2	3	(7.1)	3	0			1	(6.3)	1
挫傷発生の増加傾向	2	(4.5)	2	2	(4.8)	2	0			1	(6.3)	1
斑状出血	0			1	(2.4)	1	0			0		
全身障害および投与局所様態	1	(2.3)	1	2	(4.8)	3	0			0		
血管穿刺部位血腫	1	(2.3)	1	2	(4.8)	2	0			0		
血管穿刺部位出血	0			1	(2.4)	1	0			0		

事象名：MedDRA/J ver.11.1
a　複数事象を発現した患者は、各出血カテゴリで各 1 例として集計した。

b　　薬剤切り替え期間以外のすべての試験期間を「薬剤非切り替え期間」と定義した。
c　　投与期第 2 期に薬剤を切り替えた場合、投与期第 2 期での初回投与後 24 時間を「薬剤切り替え期間」と定義した。
試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 51 から引用

2.7.6.2.50.2.7.2　　死亡に至った有害事象

追跡期間中に、クロピドグレル非反応例の 1 例が心筋梗塞により死亡した。この心筋梗塞の重症度は中等度で、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。

死亡例一覧を表 394に示した。

表 394　死亡例一覧（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙに対する反応性／投与順序[a]	被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	投与期間[b]（日）	有害事象（基本語）	発現日：発現時期[c]／投与●日目[d]	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
非反応例／AB	[redacted]	白人	男	6[redacted]	A-Ⅰ：15 B-Ⅱ：15	心筋梗塞	B-Ⅱ／43	21[e]	死亡	中等度	重篤	なし	NA

事象名：MedDRA/J ver.11.1、NA：該当せず

a　クロピドグレル非反応例に対しては、投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与
クロピドグレル反応例に対しては、投与順序 AA（クロピドグレル-クロピドグレル）、AB（クロピドグレル-チカグレロル）、BB（チカグレロル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与（投与順序 AA 及び BB では、投与期第 2 期には負荷用量の投与なし）
　投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
　投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与

b　投与期間は、投与期第 1 期の日数（来院 2 を 1 日目としたときの来院 3 まで）及び投与期第 2 期の日数（来院 4 を 1 日目としたときの来院 5 まで）を、それぞれに該当する投与（A 又は B）に対して記載した。

c　投与期第 2 期に薬剤を切り替えた場合、投与期第 2 期での初回投与後 24 時間を「薬剤切り替え期間」と定義した。薬剤切り替え期間以外のすべての試験期間を「薬剤非切り替え期間」と定義した。
　発現時期　A-Ⅰ：投与期第 1 期の投与 A（薬剤非切り替え期間のクロピドグレル投与）
　　A-Ⅱ：投与期第 2 期の投与 A（薬剤非切り替え期間のクロピドグレル投与）
　　B-Ⅰ：投与期第 1 期の投与 B（薬剤非切り替え期間のチカグレロル投与）
　　B-Ⅱ：投与期第 2 期の投与 B（薬剤非切り替え期間のチカグレロル投与）
　　A→B：投与 A から投与 B への薬剤切り替え期間（クロピドグレル→チカグレロル）
　　B→A：投与 B から投与 A への薬剤切り替え期間（チカグレロル→クロピドグレル）

d　投与●日目は、投与期第 1 期又は第 2 期（該当するいずれか）の治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

e　治験総括報告書では、心筋梗塞の転帰について「AE Ongoing: Yes」としており持続期間の記載はなかった。本表では、有害事象発現日を 1 日目としたときの死亡日までの日数を記載した。

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、8.3.1 項並びに付録 12.2.4、12.2.5 及び 12.2.7 から引用

2.7.6.2.50.2.7.3 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 395に示した。

本試験期間中に報告された死亡以外の重篤な有害事象は 3 例 4 件（クロピドグレル非反応例 1 例 1 件及びクロピドグレル反応例 2 例 3 件）であった。死亡以外の重篤な有害事象はいずれも、チカグレロルの投与中又は投与後（追跡調査期間中）に発現し、薬剤非切り替え期間中のチカグレロル投与時に発現した事象として集計された。重篤な有害事象の発現には、クロピドグレル非反応例とクロピドグレル反応例とで違いはなかった。重篤な有害事象のうち、治験薬との関連性ありと判断されたのは 2 件（低血圧〔クロピドグレル非反応例 1 例〕及び徐脈〔クロピドグレル反応例 1 例〕）のみで、明らかな発現パターンはみられなかった。

表 395　重篤な有害事象を発現した症例一覧（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙに対する反応性／投与順序[a]	被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	投与期間[b]（日）	有害事象（基本語）	発現日：発現時期[c]／投与●日目[d]	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
非反応例	[redacted]	白人	男	6[redacted]	B-Ⅰ：1	浮動性めまい	B-Ⅰ／1	1	回復	重度	非重篤	なし	なし
／BA					A-Ⅱ：0	低血圧	B-Ⅰ／1	1	回復	重度	重篤	あり	投与中止
反応例	[redacted]	白人	男	7[redacted]	B-Ⅰ：1[e]	心房細動	B-Ⅰ／1	NA	未回復	中等度	重篤	なし	なし
／BA					A-Ⅱ：0								
反応例	[redacted]	白人	女	6[redacted]	B-Ⅰ：1	徐脈	B-Ⅰ／1	1	回復	重度	重篤	あり	投与中止
／BB					B-Ⅱ：0	膀胱炎	B-Ⅰ／1	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	なし
						浮動性めまい	B-Ⅰ／1	2	回復	中等度	非重篤	あり	投与中止[f]
						四肢損傷	B-Ⅰ／18	NA	未回復	軽度	非重篤	なし	NA
						心室性期外収縮	B-Ⅰ／14	NA	未回復	重度	重篤	なし	NA
						外傷性血腫	B-Ⅰ／18	15	回復	中等度	非重篤	なし	NA
						失神	B-Ⅰ／1	1	回復	中等度	非重篤	あり	なし

事象名：MedDRA/J ver.11.1、NA：該当せず

a　クロピドグレル非反応例に対しては、投与順序 AB（クロピドグレル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与
クロピドグレル反応例に対しては、投与順序 AA（クロピドグレル-クロピドグレル）、AB（クロピドグレル-チカグレロル）、BB（チカグレロル-チカグレロル）又は BA（チカグレロル-クロピドグレル）により投与（投与順序 AA 及び BB では、投与期第 2 期には負荷用量の投与なし）
　投与 A：クロピドグレルの初回負荷量 600 mg 投与後、75 mg 1 日 1 回 2 週間投与
　投与 B：チカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、90 mg 1 日 2 回 2 週間投与

b　投与期間は、投与期第 1 期の日数（来院 2 を 1 日目としたときの来院 3 まで）及び投与期第 2 期の日数（来院 4 を 1 日目としたときの来院 5 まで）を、それぞれに該当する投与（A 又は B）に対して記載した。

c　投与期第 2 期に薬剤を切り替えた場合、投与期第 2 期での初回投与後 24 時間を「薬剤切り替え期間」と定義した。薬剤切り替え期間以外のすべての試験期間を「薬剤非切り替え期間」と定義した。
　発現時期　A-Ⅰ：投与期第 1 期の投与 A（薬剤非切り替え期間のクロピドグレル投与）
　　A-Ⅱ：投与期第 2 期の投与 A（薬剤非切り替え期間のクロピドグレル投与）
　　B-Ⅰ：投与期第 1 期の投与 B（薬剤非切り替え期間のチカグレロル投与）
　　B-Ⅱ：投与期第 2 期の投与 B（薬剤非切り替え期間のチカグレロル投与）
　　A→B：投与 A から投与 B への薬剤切り替え期間（クロピドグレル→チカグレロル）
　　B→A：投与 B から投与 A への薬剤切り替え期間（チカグレロル→クロピドグレル）

d　投与●日目は、投与期第 1 期又は第 2 期（該当するいずれか）の治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

e　当該患者の有害事象「心房細動」に対する治験薬の処置は「なし（None）」であったが、MAREVAN（ワルファリン）による治療のために治験薬の投与が中止された。

f　当該患者に発現した有害事象のうち、「徐脈」及び「浮動性めまい」はいずれも治験薬の処置が「投与中止（Permanently stopped）」の有害事象であったが、「徐脈」は治験中止に至った有害事象に該当すると判断され（AE Caused Withdrawal: Yes）、「浮動性めまい」は該当しないと判断された（AE Caused Withdrawal: No）。

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、8.3.2 項並びに付録 12.2.4、12.2.5 及び 12.2.7 から引用

2.7.6.2.50.2.7.4 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中止に至った患者は合計 6 例であった。クロピドグレル非反応例ではチカグレロル投与時に 3 例（胃腸出血、低血圧、心電図 T 波逆転；各 1 例）及びクロピドグレル投与時に 2 例（呼吸困難、筋肉痛；各 1 例）の合計 5 例が、クロピドグレル反応例ではチカグレロル投与時に 1 例（除脈）が、有害事象により治験薬投与中止に至った。6 件中 4 件（心電図 T 波逆転及び筋肉痛を除く）は治験薬との関連性ありと判断された。治験薬投与中止に至った有害事象は複数の器官別大分類に分類され、有害事象の種類には明確なパターンはなかった。

2.7.6.2.50.2.7.5 その他の重要な有害事象

本試験では出血、心臓関連の有害事象、低血圧及び呼吸困難をその他の重要な有害事象に含めた。その他の重要な有害事象の基本語別発現例数（%）及び件数を表 396に示した。

最も多く発現したその他の重要な有害事象は呼吸困難であったが、呼吸困難により中止に至った患者は 1 例のみであった（2.7.6.2.50.2.7.4項参照）。呼吸困難の大半は軽度で、処置なしで回復した。

表 396 その他の重要な有害事象の基本語別発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00030：安全性解析対象集団）

	薬剤非切り替え期間[b]				薬剤切り替え期間[c]			
	ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ投与		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ投与		ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ→ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ		ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ→ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ	
基本語[a]								
クロピドグレル非反応例	39 例		38 例		18 例		18 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
その他の重要な有害事象	10 (26)	10	4 (11)	5	1 (5.6)	1	2 (11)	2
呼吸困難	7 (18)	7	3 (7.9)	4	1 (5.6)	1	2 (11)	2
胃腸出血	1 (2.6)	1	0		0		0	
心電図 T 波逆転	1 (2.6)	1	0		0		0	
筋肉痛	0		1 (2.6)	1	0		0	
低血圧	1 (2.6)	1	0		0		0	
クロピドグレル反応例	44 例		42 例		13 例		16 例	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
その他の重要な有害事象	7 (16)	7	0		0		0	
呼吸困難	6 (14)	6	0		0		0	
徐脈	1 (2.3)	1	0		0		0	

