

再審査報告書

令和 7 年 10 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ブリリンタ錠 60 mg ② ブリリンタ錠 90 mg
有 効 成 分 名	チカグレロル
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合 65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害 ② 経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）（ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60 mg を 1 日 2 回経口投与する。 ② 通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180 mg、2 回目以降の維持用量を 90 mg として、1 日 2 回経口投与する。
承 認 年 月 日	①② 平成 28 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	①② 8 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ブリリンタ錠 60 mg 及び同錠 90 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 出血 呼吸困難 アナフィラキシー、血管浮腫 徐脈性不整脈 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害 痛風関連事象 高齢者における安全性 薬物相互作用 : <ol style="list-style-type: none"> チトクロム (以下、「CYP」) 3A 阻害剤 CYP3A 誘導剤 P-糖タンパク質を阻害する薬剤 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者における安全性 抗凝固剤、血小板凝集作用抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性 冠動脈バイパス術 (以下、「CABG」) やその他の侵襲的手技 (手術等) を行った患者における安全性 腎機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 心血管イベントに対する効果 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向資材の作成と提供 患者向資材の作成と提供 投与対象患者の慎重な選定の促進

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	<p>製造販売後の使用実態下において、本剤を使用した場合の以下の事項について確認することを目的とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用の発生状況 特に、出血、呼吸困難及び徐脈性不整脈について重点的に調査し、発現時期、転帰及び発生時の処置、リスク要因の検討等を行う。 使用上の注意から予測できない副作用の発現状況 有効性：心血管イベント (心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的虚血性脳卒中) の発現状況等 安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク> 出血、呼吸困難、アナフィラキシー、血管浮腫、徐脈性不整脈</p> <p><重要な潜在的リスク> 腎機能障害、痛風関連事象、高齢者における安全性、薬物相互作用</p> <p><重要な不足情報> 肝機能障害患者における安全性、抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性、CABG やその他の侵襲的手技 (手術等) を行った患者における安全性、腎機能障害患者における安全性</p>
有効性に関する検討事項	心血管イベントに対する効果

調査方法	連続登録方式
対象患者	平成 29 年 8 月 8 日以降に、承認効能に本剤を初めて使用された患者
実施期間	平成 29 年 8 月～令和 6 年 7 月
目標症例数	1,700 例（安全性評価症例として） ・急性冠症候群（以下、「ACS」）：安全性解析対象として、1,100 例 ・陳旧性心筋梗塞（以下、「OMI」）：安全性解析対象として、1,100 例 (ACS からの継続例約 500 例を含む)
観察期間	本剤の投与開始から投与中止まで。 本剤の投与が継続された場合は最大 4 年間とする。
実施施設数	101 施設
収集症例数	660 例 ^{※1}
安全性解析対象症例数	629 例 ^{※2} (ACS 患者：204 例、OMI 患者：425 例)
有効性解析対象症例数	607 例 ^{※3} (ACS 患者：200 例、OMI 患者：407 例)
備考	※1：本剤承認時の推定処方患者に対して実際の処方患者が少ないことが発覚し、調査の登録期間の延長（令和 2 年 4 月から令和 6 年 1 月に延長）、登録の促進等の対応を行ったが、目標症例数を満たさなかった。 ※2：収集症例から、連続性の担保がない 28 例、以前に本剤の服用歴がある 2 例、安全性未評価 1 例が除外された。 ※3：安全性解析対象症例から、承認用法用量からの逸脱 15 例、調査対象外症例 7 例が除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向資材の作成と提供の概要

医療従事者向資材（適正使用のお願い）の作成と提供	
目的	安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対し周知する。
安全性検討事項	出血、呼吸困難、アナフィラキシー、血管浮腫、徐脈性不整脈、腎機能障害、痛風関連事象、薬物相互作用、抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性、CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者における安全性、腎機能障害患者における安全性
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者（MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 29 年 2 月～継続中

表 5 患者向資材の作成と提供の概要

患者向資材（「プリリンタ錠」を服用される患者さまへ）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状、本剤投与による出血、呼吸困難及び徐脈性不整脈の発現の可能性、及び、事象発現時の注意喚起について、患者に十分に認識させる。 また、呼吸困難については、呼吸困難の原因となる併存疾患の有無を確認し、もし併存疾患がある場合は適切な治療を行う必要があることを患者にも説明を行う。
安全性検討事項	出血、呼吸困難、徐脈性不整脈
具体的な方法	本剤処方時に、医療従事者から患者へ、内容の説明をした上で提供するよう依頼する。
実施期間	平成 29 年 2 月～継続中