事象名：MedDRA/J ver.11.1

a 複数のカテゴリの事象を発現した患者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。

b 薬剤切り替え期間以外のすべての試験期間を「薬剤非切り替え期間」と定義した。

c 投与期第 2 期に薬剤を切り替えた場合、投与期第 2 期での初回投与後 24 時間を「薬剤切り替え期間」と定義した。

試験 D5130C00030 の治験総括報告書、表 11.3.6.1 から引用

2.7.6.2.50.2.7.6 臨床検査値

2.7.6.2.50.2.7.6.1 血液学的検査

血液学的検査項目の平均値の変化は小さく、その推移には臨床的に重要な傾向はみられなかった。また、個々の患者の値についても臨床的に重要と判断された異常値はなかった。

2.7.6.2.50.2.7.6.2 血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値の変化は小さく、その推移には臨床的に重要な傾向はみられなかった。また、個々の患者の値についても臨床的に重要と判断された異常値はなかった。

2.7.6.2.50.2.7.6.3 尿検査

臨床的に重要な異常値の傾向はみられず、臨床的に重要と判断された異常値はなかった。

2.7.6.2.50.2.7.7 バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見及びその他の安全性の項目

バイタルサイン又は心電図の経時的変化は小さく、その推移には臨床的に重要な傾向はみられなかった。

バイタルサイン又は 12 誘導心電図に関連する有害事象として心電図 T 波逆転及び除脈が各 1 例で報告され、いずれも治験薬投与中止に至ったものの（2.7.6.2.50.2.7.4項参照）、これら以外には症候性不整脈及び／又は心停止の兆候はなかった。

診察又はその他の安全性に関する観察項目では、臨床的に重要な身体所見はみられなかった。

2.7.6.2.50.3 結論

クロピドグレル非反応例又はクロピドグレル反応例であることを事前に確認された安定期の冠動脈疾患患者を対象に、アスピリンを基礎療法として、二重盲検下でチカグレロル（初回負荷量 180 mg 投与後に維持用量 90 mg 1 日 2 回）又はクロピドグレル（初回負荷量 600 mg 投与後に維持用量 75 mg 1 日 1 回）を、各薬剤 2 週間ずつ、ウォッシュアウト期間を設けないクロスオーバー法により、クロピドグレル非反応例にはチカグレロル-クロピドグレル又はクロピドグレル-チカグレロルの 2 つの投与順序のいずれかで、クロピドグレル反応例にはチカグレロル-チカグレロル、チカグレロル-クロピドグレル、クロピドグレル-クロピドグレル又はクロピドグレル-チカグレロルの 4 つの投与順序のいずれかで投与し、チカグレロルの血小板凝集阻害作用をクロピドグレルと比較検討した。また、併せて、薬剤を切り替えたときの全般的な忍容性を検討した。

クロピドグレル非反応例において、本試験の主要評価項目とした、投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が 10%超であった患者の割合には、チカグレロル投与時とクロピドグレル投与時とで有意差は認められなかった（ITT 解析対象集団、McNemar 検定）。この結果は、クロピドグレル非反応例に対するクロピドグレル投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）が、本試験のクロピドグレル非反応例の定義（クロピドグレル 300 mg 単回投与前と投与後 6～8 時間の 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率〔最大凝集率を測定〕の絶対差が 10%以下の患者）から予測していた値よりも高かったためと考えられる。

クロピドグレル非反応例における副次的及び事後解析では、20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）、及び 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）のベースラインからの低下がそれぞれ 10%超、30%超及び 50%超であった患者の割合は、いずれもクロピドグレル投与時よりもチカグレロル投与時で高かった。

チカグレロル投与による血小板凝集阻害作用は、投与 1 日目及び 14 日目ともに、クロピドグレル投与よりも一貫して高いことが示された。なお、この結果は、クロピドグレル非反応例及びクロピドグレル反応例ともに、投与後 4～8 時間の時点でみられた。

チカグレロル投与により、ADP 誘発 IPA はクロピドグレル非反応例の 97%が 30%超に、81%が 50%超に達した。

クロピドグレル非反応例の ADP 誘発 IPA の平均は、クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えによって、約 40%上昇した。クロピドグレル非反応例においてはクロピドグレル投与では得られなかった血小板凝集阻害がチカグレロル投与によって得られた。

クロピドグレル反応例の定常状態における ADP 誘発 IPA の平均は、クロピドグレルからチカグレロルへの切り替えによって 26.4%上昇し、チカグレロルからクロピドグレルへの切り替えによって 24.5%低下した（薬力学解析対象集団）。

チカグレロルの体内動態は、クロピドグレル非反応例とクロピドグレル反応例で同様であり、クロピドグレルから切り替え後（クロピドグレル投与中止後 24 時間以降）に投与したときとクロピドグレル未投与でチカグレロルを投与したときとで変わらず、クロピドグレルの残留濃度による影響を受けなかった。

チカグレロル初回負荷量投与後の ADP 誘発 IPA は、事前のクロピドグレル投与の有無に関わらず、クロピドグレル非反応例では 70%超、クロピドグレル反応例では 90%超に達した。この結果から、チカグレロルの血小板凝集阻害作用プロファイルに対してクロピドグレルの残留効果はほとんど影響しないことが示唆された。

抗血小板作用を維持したまま、リスクが増大することなく、クロピドグレルとチカグレロルを切り替えられることが示された。

チカグレロルの忍容性は概ね良好であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.2.51 海外第Ⅱ相臨床試験（OFFSET 試験、試験 D5130C00048）

2.7.6.2.51.1 試験方法

試験方法の概略を表 397に示した。

表 397 試験方法の概略（試験 D5130C00048）

項目	内容
治験の標題	安定期の冠動脈疾患患者を対象にアセチルサリチル酸（アスピリン）を基礎療法として AZD6140 の抗血小板作用の発現及び消失をクロピドグレル及びプラセボと比較検討するとともに呼吸機能を評価する多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験
治験の目的	主要目的： チカグレロルの抗血小板作用の発現及び消失をクロピドグレルと比較検討する。 副次的目的： • チカグレロルが呼吸機能に対して臨床的に重要な影響を与えるか否かをクロピドグレル及びプラセボとの比較により調査する。 • チカグレロルの安全性及び忍容性をクロピドグレル及びプラセボと比較検討する。 • チカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の体内動態／薬力学的作用の関係を検討する。 • 血小板凝集に対するチカグレロルの作用を、作用の発現及び消失の観点からクロピドグレルと比較検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験（投与群は図 88参照）
選択基準	試験に参加する前に文書同意が得られている患者；男性及び女性；18 歳以上；安定期の冠動脈疾患の基準を満たす患者*； 1 日 75～100 mg のアスピリンによる治療を受けている者；遺伝学的研究に参加する場合は遺伝学的研究に関する文書同意が得られている患者（遺伝学的研究に参加しなくても本試験への参加は可） * 以下のいずれかを満たす安定期の冠動脈疾患であることが文書により確認されている者： – 冠動脈疾患の客観的証拠のある安定狭心症の者 – 心筋梗塞の既往がある者 – 血行再建術（経皮的冠動脈インターベンション〔PCI〕又は冠動脈バイパス術〔CABG〕）歴のある者
除外基準	過去 12 カ月以内に急性冠症候群の既往がある者；強力な CYP3A 阻害剤を試験期間中に投与する予定の者；出血のリスク増加に関連する状態にある者；うっ血性心不全の既往がある者；慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は、呼吸機能データの解釈に影響を及ぼしうるその他の肺疾患であることが既知の者；

表 397　試験方法の概略（試験 D5130C00048）

項目	内容
	HbA1c が 10%以上の糖尿病患者；（遺伝学的研究に参加する場合の除外基準として）骨髄移植を受けたことがある者
目標症例数	無作為割付け例数として合計約 112 例（プラセボ投与群約 12 例；クロピドグレル投与群及びチカグレロル投与群、各 50 例）
症例数の設定根拠	チカグレロル投与群の呼吸機能データを評価する際の参照群として、プラセボ投与群 12 例を設定した。 実薬投与群当たり各 50 例と設定すると、抗血小板作用発現時の IPA の中央値の投与群間差が 15%以上であるとき、これを Wilcoxon 順位和検定によって検出力 90%で検出可能と推定された。また、投与後 4～72 時間に、IPA の消失が線形であると仮定し、IPA の作用－時間曲線の傾きの投与群間差の真値が-0.45%/h であるとき、IPA の作用－時間曲線の傾きの投与群間差を約 90%の検出力で検出可能と推定された。以上の検討により、クロピドグレル投与群及びチカグレロル投与群を各 50 例と設定した。
使用薬剤	**被験薬：** 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23＊）（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	**治験薬：** チカグレロル投与群 初回負荷量としてチカグレロル 180 mg（錠剤×2）及びクロピドグレルプラセボ（[redacted]製剤×8）を 1 回経口投与後、維持用量としてチカグレロル 90 mg（錠剤×1）を 1 日 2 回（朝夕、約 12 時間間隔）及びクロピドグレルプラセボ（[redacted]製剤×1）を 1 日 1 回（朝）経口投与。 クロピドグレル投与群 初回負荷量としてクロピドグレル 600 mg（[redacted]製剤×8）及びチカグレロルプラセボ（錠剤×2）を 1 回経口投与後、維持用量としてクロピドグレル 75 mg（[redacted]製剤×1）を 1 日 1 回（朝）及びチカグレロルプラセボ（錠剤×1）を 1 日 2 回（朝夕、約 12 時間間隔）経口投与。 プラセボ投与群 初回負荷量としてチカグレロルプラセボ（錠剤×2）及びクロピドグレルプラセボ（[redacted]製剤×8）を 1 回経口投与後、維持用量としてチカ

表 397　試験方法の概略（試験 D5130C00048）

項目	内容
	グレロルプラセボ（錠剤×1）を 1 日 2 回（朝夕、約 12 時間間隔）及びクロピドグレルプラセボ（[redacted]製剤×1）を 1 日 1 回（朝）経口投与。 **基礎療法（低用量アスピリン）：** スクリーニング期間及び治験薬投与期間を通して、割り付けられた治験薬に加えてアスピリン 75～100 mg（一定用量）を 1 日 1 回（各日同一時刻）連日併用投与。アスピリンは治験担当医師が通常の方法により処方。
用量の設定根拠	**被験薬：** これまでに得られたデータに基づき、チカグレロルの維持用量 90 mg 1 日 2 回投与を第Ⅲ相試験及び本試験の至適用法・用量として選択した。チカグレロル 90 mg 1 日 2 回投与ではより高用量を投与したときと比較して血小板凝集阻害作用はやや小さいだけで、チカグレロル投与に関連した副作用の発現頻度は低かった。したがって、初回負荷量として 180 mg 投与後に維持用量として 90 mg 1 日 2 回投与する用法・用量は、クロピドグレルよりも高い有効性を期待でき、安全性とのバランスが最もよいと考えられた。 **対照薬：** クロピドグレルの初回負荷量 600 mg は、臨床（特に PCI 施行前）でよく使われている用量であり、標準的な維持用量である 75 mg 1 日 1 回投与前に初回負荷量として 300 mg を投与したときと比較してより高い IPA とより速やかな作用発現を示すことから選択した。 **プラセボ：** プラセボ投与群は、チカグレロル投与群の呼吸機能データと比較する対照データ及び血小板の反応性の絶対値測定に対する測定感度データを得るために設定した。 アスピリン単独投与は安定期冠動脈疾患患者に対する標準抗血小板療法である。この患者集団に対する 2 剤併用抗血小板療法が有効であることは証明されておらず、アスピリンを基礎療法としたプラセボ投与群の設定は倫理的かつ許容できると考えられた。 **基礎療法（低用量アスピリン）：** 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、この患者集団における新たな療法は、標準療法に治療薬を追加することになるため、本試験ではチカグレロル、クロピドグレル及びプラセボをアスピリンの基礎療法と併用した。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 日用量範囲として、75～100 mg 1 日 1 回投与が過去の報告で推奨されている。アスピリンの用量は試験期間を通して変更しないこととした。
投与期間	約 6 週間
治験スケジュール	図 88、表 398及び表 399を参照。 スクリーニング期間 21 日間、投与期間約 6 週間及び追跡調査期間 10 日間とした。

表 397　試験方法の概略（試験 D5130C00048）

項目	内容
評価項目	主要評価項目 • 抗血小板作用の発現：初回投与後 2 時間時点の 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） • 抗血小板作用の消失：最終投与後 4～72 時間における 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）の作用－時間曲線の傾き 副次的評価項目 • 5 μmol/L ADP 誘発 IPA 及び 2 μg/mL コラーゲン誘発 IPA（それぞれ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） • 各評価時点（初回投与後 2 時間時点を除く）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した場合及び最大凝集率を測定した場合を算出） • 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）の最大血小板凝集阻害率 IPA_{max}、最大血小板凝集阻害到達時間 $TIPA_{max}$（初回投与後）及び投与後 0 時間から 8 時間までの作用－時間曲線下面積 $AUEC_{0-8}$（初回投与後） • 5 μmol/L 及び 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集（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） • フローサイトメトリーにより測定した、血小板膜上 ADP 受容体 $P2Y_{12}$ の反応率（血管拡張薬刺激性リン蛋白質－リン酸化型〔VASP-P〕測定による血小板反応性インデックス〔PRI〕を算出）、P-セレクチン（CD62P）発現、糖蛋白 IIb/IIIa（GP IIb/IIIa）受容体発現（PAC-1 による活性化 GP IIb/IIIa 受容体認識及び CD41a による総 GP IIb/IIIa 受容体認識） • トロンボエラストグラフィーにより測定したトロンビン誘発血小板－フィブリン凝塊強度及び凝塊形成時間 • VerifyNow™ $P2Y_{12}$ 検査により測定した血小板 $P2Y_{12}$ 受容体阻害 • 以下の薬物動態パラメータ： 来院 2（初回投与時）における最高血漿中濃度到達時間 t_{max}、最高血漿中濃度 C_{max}、投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－曲線下面積 AUC_{0-8}；来院 3（投与 2 日目）及び来院 4（Week 6 最終投与時；定常状態）における最低血漿中濃度 C_{min} 及び $C_{ss,min}$；来院 5（最終投与後 24 時間；定常状態）における $t_{ss,max}$、$C_{ss,max}$、$AUC_{ss,0-8}$、$C_{ss,min}$（投与前又は投与 0 時間）、消失半減期 $t_{½}$ • 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）とチカグレロル濃度の散布図の作成。該当する場合は、シグモイド E_{max} モデルを用いた薬物動態／薬力学的作用の関係の解析 • 有害事象（出血、血管性イベント及び呼吸困難を含む）、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査値（血液生化学検査値、血液学的検査値及び尿検査値）及び呼吸機能 • ベースライン時及び 6 週間投与終了時、並びに呼吸困難の報告時における

表 397　試験方法の概略（試験 D5130C00048）

項目	内容
	以下のパラメータ： スパイロメトリー：1 秒量 FEV_1、努力性肺活量 FVC、1 秒量／努力性肺活量（1 秒率）FEV_1/FVC 比、努力性肺活量 25%から 75%での平均努力呼気流量 FEF_{25-75} 肺気量：機能的残気量 FRC、全肺気量 TLC、残気量 RV（プレチスモグラフィによる） 分時換気量 V_E、呼吸数 RR 及び 1 回換気量 V_T 一酸化炭素を用いた 1 回呼吸法による肺拡散能力検査 D_LCO_{SB} 左室駆出率 EF （心エコーによる） 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）値 血中酸素飽和度 SpO_2（パルスオキシメトリーによる） 12 誘導心電図
解析方法	本試験の主要目的は、チカグレロルの抗血小板作用の発現及び消失をクロピドグレルと比較検討することであり、初回投与後 2 時間時点の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA によって抗血小板作用の発現を、最終投与後 4～72 時間における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA の作用－時間曲線の傾きによって抗血小板作用の消失を、それぞれチカグレロルとクロピドグレルで比較した。抗血小板作用の発現は、Wilcoxon 順位和検定により解析した。抗血小板作用の消失は、投与群、時間、実施医療機関、時間と投与群の交互作用及び実施医療機関と投与群の交互作用を項に含め、患者及び患者と時間の交互作用をランダム効果とするランダム係数モデルにより解析した。その他の薬力学パラメータはすべて、投与群、実施医療機関及び実施医療機関と投与群の交互作用を固定効果とし、各パラメータのベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析した。薬力学解析ではチカグレロル投与群とクロピドグレル投与群との間で比較した。薬物動態／薬力学的作用の関係の解析には、シグモイド E_{max} モデルを用いた。呼吸機能パラメータの解析は、ベースラインからの各パラメータの変化量に対して、投与群、実施医療機関及び実施医療機関と投与群の交互作用を固定効果とし、各パラメータのベースライン値を共変量とする ANCOVA により解析した。呼吸機能は、チカグレロル投与群とプラセボ投与群との間及びチカグレロル投与群とクロピドグレル投与群との間で比較した。
治験実施施設	米国及び欧州連合、8 施設
治験期間	2007 年 10 月～2009 年 3 月

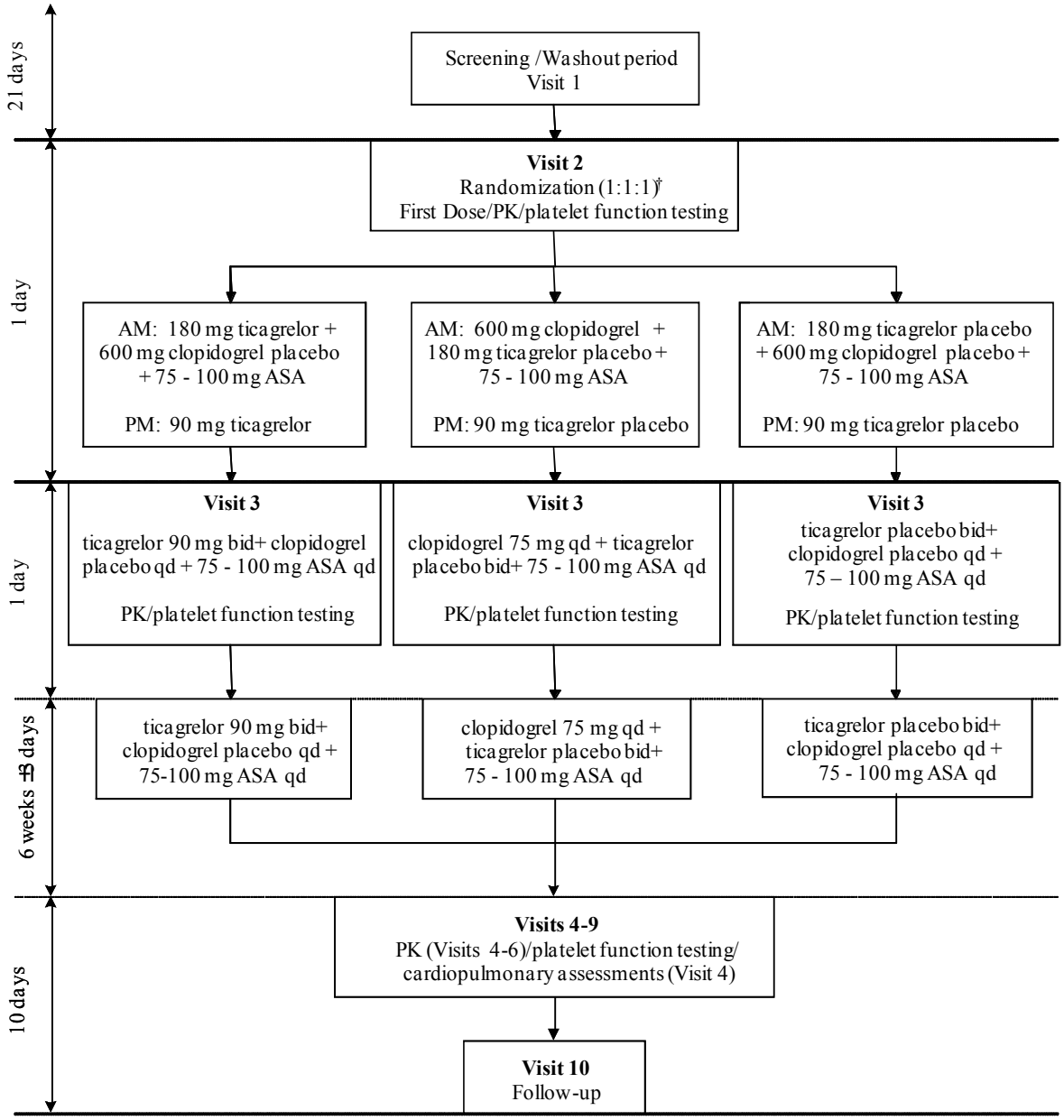


図 88　治験のフローチャート（試験 D5130C00048）

PK：薬物動態、ASA：アセチルサリチル酸（アスピリン）、bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与
† 患者をチカグレロル投与群：クロピドグレル投与群：プラセボ投与群に 1：1：1 で無作為割付けし、約 12 例がプラセボ投与群で治験薬投与（チカグレロルプラセボ 1 日 2 回＋クロピドグレルプラセボ 1 日 1 回＋アスピリン 75～100 mg 1 日 1 回投与）された後は、プラセボ投与群への割付けは行わず、チカグレロル投与群：クロピドグレル投与群に 1：1 で無作為割付けした。
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、図 1 から引用