表 6 投与対象患者の慎重な選定の促進の概要

投与対象患者の慎重な選定の促進	
目的	本剤の承認効能・効果に対する対象患者が慎重に選定されるようにする。
安全性検討事項	出血
具体的な方法	1. 共通事項 医療従事者向資材において、各効能・効果毎に、医師が本剤の投与対象となる患者選定に参考となる情報を記載し、情報提供する。 2. 経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）が適用される ACS 上記 1 以外に、下記の活動を行う。 (1) PCI が適用される ACS の患者選定のためのチェックリストの作成・配布 本剤の適応に該当する患者かを確認できるチェックリストを作成し、本剤を納入した施設に配布する。 (2) PCI が適用される ACS の適切な患者選定の実施状況の確認・評価

	<p>(2) -1. 使用成績調査症例 本剤の投与開始理由が ACS であった患者では、医師が調査票に「ACS 治療に本剤を選択された理由」を記入する。</p> <p>(2) -2. 副作用自発症例 副作用が自発報告により報告された場合、医薬情報担当者（以下、「MR」）等が処方医師に本剤の使用理由を確認する。</p> <p>(2) -3. その他の症例 ACS の適応（90 mg 錠）で本剤が処方された患者を対象に、MR 等が本剤の使用理由を処方医師に可能な限り確認する。 当該結果を安全性定期報告書にて規制当局に報告し、規制当局と適切な患者選定の実施状況の確認・評価について継続の要否を検討する。</p> <p>3. OMI 上記 1 以外に、使用成績調査にて下記の活動を行う。 OMI の適切な患者選定の実施状況の確認・評価 本剤の投与開始理由が OMI である患者について、医師に承認効能を満たす※ことの確認を求める。 なお、2、3.の各活動の結果を、安全性定期報告書にて規制当局に報告する。</p>
実施期間	平成 29 年 2 月～継続中
備考	※：「65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害」のリスク因子を 1 つ以上有することを確認していること、また、アテローム血栓症の発現リスクが特に高いと判断した理由の調査票への記載を求める。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 629 例における副作用発現割合は表 7 のとおりであり、承認時までの臨床試験（ACS 患者対象第Ⅲ相試験：D5130C00027 試験の日本人集団 [平均投与期間 201 ± 137 日、中央値 237 日]、心筋梗塞の既往歴があるアテローム血栓症リスクが高い患者対象の第Ⅲ相試験：PEGASUS 試験の日本人集団 [平均投与期間 29.7 ± 6.8 カ月、中央値 31.3 カ月]）における副作用発現割合 39.8%（139/349 例）及び 48.8%（146/299 例）を上回ることはなかった。ACS 症例で発現した主な副作用は、貧血、虚血性脳卒中、心筋虚血、呼吸困難及び皮下出血各 3 例であった。OMI 症例で発現した主な副作用は、皮下出血 13 例、紫斑 10 例、鉄欠乏性貧血及び鼻出血各 8 例であった。

本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する使用成績調査での副作用及び有害事象の発現状況は表 7 のとおりであり、各リスクについて以下のように考え、追加の安全対策措置が必要となる新たな問題は認められていないと判断した。

- ・出血、呼吸困難、徐脈性不整脈：承認時までの臨床試験の発現割合を上回らなかった。また、呼吸困難の転帰は死亡 1 例（重篤）、未回復 1 例（非重篤：本剤との因果関係なし）を除き回復又は軽快、徐脈性不整脈の転帰は発現した全例が回復又は軽快であり、また、適切な治療がなされずに転帰の悪化につながった症例は認められなかった。なお、承認時に製造販売後に検討することとされた、呼吸困難及び徐脈性不整脈の発現時期について、発現数が少なく、詳細な検討は困難であるが、呼吸困難は 3 カ月未満 11 例、3 カ月以上 1 年未満 2 例と投与初期に認められ、徐脈性不整脈は 3 カ月以上 1 年未満が 4 例、3 年以上が 1 例であった。
- ・アナフィラキシー、血管浮腫：承認時までの臨床試験では該当する副作用は認められていないが、使用成績調査では OMI 症例に発疹、そう痒性皮疹、湿疹各 1 例が認められ、いずれも非重