表 398　治験スケジュール（試験 D5130C00048）

項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ／ｳｫｯｼｭｱｳﾄ	無作為割付け	投与期間		追跡調査期間					
来院	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	-21 日目 ～ -1 日目	投与 1 日目	2 日目 来院 2 の翌日	Week 6 (±3 日)	来院 4 の 24 h 後	来院 4 の 48 h 後	来院 4 の 72 h 後	来院 4 の 5 日後	来院 4 の 7 日後	来院 4 の 10 日後
同意取得、人口統計学的特性	X									
選択・除外基準、病歴・手術歴、心血管系の病歴・手術歴	X	X								
通常の診察	X	X		X						X
特定の診察			X		X	X	X	X	X	
バイタルサイン [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X	X		X						X
臨床検査 [b, f]	X			X						X
妊娠検査（血清又は尿）、B 型及び C 型肝炎検査	X									
無作為割付け		X								
治験薬処方・服薬日誌配布		X								
治験薬回収・服薬日誌回収				X						
呼吸機能検査 [c, f]	X			X						
薬物動態評価用検体採取 [d, f]		X	X	X	X	X				
血小板機能検査 [d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象（血管性イベント評価を含む）[e, f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遺伝学的検査用検体採取（オプション）		X								

a　座位血圧、脈拍、呼吸数及び口腔温を測定

b　血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を実施。なお、HbA1c（糖尿病併発患者のみ）、コレステロール及び血糖はベースライン時のみ測定。試験前にクロピドグレル投与中の患者では、ベースライン時の臨床検査を 14 日間のウォッシュアウト期間の後に実施した。
c　試験前にクロピドグレル投与中の患者では、ベースライン時の呼吸機能検査を 14 日間のウォッシュアウト期間の後に実施した。
d　パラメータ及び測定時点は表 399を参照
e　すべての有害事象（呼吸困難及び重篤な有害事象を含む）は、同意取得時から治験薬最終投与後 30 日目まで調査した。血管性イベントは各来院で評価するとともに、試験期間中は随時、患者からの報告を受けることとした。血管性イベントは治験担当医師の判断に基づいて有害事象として評価した。
f　本試験のための来院期間中（来院 2～来院 10）に呼吸困難を発現した患者に対しては、直ちに治験担当医師に電話連絡をして以下の検査の予約を入れるよう指示した：呼吸機能検査、心筋トロポニン（T 又は I）値、血漿中薬物濃度、血清中電解質濃度及び D ダイマー値
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 2 から引用

表 399　薬物動態評価及び血小板機能検査スケジュール（試験 D5130C00048）

評価内容	時点
薬物動態評価用検体採取	初回投与前（0 時間）、初回投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間 最終投与前（0 時間）、最終投与後 2、4、8、24 及び 48 時間
2 mmol/L アラキドン酸誘発血小板凝集検査（光透過血小板凝集能測定法による）	来院 2 及び来院 4 の投与前（0 時間）
5 µmol/L ADP 、 20 µmol/L ADP 及び 2 µg/mL コラーゲン誘発血小板凝集検査（光透過血小板凝集能測定法による）	初回投与前（0 時間）、初回投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間 最終投与前（0 時間）、最終投与後 2、4、8、24、48、72、120 時間（最終投与後 5 日目）、168 時間（最終投与後 7 日目）及び 240 時間（最終投与後 10 日目）
フローサイトメトリー[a]、トロンボエラストグラフィー及び VerifyNow™ $P2Y_{12}$ 検査	初回投与前（0 時間）、初回投与後 2、8 及び 24 時間 最終投与前（0 時間）、最終投与後 8、24、48、120 時間（最終投与後 5 日目）及び 240 時間（最終投与後 10 日目）

a　フローサイトメトリーによる評価項目：VASP-P 測定、P-セレクチン発現、活性化 GP IIb/IIIa 受容体発現
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 3 から引用

2.7.6.2.51.2 試験成績

2.7.6.2.51.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 400に示した。

全体で 154 例の患者が組み入れられ、このうち適格基準に合致しなかった 31 例を除く 123 例が無作為割付けされて、治験薬を投与された（チカグレロル投与群 57 例、クロピドグレル投与群 54 例、プラセボ投与群 12 例）。治験薬を投与された 123 例中 114 例が試験を完了し、9 例が試験を中止した。試験を中止した患者の割合は投与群間でほぼ同じであり、最も多かった中止理由は有害事象であった。

表 400 患者の内訳（試験 D5130C00048）

内訳	例数（%）			
	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	プラセボ	合計
組入れ例	-	-	-	154
無作為割付け例	57 (100)	54 (100)	12 (100)	123 (100)
治験薬投与例	57 (100)	54 (100)	12 (100)	123 (100)
試験完了例[a]	52 (91.2)	51 (94.4)	11 (91.7)	114 (92.7)
試験中止例	5 (8.8)	3 (5.6)	1 (8.3)	9 (7.3)
組入れの誤り	1 (1.8)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
有害事象	4 (7.0)	0	1 (8.3)	5 (4.1)
治験実施計画書の重大な不遵守	0	1 (1.9)[b]	0	1 (0.8)
その他	0	1 (1.9)[c]	0	1 (0.8)

a 追跡調査期間まで含む全試験期間を完了した患者
b 当該 1 例は、緊急の家庭の事情により来院 4～来院 9 に来院できず、追跡調査期間の評価を完了できなかった。
c 当該 1 例は、事前の予定のために試験を中止した。
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、図 2、表 12 及び表 11.1.1.1 から引用

解析対象集団の内訳を表 401に示した。

無作為割付けされた 123 例全例が治験薬の投与を受けており、安全性解析対象集団に採用された。また、チカグレロルを投与された 57 例全例が薬物動態解析対象集団に採用された。安全性解析対象集団に採用された患者の試験期間全体における服薬率はいずれの投与群でも 95%を超え、投与群間でほぼ同じであった。治験薬投与期間の平均値（範囲）は、チカグレロル投与群 41.0 日（2～53 日）、クロピドグレル投与群 42.5 日（1～55 日）及びプラセボ投与群 42.9 日（26～50 日）と投与群間でほぼ同じであった。

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団からの除外例は 7 例（チカグレロル投与群 3 例及びクロピドグレル投与群 4 例）であった。除外理由は、これら 7 例ではベースラインの血小板凝集率のデータがなく、IPA を算出できなかったためであった。薬力学解析対象集団からの除外例は 20 例（チカグレロル投与群 8 例、クロピドグレル投与群 10 例及びプラセボ投与群 2 例）であった。

ITT 解析対象集団からの除外例 7 例（ベースラインの血小板凝集率のデータなし）以外の除外理由は、薬力学評価前に 3 日間治験薬投与なしが 12 例（チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群、各 5 例、並びにプラセボ投与群 2 例）及び試験全体での治験薬服薬遵守 80%未満が 1 例（クロピドグレル投与群）であった。概して、ITT 解析対象集団及び薬力学解析対象集団から除外された患者の割合は投与群間でほぼ同じであった。

表 401　解析対象集団の内訳（試験 D5130C00048）

解析対象集団	例数（%）			
	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	プラセボ	合計
無作為割付け例	57	54	12	123
安全性解析対象集団	57 (100)	54 (100)	12 (100)	123 (100)
ITT 解析対象集団	54 (94.7)	50 (92.6)	12 (100)	116 (94.3)
薬物動態解析対象集団	57 (100)	- [a]	- [a]	57 (46.3)
薬力学解析対象集団	49 (86.0)	44 (81.5)	10 (83.3)	103 (83.7)
薬物動態／薬力学解析対象集団	49 (86.0)	- [a]	- [a]	49 (39.8)

a　チカグレロル投与を受けた（チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度データを有する）患者のみを薬物動態解析対象集団に採用した。

試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 14 から引用

2.7.6.2.51.2.2　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人口統計学的及び他の基準値の特性を表 402に示した。

123 例の内訳は、男性 93 例（75.6%）及び女性 30 例（24.4%）であり、平均年齢は 63.8 歳（範囲：41～83 歳）であった。人種別では白人の割合が 87.8%と高かった。平均体重は 88.27 kg（範囲：61.6～144.5 kg）、平均 BMI は 30.10 kg/m^2（範囲：21.7～41.9 kg/m^2）であった。人口統計学的特性及び他の基準値の特性は投与群間で概ね類似しており、検討の対象とした安定期の冠動脈疾患患者を代表するものであった。

表 402　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）

特性		チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 57 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 54 例	プラセボ 12 例	合計 123 例
年齢 (歳)	例数	57	54	12	123
	平均値 (標準偏差)	62.2 (9.10)	65.4 (7.98)	63.9 (8.32)	63.8 (8.62)
	中央値 (範囲)	64.0 (41, 79)	65.0 (42, 83)	64.5 (44, 79)	65.0 (41, 83)
性別	合計	57	54	12	123
例数 (%)	男性	43 (75.4)	40 (74.1)	10 (83.3)	93 (75.6)
	女性	14 (24.6)	14 (25.9)	2 (16.7)	30 (24.4)

表 402　人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）

特性		チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 57 例	クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 54 例	プラセボ 12 例	合計 123 例
人種	合計	57	54	12	123
例数 (%)	白人	51 (89.5)	48 (88.9)	9 (75.0)	108 (87.8)
	黒人／ｱﾌﾘｶ系ｱﾒﾘｶ人	4 (7.0)	5 (9.3)	3 (25.0)	12 (9.8)
	アジア人	1 (1.8)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
	ﾊﾜｲ先住民／環太平洋島民	1 (1.8)	0	0	1 (0.8)
体重 (kg)	例数	56	53	11	120
	平均値 (標準偏差)	88.83 (16.195)	87.53 (13.987)	88.92 (15.189)	88.27 (15.051)
	中央値 (範囲)	87.50 (62.0, 144.5)	84.50 (61.6, 125.5)	86.80 (63.6, 113.6)	85.50 (61.6, 144.5)
BMI (kg/m^2)	例数	54	53	11	118
	平均値 (標準偏差)	30.56 (4.724)	29.89 (4.301)	28.92 (3.669)	30.10 (4.442)
	中央値 (範囲)	29.68 (22.6, 41.7)	29.64 (21.7, 41.9)	27.47 (23.4, 37.1)	29.51 (21.7, 41.9)
ｸﾚｱﾁﾆﾝ (μmol/L)	例数	53	52	12	117
	平均値 (標準偏差)	91.38 (23.769)	90.42 (20.648)	88.38 (25.251)	90.64 (22.404)
	中央値 (範囲)	89.29 (54.8, 189.2)	89.64 (63.6, 154.7)	86.93 (47.7, 146.7)	89.29 (47.7, 189.2)
喫煙状況	例数	57	54	12	123
例数 (%)	現喫煙者である	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
	現喫煙者でない	57 (100.0)	53 (98.1)	12 (100.0)	122 (99.2)
合併症	高血圧	57	54	12	123
例数 (%)	あり	44 (77.2)	39 (72.2)	9 (75.0)	92 (74.8)
	なし	13 (22.8)	15 (27.8)	3 (25.0)	31 (25.2)
	糖尿病	57	54	12	123
	あり	12 (21.1)	10 (18.5)	5 (41.7)	27 (22.0)
	HbA1c 6.0%超	6 (10.5)	8 (14.8)	5 (41.7)	19 (15.4)
	HbA1c 6.0%以下	6 (10.5)	2 (3.7)	0	8 (6.5)
	なし	45 (78.9)	44 (81.5)	7 (58.3)	96 (78.0)
	脂質異常症	57	54	12	123
	あり	54 (94.7)	52 (96.3)	12 (100.0)	118 (95.9)
	なし	3 (5.3)	2 (3.7)	0	5 (4.1)
併用薬	例数	57	54	12	123
例数 (%)	スタチン系	49 (86.0)	50 (92.6)	11 (91.7)	110 (89.4)
	β遮断薬	39 (68.4)	42 (77.8)	9 (75.0)	90 (73.2)
	利尿薬	20 (35.1)	18 (33.3)	4 (33.3)	42 (34.1)
	ACE 阻害薬	10 (17.5)	8 (14.8)	2 (16.7)	20 (16.3)
	有機硝酸塩	6 (10.5)	12 (22.2)	0	18 (14.6)
	プロトンポンプ阻害薬	16 (28.1)	16 (29.6)	3 (25.0)	35 (28.5)
	Ca 拮抗薬	17 (29.8)	9 (16.7)	2 (16.7)	28 (22.8)