篤であり、転帰は軽快であった。アナフィラキシー、血管浮腫については添付文書の「重大な副作用」の項等で注意喚起済みである。

- ・腎機能障害、痛風関連事象：承認時までの臨床試験の発現割合を上回ることはなかった。
- ・高齢者における安全性：年齢層別の副作用発現割合は、ACS症例では非高齢者（65歳未満）20.0%（18/90例）、65歳以上75歳未満19.4%（12/62例）、75歳以上17.3%（9/52例）であり、OMI症例では非高齢者（65歳未満）22.9%（32/140例）、65歳以上75歳未満23.5%（36/153例）、75歳以上21.7%（36/166例）であった。高齢者で副作用発現が増える傾向は認められなかった。
- ・薬物相互作用（CYP3A4阻害剤）、薬物相互作用（P-糖タンパク質を阻害する薬剤）：承認時までの臨床試験では各薬剤との併用症例が少ないため、比較は困難であるが、使用成績調査の各薬剤併用症例において、承認時までの臨床試験の出血性有害事象の発現割合を上回ることはなかった。
- ・薬物相互作用（CYP3A4誘導剤）：該当症例における心血管イベント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的虚血性脳卒中）の有害事象発現割合は、承認時までの試験又は国際共同試験（日本人を含まないACS症例対象のPLATO試験）での該当症例におけるイベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）発現割合と同程度であった。

表7 使用成績調査における副作用及び有害事象の発現状況（病因別）

	ACS患者		OMI患者	
	204例	459例 ^{※1}	104(22.7)	630.4±534.4(418)
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	副作用又は有害事象発現症例数（発現割合%）			
重要な特定されたリスク				
出血	10(4.9)	14(6.9)	27(5.9)	47(10.2)
呼吸困難	0	3(1.5)	2(0.4)	8(1.7)
アナフィラキシー、血管浮腫	0	0	0	3(0.7)
徐脈性不整脈	0	1(0.5)	3(0.7)	2(0.4) ^{※2}
重要な潜在的リスク				
腎機能障害	1(0.5)	0	1(0.2)	1(0.2)
痛風関連事象	0	2(1.0)	0	1(0.2)
高齢者における安全性（該当症例ACS:114例、OMI:319例）	9(7.9)	13(11.4)	34(10.7)	49(15.4)
薬物相互作用（CYP3A4阻害剤）（該当症例ACS:191例、OMI:435例）	16(8.4)	25(13.1)	46(10.6)	67(15.4)
薬物相互作用（CYP3A4誘導剤）（該当症例ACS:55例、OMI:191例）	8(14.5)	14(25.5)	28(14.7)	44(23.0)
薬物相互作用（P-糖タンパク質を阻害する薬剤）（該当症例ACS:190例、OMI:440例）	16(8.4)	25(13.2)	46(10.5)	69(15.7)

出血、呼吸困難、徐脈性不整脈は、本剤との因果関係によらず全ての有害事象を評価の対象とした。MedDRA/J version 27.0各検討事項の定義は別添参照

※1:組入時はACSを適応とし、調査中にOMI適応に切り替えて投与が継続された患者34例が含まれる。当該34例はOMI適応切替後にOMI症例としての評価対象とされた。

※2:1例に重篤と非重篤の事象が発現し、両方で1例と計上された。

重要な不足情報¹⁾及び本剤承認時に製造販売後調査において検討が必要とされた、3剤併用が行

¹⁾「CABGやその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者における安全性」は出血性有害事象を表9にて検討

われた症例、ACS に対し本剤投与開始後、発症から 1 年以上経過後に OMI の用法・用量に変更した症例及び OMI 適応で投与開始後に ACS の維持用法・用量に変更した症例での安全性は、表 8 のとおりであった。

表 8 使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		ACS 患者		OMI 患者	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)	症例数	副作用発現例数 (発現割合%)
肝機能障害	あり	37	6 (16.2)	88	25 (28.4)
	なし	167	33 (19.8)	368	78 (21.2)
腎機能障害	あり	53	13 (24.5)	163	44 (27.0)
	なし	151	26 (17.2)	296	60 (20.3)
併用薬 ^{※1}	抗凝固薬	あり	27	10 (37.0)	34
		なし	177	29 (16.4)	425
血小板凝集抑制作用を有する薬剤	あり	193	37 (19.2)	436	101 (23.2)
	なし	11	2 (18.2)	23	3 (13.0)
非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）	あり	9	3 (33.3)	41	16 (39.0)
	なし	195	36 (18.5)	418	88 (21.1)
3 剤併用療法（本剤以外の抗血小板薬との併用） ^{※2}		1	0	3	1 (33.3)
ACS に対し本剤投与開始後、OMI の用法・用量に変更した症例		34	5 (14.7)		
OMI 適応で投与開始後に ACS の維持用法・用量に変更した症例				4	0

※1：抗凝固薬、血小板凝集作用抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用

※2：投与期間が 3 日以上重複する症例

また、本剤承認時に使用成績調査において検討することが必要とされた、出血リスク（腎機能障害患者、併用薬、高齢者、CABG 及びその他の侵襲的手技〔手術等〕を行った症例）を有する症例の出血性有害事象については、表 9 のとおりであった。

表 9 使用成績調査における背景情報別の出血性有害事象発現状況

安全性解析対象症例数		ACS 患者		OMI 患者	
出血性有害事象発現例数（発現割合%）		204 例		459 例	
Major Bleeding ^{※1}		24 (11.8)		69 (15.0)	
Minor Bleeding ^{※1}		8 (3.9)		15 (3.3)	
医学的な処置を要する Bleeding ^{※1}		8 (3.9)		27 (5.9)	
Minimal Bleeding ^{※1}		8 (3.9)		35 (7.6)	
検討事項		症例数	出血性有害事象発現例数（発現割合%）	症例数	出血性有害事象発現例数（発現割合%）
腎機能障害別 (クレアチニンクリアランス [mL/min] 別) ^{※2}	90 以上	56	6 (10.7)	98	17 (17.3)
	60 以上 90 未満	75	8 (10.7)	173	24 (13.9)
	30 以上 60 未満	45	5 (11.1)	129	22 (17.1)
	30 未満	16	3 (18.8)	29	4 (13.8)
併用薬 ^{※3}	抗凝固薬	あり	27	7 (25.9)	34
		なし	177	17 (9.6)	425
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤	あり	193	22 (11.4)	436
		なし	11	2 (18.2)	23
高齢者（年齢別）	NSAIDs	あり	9	3 (33.3)	41
		なし	195	21 (10.8)	418
	65 歳未満	90	10 (11.1)	140	19 (13.6)
	65 歳以上 75 歳未満	62	9 (14.5)	153	28 (18.3)
75 歳以上		52	5 (9.6)	166	22 (13.3)

検討事項		ACS 患者		OMI 患者	
		症例数	出血性有害事象発現例数 (発現割合%)	症例数	出血性有害事象発現例数 (発現割合%)
CABG の実施	あり	2	0	9	1 (11.1)
	なし	202	24 (11.9)	450	68 (15.1)
CABG 以外の侵襲的手技 (手術等) の実施 ^{※4}	あり (大手術)	4	1 (25.0)	36	8 (22.2)
	あり (小手術)	9	3 (33.3)	37	13 (35.1)
	なし	192	20 (10.4)	391	51 (13.0)
本剤から他の抗血小板薬の 2 剤併用に切り替えられた症例 ^{※5}		23	0	37	0

※1：出血程度の分類は2)参照、医学的な処置を要する Bleeding は Major Bleeding 及び Minor Bleeding と重複あり

※2：算出不可の症例 (ACS 患者 12 例、OMI 患者 30 例) は除外

※3：抗凝固剤、血小板凝集作用抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用

※4：大手術 (臨床的大出血のリスクがあると考えられる手術) と小手術症例の重複あり

※5：本剤投与中止後 5 日以内に他の抗血小板薬の 2 剤併用に切り替えられた症例、切り替え 5 日後までの出血発現状況

肝機能障害を有する患者の安全性 (表 8)

OMI 患者では肝機能障害を有する集団で副作用発現割合が高くなつたが、ACS 患者では肝機能障害の有無別の集団間では副作用発現割合に違いはなく、肝機能障害の有無別の安全性について一貫した傾向は認められなかつた。