ACE：アンジオテンシン変換酵素
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 11.1.2.1 から引用

2.7.6.2.51.2.3 薬物動態の結果

安定期の冠動脈疾患患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、及び、維持用量 90 mg を 1 日 2 回 6 週間投与した最終投与後におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータを表 403に示した。

安定期の冠動脈疾患患者に初回負荷量投与後のチカグレロル及び AR-C124910XX の $AUC_{0\text{-}8}$ の幾何平均（変動係数）はそれぞれ 5538.8 ng·h/mL（36.78%）及び 1253.7 ng·h/mL（39.33%）、C_{max} の幾何平均はそれぞれ 1197.2 ng/mL 及び 243.4 ng/mL、t_{max} の中央値はいずれも 2 時間であり、維持用量最終投与後のチカグレロル及び AR-C124910XX の $t_{½}$の中央値はそれぞれ 9.8 時間及び 12.4 時間であった。これらの値は先行試験において健康被験者で報告された値と類似していた。

表 403 安定期の冠動脈疾患患者を対象にアスピリン併用下でチカグレロルの初回負荷量 180 mg 投与後、及び、維持用量 90 mg を 1 日 2 回 6 週間投与した最終投与後におけるチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ（試験 D5130C00048：薬物動態解析対象集団）

パラメータ	チカグレロル		AR-C124910XX	
	例数	幾何平均 (CV%)	例数	幾何平均 (CV%)
初回負荷量（180 mg）投与後				
C_{max} (ng/mL)	57	1197.2 (39.48)	57	243.4 (40.22)
C_{min} (ng/mL)	-	-	-	-
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	57	5538.8 (36.78)	57	1253.7 (39.33)
t_{max} (h) [a]	57	2.0 (0.92, 23.92)	57	2.0 (0.92, 24.17)
維持用量（90 mg）最終投与後				
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	53	733.0 (57.83)	53	210.3 (45.68)
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	52	304.6 (109.78)	52	120.7 (65.16)
$AUC_{ss,0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	53	4129.9 (59.43)	53	1324.8 (42.36)
$t_{ss,max}$ (h) [a]	53	2.0 (0.00, 4.17)	53	2.1 (0.00, 8.00)
$t_{½}$ (h) [a]	53	9.8 (5.61, 16.50)	53	12.4 (7.30, 22.80)

CV：変動係数
a 中央値 (範囲：最小値, 最大値)
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 16 から引用

2.7.6.2.51.2.4 薬力学の結果

2.7.6.2.51.2.4.1 抗血小板作用の発現

治験薬初回投与後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を図 89及び表 404に示した。

チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の発現は、初回投与後 0.5 時間の時点で明らかに認められ、クロピドグレルよりも速やかであった。20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値は、チカグレロル初回負荷量 180 mg 投与後 0.5、1 及び 2 時間ではそれぞれ 40.7%、79.2%及び 88.3%に達し、以降、投与後 24 時間まで維持された。一方、クロピドグレル初回負荷量 600 mg 投与後 0.5、1 及び 2 時間ではそれぞれ 8.3%、22.5%及び 38.0%であった。チカグレロル初回負荷量 180 mg 投与後 0.5 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値はクロピドグレル投与後 8 時間における最大値（50.0%）に近かった。投与後 2 時間の時点で 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値が 70%を超えた患者の割合は、チカグレロル投与群では 90%に達したが、クロピドグレル投与群では 16%であった。

初回投与後 0.5 時間から投与後 24 時間までのすべての評価時点で、チカグレロル投与群の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）はクロピドグレル投与群よりも有意に高かった（$p<0.0001$）。20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率を評価した場合では、初回投与後 0.5 時間から投与後 24 時間までのすべての評価時点で、チカグレロル投与群ではクロピドグレル投与群よりも血小板凝集率は有意に低かった。

以上の 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集の最終凝集率を測定した場合に IPA 及び血小板凝集率について得られた結果と同様の結果が、20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集の最大凝集率を測定した場合、並びに 5 μmol/L ADP 誘発血小板凝集及び 2 μg/mL コラーゲン誘発血小板凝集のそれぞれ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のいずれの場合でも得られた。

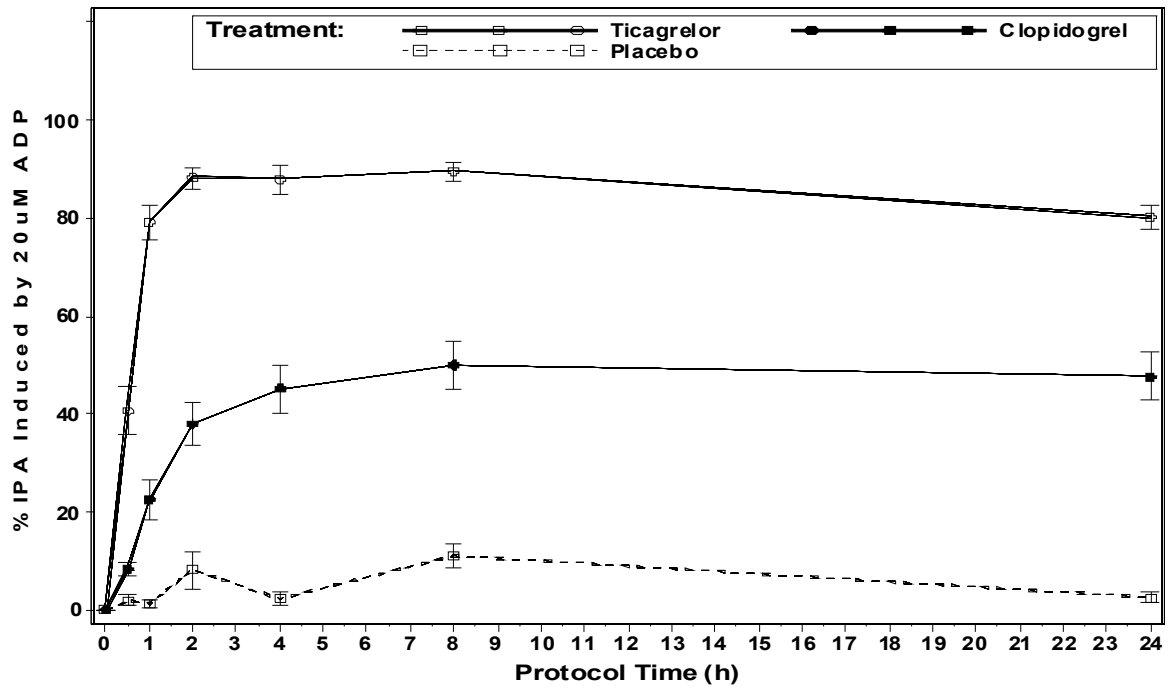


図 89　初回投与後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）の推移（平均値±標準誤差）（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団）

チカグレロル：初回負荷量 180 mg（朝）＋維持用量 90 mg 1 回（夕）投与
クロピドグレル：初回負荷量 600 mg 投与（朝）
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、図 7 から引用

表 404　初回投与後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団）

評価時点	チカグレロル 初回負荷量 180 mg（朝）＋維持用量 90 mg 1 回（夕） 54 例			クロピドグレル 初回負荷量 600 mg（朝） 50 例			
（規定された時点）	例数	中央値	四分位範囲	例数	中央値	四分位範囲	p 値
朝投与後 0.5 時間	49	45.39	3.0 – 66.4	47	4.71	0.0 – 14.8	< 0.0001
朝投与後 1 時間	47	86.71	72.6 – 99.4	47	15.83	0.0 – 32.5	< 0.0001
朝投与後 2 時間	48	93.15	80.4 – 100.0	49	31.05	10.3 – 56.9	< 0.0001
朝投与後 4 時間	49	98.39	84.2 – 100.0	48	40.87	16.6 – 69.3	< 0.0001
朝投与後 8 時間	53	96.99	81.1 – 100.0	47	46.90	20.4 – 80.8	< 0.0001
朝投与後 24 時間	52	87.29	62.9 – 98.4	46	49.64	17.7 – 76.9	< 0.0001

p 値：チカグレロルとクロピドグレル間の Wilcoxon 順位和検定による
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 S1 から引用

作用発現時における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の IPA_{max}、$TIPA_{max}$ 及び $AUEC_{0\text{-}8}$ の投与群間差を共分散分析（ANCOVA）により解析した結果を表 405に示した。

作用発現時における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の IPA_{max}、$TIPA_{max}$ 及び $AUEC_{0\text{-}8}$ には、チカグレロル投与群とクロピドグレル投与群との間で有意差が認められた（投与群間の平均の差の 95%信頼区間が 0 を含まなかった）。クロピドグレル投与群と比較して、チカグレロル投与群の IPA_{max}（最終凝集率を測定）は 34.8%大きく、$TIPA_{max}$（最終凝集率を測定）は 4.8 時間短縮し、$AUEC_{0\text{-}8}$（最終凝集率を測定）は 328.9%·h 大きかった。最大凝集率を測定した場合の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA、並びに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の 5 μmol/L ADP 誘発 IPA の IPA_{max}、$TIPA_{max}$ 及び $AUEC_{0\text{-}8}$ についても、同様の解析結果であった。

表 405　作用発現時における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の IPA_{max}、$TIPA_{max}$ 及び $AUEC_{0\text{-}8}$ の共分散分析（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団）

	チカグレロル 初回負荷量 180 mg（朝）＋維持用量 90 mg 1 回（夕）		クロピドグレル 初回負荷量 600 mg（朝）		平均の差（ﾁｶｸﾞﾚﾛﾙ － ｸﾛﾋﾟﾄﾞｸﾞﾚﾙ）		
	54 例		50 例			95%信頼区間	
パラメータ	例数	平均	例数	平均	点推定値	下限	上限
IPA_{max} (%)	54	95.20	50	60.39	34.81	25.74	43.88
$TIPA_{max}$ (h)	54	3.96	50	8.80	-4.84	-7.30	-2.39
$AUEC_{0\text{-}8}$ (%·h)	54	647.73	50	318.80	328.93	261.01	396.85

投与群、実施医療機関及び実施医療機関と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの血小板凝集率を共変量とする共分散分析を実施した。
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 26 から引用

フローサイトメトリーで測定した血小板活性化マーカー（VASP-P PRI、P-セレクチン発現、GP IIb/IIIa 受容体発現）を評価した結果は、IPA を評価した結果と一致した。

VASP-P PRI のベースラインからの平均変化量が最大となったのは、チカグレロル投与群では初回投与後 2 時間、クロピドグレル投与群では初回投与後 8 時間であった。VASP-P PRI の平均値は、ベースラインと比較して初回投与後 2 時間にクロピドグレル投与群では約 15%低下したのに対し、チカグレロル投与群では約 75%低下し、初回投与後 2 時間の値が初回投与後 8 及び 24 時間も維持された。VASP-P PRI 値は初回投与後 2、8 及び 24 時間のすべての評価時点でクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で有意に小さかった（ANCOVA による投与群間の平均の差の 95%信頼区間が 0 を含まなかった）。P-セレクチン発現のベースラインからの平均変化量が最大となったのは、チカグレロル投与群では初回投与後 2 時間、クロピドグレル投与群では初回投与後 8 時間であった。P-セレクチン発現の抑制は、初回投与後 2 及び 8 時間ではクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で有意に大きかった。活性化 GP IIb/IIIa 受容体発現（PAC-1 で認識）のベースラインからの平均変化量が最大となったのは、チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群の両投与群で初回投与後 8 時間であった。活性化 GP IIb/IIIa 受容体発現（PAC-1 で認識）の抑制は、初回投与後 2、8 及び 24 時間のすべての評価時点で、クロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で有意に大きかった。総 GP IIb/IIIa 受容体発現（CD41a で認識）の抑制は、初回投与後 24 時間ではクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で有意に大きかったが、初回投与後 2 及び 8 時間では有意差は認められなかった。

トロンボエラストグラフィーにより測定したトロンビン誘発血小板－フィブリン凝塊強度には投与群間で有意差は認められなかった。トロンボエラストグラフィーにより測定した凝塊形成時間は、初回投与後 2 及び 8 時間ではクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で有意に延長した。

VerifyNow™ $P2Y_{12}$ 検査により測定した血小板 $P2Y_{12}$ 受容体阻害は、初回投与後 2、8 及び 24 時間のすべての評価時点でクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で有意に大きかった。

以上、チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の発現がクロピドグレルよりも速やかで高く、安定していることが光透過血小板凝集能測定法によって示され、この結果は血小板活性化マーカーを評価した結果とも一致したことから、その頑健性が確認された。

2.7.6.2.51.2.4.2 抗血小板作用の消失

治験薬最終投与後 10 日間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）を図 90に示した。

最終投与後 4～72 時間における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の作用－時間曲線の傾き（%/h）は、クロピドグレル投与群の-0.482 に対してチカグレロル投与群では-1.037 と有意に大きく（$p<0.0001$）、チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の消失はクロピドグレルよりも速やかであることが確認された。チカグレロル最終投与後 72 時間（3 日目）の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均値はクロピドグレル最終投与後 120 時間（5 日目）の値と同程度で、いずれの値もプラセボ投与群と比較したときに有意差（$P<0.05$ で判定）は認められなかった。20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）がクロピドグレル最終投与後 5 日目の平均値（20.8%）以下であった患者の割合は、最終投与後 48 時間の時点でクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群が上回り始め、チカグレロル投与群で最終投与後 5 日目にこの値以下であった患者の割合は、クロピドグレル投与群で最終投与後 7 日目にこの値以下であった患者の割合と同程度であった。

20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均の投与群間差を ANVOCA により解析した結果、最終投与後 24 時間まではクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で高値であったが、最終投与後 24 時間では、平均の投与群間差（チカグレロルークロピドグレル；ベースラインで補正した値）は 8.97%で、その 95%信頼区間は-2.41～20.34 であり、20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均の投与群間差は有意ではなかった。更に、最終投与後 72 時間では、投与群間の平均の差は-11.36%で、その 95%信頼区間は 0 を含まず、20 μmol/L ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の平均はクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で有意に低かった。最終投与後 24 時間における投与群間の差が有意でなかったことから、チカグレロル 1 日 2 回投与中に 1 回投与漏れがあった場合の血小板凝集阻害作用は、クロピドグレル 1 日 1 回投与中の定常状態（$C_{ss,min}$）の血小板凝集阻害作用と同程度であることが示唆された。

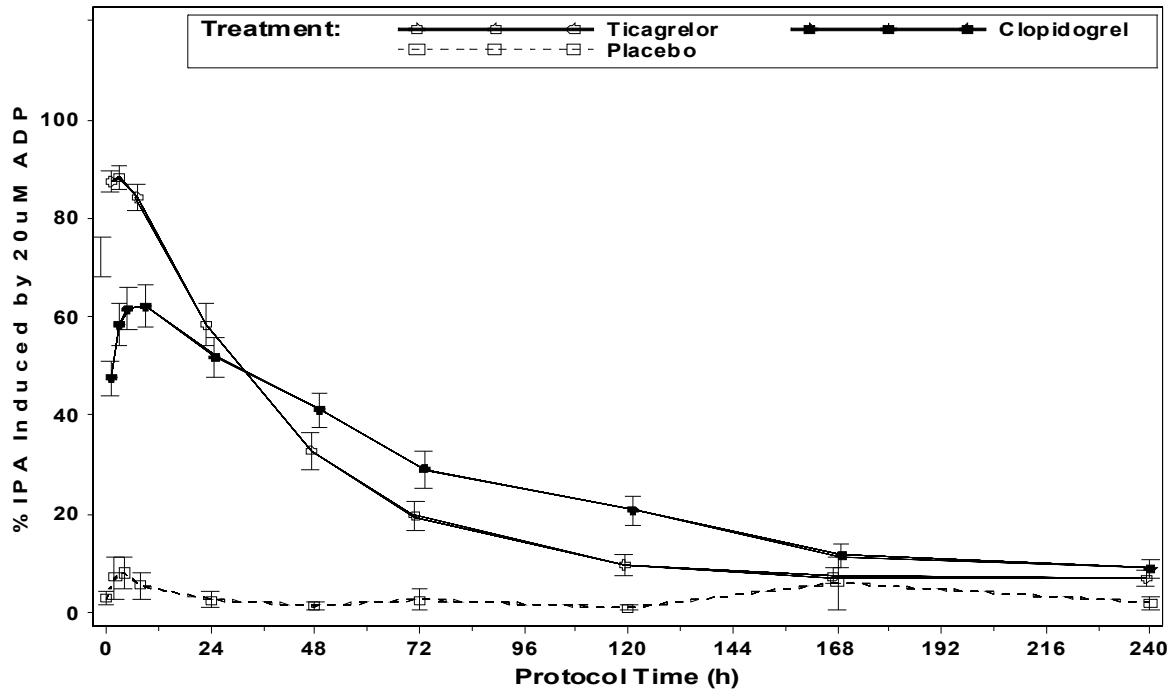


図 90　最終投与後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA（%）（最終凝集率を測定）の推移（平均値±標準誤差）（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団）

チカグレロル：初回負荷量 180 mg 投与後、維持用量 90 mg 1 日 2 回 6 週間投与
クロピドグレル：初回負荷量 600 mg 投与後、維持用量 75 mg 1 日 1 回 6 週間投与
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、図 18 から引用

治験薬最終投与後 10 日間の 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）を図 91に示した。

20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）を評価した場合では、最終投与後 24 時間まではクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で低値、最終投与後 24～48 時間では同程度、最終投与後 72 時間から 7 日目ではクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で高値であった。最終投与後 4～72 時間における 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（最終凝集率を測定）の作用－時間曲線の傾き（%/h）の平均の投与群間差（チカグレロルークロピドグレル）

の点推定値は 0.350 で、その 95%信頼区間は 0.251～0.449 と有意差が認められ（p<0.0001）、チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の消失はクロピドグレルよりも速やかであることが確認された。

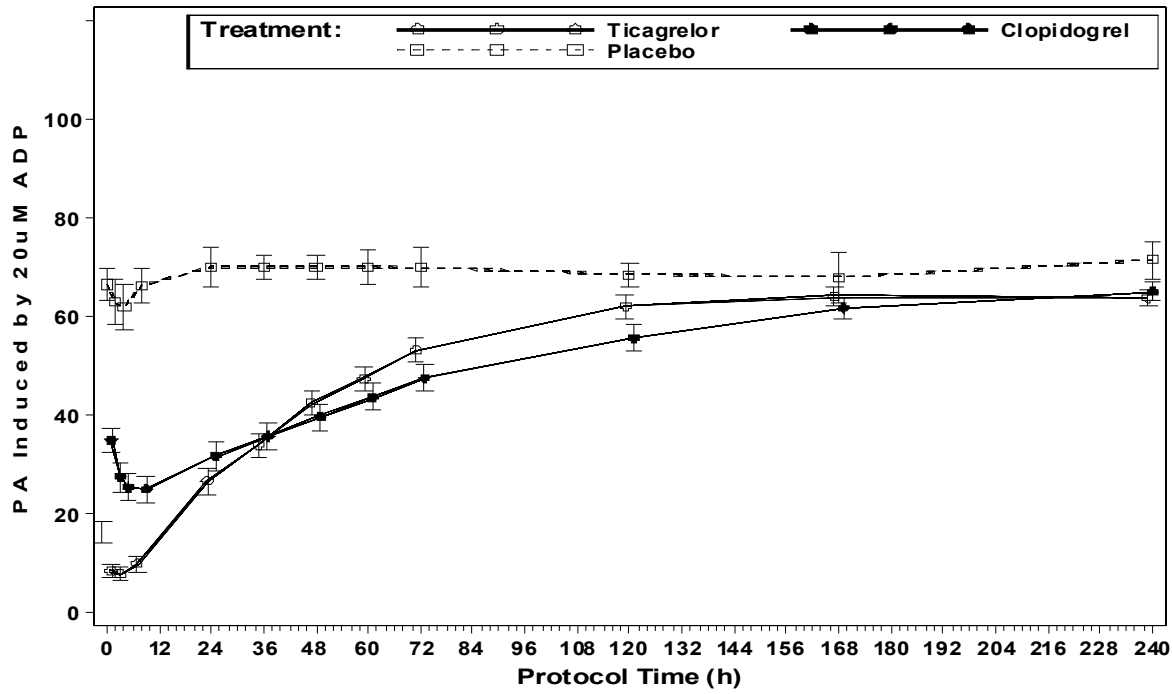


図 91　最終投与後の 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集率（%）（最終凝集率を測定）の推移（平均値±標準誤差）（試験 D5130C00048：ITT 解析対象集団）

チカグレロル：初回負荷量 180 mg 投与後、維持用量 90 mg 1 日 2 回 6 週間投与
クロピドグレル：初回負荷量 600 mg 投与後、維持用量 75 mg 1 日 1 回 6 週間投与
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、図 19 から引用

以上の 20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集の最終凝集率を測定した場合に IPA 及び血小板凝集率について得られた結果とほぼ同様の結果が、20 μmol/L ADP 誘発血小板凝集の最大凝集率を測定した場合、並びに 5 μmol/L ADP 誘発血小板凝集の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でも得られた。なお、2 μg/mL コラーゲン誘発血小板凝集の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の結果にはやや不一致があり、最終投与後 4～72 時間における作用－時間曲線の傾きには投与群間で有意差は認めれらなかった。

チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群の VASP-P PRI の推移は、血小板凝集率を評価した結果と一致した。VASP-P PRI の平均値は、最終投与後 8 時間ではクロピドグレル投与群よりもチカグレロル投与群で高かったが、最終投与後 48 時間ではチカグレロル投与群 69%に対してクロピドグレル投与群 71%とほぼ同程度となり、ベースライン値に復したのはチカグレロル投与群では最終投与後 48～120 時間であったのに対してクロピドグレル投与群では最終投与後 120～240 時間であった。以上より、チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の消失はクロピドグレルよりも速やかであることが示唆された。P-セレクチン発現、活性化 GP IIb/IIIa 受容体発現（PAC-1 で認識）及び総 GP IIb/IIIa 受容体発現（CD41a で認識）の各パラメータの推移は、

VASP-P PRI の推移と同様であったものの、ばらつきが大きかった。P-セレクチン発現及び活性化 GP IIb/IIIa 受容体発現（PAC-1 で認識）には、最終投与後 48 時間から最終投与後 10 日目まで、チカグレロル投与群とクロピドグレル投与群との間に有意差は認められなかった。総 GP IIb/IIIa 受容体発現（CD41a で認識）には、最終投与後のすべての評価時点でチカグレロル投与群とクロピドグレル投与群との間に有意差は認められなかった。

トロンボエラストグラフィーにより測定したトロンビン誘発血小板－フィブリン凝塊強度及び凝塊形成時間は、最終投与後のすべての評価時点でチカグレロル投与群とクロピドグレル投与群で同様であった。

VerifyNow™ $P2Y_{12}$ 検査により測定した血小板 $P2Y_{12}$ 受容体阻害には、最終投与後 48 時間から最終投与後 10 日目まで、チカグレロル投与群とクロピドグレル投与群との間に有意差は認められなかった。

以上、チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の消失がクロピドグレルよりも速やかであることが IPA 及び血小板凝集率それぞれの作用－時間曲線の傾きによって示され、この結果は血小板活性化マーカーを評価した結果とも一致したことから、その頑健性が確認された。

2.7.6.2.51.2.5 薬物動態／薬力学的作用の関係

チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）との関係は、シグモイド E_{max} モデルで表された。チカグレロルのみ、AR-C124910XX のみ又はチカグレロル及び AR-C124910XX の総和のいずれの血漿中濃度に対しても、ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の E_{max} は 90%超と推定された。この結果から、本試験の対象とした安定期の冠動脈疾患患者に、本試験で検討された用法・用量のチカグレロルを投与するとき、チカグレロル又はその代謝物によって血小板凝集を十分に阻害できることが示唆された。チカグレロル及び AR-C124910XX に対する ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の 50%有効濃度（EC_{50}）（それぞれ 58.57 ng/mL 及び 15.66 ng/mL）と比較して $C_{ss,min}$（それぞれ 304.6 ng/mL 及び 120.7 ng/mL；表 403参照）は十分に高かったことから、チカグレロル 90 mg を 1 日 2 回投与したときの投与間隔の最終時点であっても、高い血小板凝集阻害作用が発揮されることが示唆された。

2.7.6.2.51.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.51.2.6.1 有害事象

2.7.6.2.51.2.6.1.1 有害事象の要約

有害事象の概略を表 406に示した。

有害事象を発現した患者の割合は 3 つの投与群間で同様であった（チカグレロル投与群 68.4%〔39/57 例〕、クロピドグレル投与群 63.0%〔34/54 例〕及びプラセボ投与群 58.3%〔7/12 例〕）。しかし、有害事象の発現件数は、チカグレロル投与群（125 件）ではクロピドグレル投与群（60 件）及びプラセボ投与群（14 件）よりも多かった。また、治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、チカグレロル投与群（22/57 例 42 件）ではクロピドグレル投与群（8/54 例 10 件）及びプラセボ投与群（0/12 例 0 件）よりも多かった。

本試験中に死亡例の報告はなかった。また、重篤な有害事象は、無作為割付け前に 1 例報告されたが、無作為割付け後の報告はなかった。有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は全

体として少なく、チカグレロル投与群 4 例、クロピドグレル投与群 0 例及びプラセボ投与群 1 例であった。その他の重要な有害事象（呼吸困難、労作性呼吸困難、痛風）は、チカグレロル投与群 17 例 20 件（呼吸困難 17 件、労作性呼吸困難 2 件、痛風 1 件）、クロピドグレル投与群 4 例 4 件（呼吸困難 3 件、痛風 1 件）及びプラセボ投与群 1 例 1 件（労作性呼吸困難 1 件）報告された。

出血は、チカグレロル投与群 16 例 21 件、クロピドグレル投与群 7 例 11 件及びプラセボ投与群 1 例 1 件報告された。これらの出血の重症度は、挫傷 2 件及び鼻出血 1 件が中等度であったのを除き、軽度であった。本試験中に血管性イベントの報告はなかった。

表 406　有害事象の発現例数（%）及び件数（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 57 例			クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 54 例			プラセボ 12 例		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
全有害事象	39	(68.4)	125	34	(63.0)	60	7	(58.3)	14
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	22	(38.6)	42	8	(14.8)	10	0		0
死亡	0		0	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
その他の重要な有害事象（出血を除く）[b]	17	(29.8)	20	4	(7.4)	4	1	(8.3)	1
出血	16	(28.1)	21	7	(13.0)	11	1	(8.3)	1
血管性イベント	0		0	0		0	0		0
治験薬投与中止に至った有害事象	4	(7.0)	4	0		0	1	(8.3)	1

a　同一カテゴリの複数事象を発現した患者は、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患者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。
b　呼吸困難、労作性呼吸困難、痛風（事象名：MedDRA/J ver.11.1）
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 67 から引用

2.7.6.2.51.2.6.1.2　有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象の事象別発現例数（%）を表 407に示した。

多く発現した有害事象（発現率 10%超）は、チカグレロル投与群では呼吸困難（35.1%）、挫傷発生の増加傾向（15.8%）及び挫傷（10.5%）、クロピドグレル投与群では呼吸困難（11.1%）であった。プラセボ投与群の有害事象はいずれも 12 例中 1 例（8.3%）に発現した事象のみで、2 例以上に発現した事象はなかった。チカグレロル投与群で呼吸困難及び挫傷発生の増加傾向の発現率が他の投与群よりも高かったが、その他の有害事象の種類及び事象別発現率は投与群間で同様であった。大半の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象の中で報告の多かった事象は、チカグレロル投与群では呼吸困難（24.6%）、挫傷発生の増加傾向（10.5%）及び挫傷（7.0%）、クロピドグレル投与群では呼吸困難（5.6%）であった。プラセボ投与群の有害事象はすべて、治験薬との関連性なしと判断された。

表 407　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	例数 (%) チカグレロル 90 mg 1 日 2 回 57 例		 クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回 54 例		 プラセボ 12 例	
全有害事象	39	(68.4)	34	(63.0)	7	(58.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	(42.1)	6	(11.1)	1	(8.3)
呼吸困難	20	(35.1)	6	(11.1)	0	
労作性呼吸困難	3	(5.3)	0		1	(8.3)
鼻出血	3	(5.3)	0		0	
全身障害および投与局所様態	13	(22.8)	11	(20.4)	3	(25.0)
疲労	4	(7.0)	2	(3.7)	1	(8.3)
末梢性浮腫	4	(7.0)	2	(3.7)	0	
血管穿刺部位血腫	3	(5.3)	5	(9.3)	1	(8.3)
皮膚および皮下組織障害	13	(22.8)	4	(7.4)	1	(8.3)
挫傷発生の増加傾向	9	(15.8)	2	(3.7)	0	
接触性皮膚炎	2	(3.5)	0		0	
発疹	2	(3.5)	1	(1.9)	0	
胃腸障害	7	(12.3)	5	(9.3)	2	(16.7)
消化不良	2	(3.5)	0		1	(8.3)
悪心	2	(3.5)	2	(3.7)	0	
傷害、中毒および処置合併症	7	(12.3)	3	(5.6)	0	
挫傷	6	(10.5)	3	(5.6)	0	
筋骨格系および結合組織障害	7	(12.3)	5	(9.3)	2	(16.7)
関節痛	4	(7.0)	1	(1.9)	0	
血管障害	7	(12.3)	2	(3.7)	0	
高血圧	3	(5.3)	1	(1.9)	0	
起立性低血圧	2	(3.5)	0		0	
神経系障害	6	(10.5)	3	(5.6)	1	(8.3)
錯感覚	2	(3.5)	0		0	
浮動性めまい	1	(1.8)	2	(3.7)	1	(8.3)
心臓障害	5	(8.8)	1	(1.9)	0	
狭心症	3	(5.3)	1	(1.9)	0	
動悸	3	(5.3)	0		0	
感染症および寄生虫症	5	(8.8)	7	(13.0)	1	(8.3)
鼻咽頭炎	4	(7.0)	4	(7.4)	0	

事象名：MedDRA/J ver.11.1
a　複数のカテゴリの事象を発現した患者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 68 から引用

2.7.6.2.51.2.6.1.3 血管性イベント

本試験中に血管性イベントの報告はなかった。

2.7.6.2.51.2.6.1.4 PLATO 試験の定義による出血

治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）の概略を表 408に、基本語別発現例数（%）を表 409に示した。

出血の発現率は、チカグレロル投与群（28.1%）ではクロピドグレル投与群（13.0%）及びプラセボ投与群（8.3%）よりも高かった。チカグレロル投与群で Minor bleeding が 1 件報告されたのを除いてすべて Minimal bleeding であり、Major bleeding の報告はなかった。

多く発現した出血は、チカグレロル投与群では挫傷発生の増加傾向（14.0%）及び挫傷（8.8%）、クロピドグレル投与群では血管穿刺部位血腫（5.6%）であった。プラセボ投与群で出血を報告した患者は 1 例（腹壁血腫）のみであった。

出血の重症度は、挫傷 2 件（チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群、各 1 例）及び鼻出血 1 件（チカグレロル投与群）が中等度であったのを除き、軽度であった。

表 408 治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）のカテゴリ別発現例数（%）（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）

出血のカテゴリ [a]（PLATO 試験の定義による）	例数 (%)		
	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	プラセボ
	57 例	54 例	12 例
すべての出血	16 (28.1)	7 (13.0)	1 (8.3)
Major bleeding	0	0	0
Major bleeding - 致死的／生命を脅かすもの	0	0	0
Major bleeding - その他	0	0	0
Minor bleeding	1 (1.8)	0	0
Minimal bleeding	15 (26.3)	7 (13.0)	1 (8.3)

a 複数事象を発現した患者は、各出血カテゴリで各 1 例として集計した。
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 70 から引用

表 409　治験担当医師の判定による出血（PLATO 試験の定義による）の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）

出血	例数 (%)		
基本語 [a]	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	プラセボ
	57 例	54 例	12 例
すべての出血	16 (28.1)	7 (13.0)	1 (8.3)
挫傷発生の増加傾向	8 (14.0)	2 (3.7)	0
挫傷	5 (8.8)	2 (3.7)	0
鼻出血	3 (5.3)	0	0
血管穿刺部位血腫	2 (3.5)	3 (5.6)	0
出血性素因	1 (1.8)	0	0
痔出血	1 (1.8)	0	0
腹壁血腫	0	0	1 (8.3)
注入部位血腫	0	1 (1.9)	0

事象名：MedDRA/J ver.11.1
a　複数事象を発現した患者は、各出血カテゴリで各 1 例として集計した。
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 71 から引用

2.7.6.2.51.2.6.2　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。

2.7.6.2.51.2.6.3　重篤な有害事象

本試験の無作為割付け後に重篤な有害事象の報告はなかった。なお、無作為割付け前に重篤な有害事象を発現した患者が 1 例（動脈閉塞性疾患）あり、無作為割付けされずに試験を中止した。

2.7.6.2.51.2.6.4　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中止に至った患者は合計 5 例であった。その内訳は、チカグレロル投与群 4 例（7.0%；呼吸困難 2 例、労作性呼吸困難 1 例及び睡眠障害 1 例）及びプラセボ投与群 1 例（8.3%；アレルギー性皮膚炎 1 例）であった。クロピドグレル投与群では有害事象により治験薬の投与中止に至った患者はなかった。

発現した全有害事象に対して治験薬投与中止に至った有害事象の割合は 2.5%（5/199 件）であった。

2.7.6.2.51.2.6.5　その他の重要な有害事象

本試験では出血、呼吸困難及び痛風をその他の重要な有害事象として取り扱った。このうち、出血については2.7.6.2.51.2.6.1.4項に示した。出血以外のその他の重要な有害事象の基本語別発現例数（%）を表 410に示した。

痛風は、チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群の各 1 例に発現し、いずれの重症度も中等度であった。

呼吸困難（労作性呼吸困難を含む）は、チカグレロル投与群 17 例、クロピドグレル投与群 3 例及びプラセボ投与群 1 例に発現した。これらの大半が軽度で、持続期間は短かった。チカグレロル投与群のほとんどの患者では治験薬投与開始後 10 日以内に発現しており、約 1/3 の患者では初回投与後 24 時間以内に最初の発現がみられた。一方、クロピドグレル投与群及びプラセボ投与群の患者では治験薬投与開始後 1 カ月を過ぎて発現がみられた。呼吸困難によって治験薬投与を中止に至った患者がチカグレロル投与群では 3 例であったのに対し、クロピドグレル投与群ではいなかった。

チカグレロル投与群では尿酸値の平均値はベースラインから約 10%上昇したものの、このベースラインからの尿酸値の変化率には、呼吸困難を発現した患者と発現しなかった患者との間で違いはみられなかった（2.7.6.2.51.2.6.6.2項参照）。また、呼吸困難を発現した患者の呼吸機能検査の結果には投与群間で違いはみられなかった（2.7.6.2.51.2.6.8項参照）。

表 410　その他の重要な有害事象（出血を除く）の基本語別発現例数（%）（試験 D5130C00048：安全性解析対象集団）

基本語 [a]	例数 (%)		
	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	プラセボ
	57 例	54 例	12 例
その他の重要な有害事象（出血を除く）	17 (29.8)	4 (7.4)	1 (8.3)
呼吸困難	16 (28.1)	3 (5.6)	0
労作性呼吸困難	2 (3.5)	0	1 (8.3)
痛風	1 (1.8)	1 (1.9)	0

事象名：MedDRA/J ver.11.1
a　複数のカテゴリの事象を発現した患者は、各カテゴリで各 1 例として集計した。
試験 D5130C00048 の治験総括報告書、表 11.3.6.1 から引用

2.7.6.2.51.2.6.6　臨床検査値

2.7.6.2.51.2.6.6.1　血液学的検査

投与期間中の血液学的検査項目の平均値の変化は小さく、その推移には臨床的に重要な傾向はみられなかった。

一部の患者で血液学的検査項目の異常値はみられたものの、臨床的に重要な変動及び有害事象に関連する変動と判断された異常値はなかった。

2.7.6.2.51.2.6.6.2　血液生化学検査

投与期間中の血液生化学検査項目の平均値の変化は小さく、その推移には臨床的に重要な傾向はみられなかった。

チカグレロル投与群の尿酸値の平均値は、クロピドグレル投与群及びプラセボ投与群よりも高値であった。しかし、いずれの投与群でも、尿酸値のベースラインからの平均変化率には、呼吸

困難を発現した患者（以下、呼吸困難発現例）と発現しなかった患者（以下、呼吸困難非発現例）との間で違いはみられなかった。来院 4（6 週間の投与期間終了時）及び来院 10（10 日間の追跡調査期間終了時）におけるベースラインからの平均変化率は、チカグレロル投与群（呼吸困難非発現例でそれぞれ 8.6%及び 6.0%、呼吸困難発現例で 8.9%及び 8.3%）では、クロピドグレル投与群（呼吸困難非発現例でそれぞれ 2.1%及び 3.0%、呼吸困難発現例では-3.2%及び-0.2%）よりもやや大きかった（プラセボ投与群の呼吸困難非発現例ではそれぞれ 1.2%及び-4.6%、呼吸困難発現例〔1 例〕では 1.2%及び 1.0%）。チカグレロル投与群でみられた尿酸値の上昇（10%未満）は先行試験の結果と一致していた。

有害事象として痛風を報告した患者は 2 例（チカグレロル投与群及びクロピドグレル投与群、各 1 例）であった。

一部の患者で血液生化学検査項目の異常値はみられたものの、臨床的に重要な変動及び有害事象に関連する変動と判断された異常値はなかった。

2.7.6.2.51.2.6.6.3 尿検査

一部の患者でウロビリノゲンの異常値はみられたものの、治験薬投与に関連する傾向はみられず、臨床的に重要な変動及び有害事象に関連する変動と判断された異常値はなかった。

2.7.6.2.51.2.6.7 バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見及びその他の安全性の項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について臨床的に重要な所見はみられなかった。バイタルサインに関連した有害事象は、チカグレロル投与群の患者の約 10%（高血圧、起立性低血圧及び低血圧）及びクロピドグレル投与群の患者の約 2%（高血圧）に発現した（表 407参照）。また、チカグレロル投与群の 3 例に動悸が、プラセボ投与群の 1 例に心電図 R 波上昇不良が発現した。

診察及びその他の安全性に関する観察項目では、臨床的に重要な身体所見はみられなかった。

2.7.6.2.51.2.6.8 呼吸機能検査

呼吸機能パラメータを用いてチカグレロルの 6 週間投与による呼吸機能に対する影響をクロピドグレル及びプラセボと比較検討した。

検討したいずれの呼吸機能パラメータ（分時換気量、呼吸数、1 回換気量、スパイロメトリー、肺気量、肺拡散能力、左室駆出率、NT-proBNP 値、血中酸素飽和度）についても、ベースライン時から 6 週間投与終了時の変化量には、チカグレロル投与群とプラセボ投与群との間に有意差は認められなかった。同様にチカグレロル投与群とクロピドグレル投与群との間にも有意差はみとめられなかった。

各呼吸機能パラメータのベースライン時及び 6 週間投与終了時の各測定値並びにースライン時から 6 週間投与終了時の変化量について、各投与群の呼吸困難発現例と呼吸困難非発現例に分けて箱ひげ図を作成し、投与群間で比較した結果、呼吸困難発現例の呼吸機能パラメータには投与群間で違いはみられなかった。

2.7.6.2.51.3 結論

安定期の冠動脈疾患患者を対象に、アスピリンを基礎療法として、二重盲検下でチカグレロル（初回負荷量 180 mg 投与後に維持用量 90 mg 1 日 2 回）、クロピドグレル（初回負荷量 600 mg 投与後に維持用量 75 mg 1 日 1 回）又はプラセボを 6 週間投与し、チカグレロルの抗血小板作用

の発現及び消失をクロピドグレル及びプラセボと比較検討した。また、詳細な呼吸機能も評価した。

チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の発現及び消失はクロピドグレルよりも速いことが確認された。チカグレロルによる血小板凝集阻害作用の発現は、初回負荷量投与後 0.5 時間の時点で認められ、投与後 2 時間で最大に達することが確認された。

チカグレロルを 1 回投与しなかった患者（投与後 24 時間）の血小板凝集阻害作用は、クロピドグレル投与後 24 時間の患者の値と同程度であることが示唆された。

薬物動態／薬力学的作用の関係を検討した結果、チカグレロル及び AR-C124910XX の血漿中濃度と ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）との関係はシグモイド E_{max} モデルで表され、チカグレロルのみ又はチカグレロル及び AR-C124910XX の総和のいずれの血漿中濃度に対する ADP 誘発 IPA（最終凝集率を測定）の作用曲線も、これまでに報告されたものと一致した。この結果から、本試験で検討されたチカグレロルの用法・用量は、最大効果に近い血小板凝集阻害作用を発揮できる有効な用法・用量であることが示された。

チカグレロルの作用発現及び消失を血小板凝集測定によって評価した結果は、血小板活性化を示すマーカー検査によって評価した結果とよく一致した。

本試験の対象とした安定期の冠動脈疾患患者において、チカグレロルの忍容性は概して良好であった。チカグレロル投与に関連性のある呼吸困難によって、呼吸機能の変化が生じることはなく、また、投与中止例の割合が増加することはなかった。