腎機能障害を有する患者の安全性 (表 8、表 9)

ACS 患者、OMI 患者共に、腎機能障害患者では非該当患者と比べて副作用及び出血性有害事象の発現割合が高かつた。出血性事象以外の副作用について特定の傾向は認められなかつた。腎機能障害患者で出血リスクが高いことについては、添付文書で注意喚起済みである。

併用薬別の安全性 (表 9)

- 抗凝固薬：ACS 患者でのみ、併用患者では非併用患者と比べて副作用及び出血性有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。転帰が死亡であった 1 例について詳細は不明であるが、本剤投与前から消化管出血が発現しており、出血の増長に関与した可能性がある。比較には限界があるものの、併用患者での出血性有害事象発現割合は、承認時までの ACS 患者対象の臨床試験 (D5130C00027 試験) の日本人集団の Major Bleeding 及び Minor Bleeding の発現割合 24.1% (84/349 例) と同程度であり、また、出血に関連する事象以外の副作用発現に特定の傾向は認められなかつた。
- 血小板凝集抑制作用を有する薬剤：非併用集団が少なく詳細な検討が困難であるが、併用集団での出血性有害事象発現割合が高くなる傾向は認められなかつた。

2) 各対象患者における出血の分類 (承認時までの臨床試験での分類による)

出血の程度	ACS	OMI
致死的出血、頭蓋内出血、昇圧剤や手術を要する出血性ショック／低血圧、5 g/dL 以上のヘモグロビン低下を伴うもの、顕著な障害や機能不全をもたらすもの (恒久的な視力喪失をもたらす眼内出血等)	Major	Major
3 g/dL 以上の急激なヘモグロビン低下で 2 単位以上の輸血を要する出血、心タンポンナーデを伴う心嚢内出血		Minor
止血又は出血の治療に医学的処置を要するもの	Minor	医学的
上記以外の全ての出血	Minimal	Minimal

Major Bleedings : Major、Minor Bleeding : Minor、医学的処置を要する Bleeding : 医学的、Minimal Bleeding : Minimal

- ・NSAIDs：併用患者は非併用患者と比べて出血に関連する有害事象発現割合が高かった。なお、抗凝固薬及びNSAIDs併用時の出血傾向については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起済みである。

3剤併用（本剤以外の抗血小板薬との併用）が行われた症例の安全性（表8）

該当症例はACS症例1例、OMI症例3例であり、OMI症例1例に脳梗塞、耳出血及び鼻出血が認められたが、併用期間前又は併用期間終了後6カ月以上後に発現しており、3剤併用による影響ではないと考えた。

投与開始時から用法・用量を変更した症例の安全性

- ・ACSに対し本剤投与開始後、OMIの用法・用量に変更した症例：ACS発症から1年未満でOMIの用法・用量に変更した症例33例に心血管イベント³⁾⁴例が認められた（5項参照）。また、ACS発症から1年以上後にOMIの用法・用量に変更した症例は5例であり、そのうち1例に胃食道逆流性疾患1例（非重篤）が認められた。発現した副作用の転帰は心血管イベントも含めいずれも軽快であった（表8、表9）。
- ・OMI適応で投与開始後にACSの維持用法・用量に変更した症例：該当症例は少なく、副作用も認められなかった（表8）。
- ・本剤から他の抗血小板薬の2剤併用に切り替えられた症例：本剤の投与中止後5日以内に出血が発現した症例はなかった（表9）。

高齢者（年齢別）の安全性（表9）

65歳以上75歳未満の患者区分では出血性有害事象の発現割合が高かったが、75歳以上の患者区分では非高齢者の患者区分と比べて出血性有害事象の発現割合が低く、高齢者全体で非高齢者と比べて出血リスクが高まる一貫した傾向は認められなかった。

CABG又はその他の侵襲的手技（手術等）を実施した症例の安全性（表9）

観察期間中にCABGを実施した症例数が少なく詳細な検討は困難であるが、CABG実施集団で出血性有害事象の発現割合は非実施集団と比べて高くなかった。

その他の侵襲的手技（手術）を実施した集団では出血性有害事象の発現割合が実施していない集団と比べて高かったが、承認時までの臨床試験と大きく異なることはなかった。侵襲的（手技）手術に伴う重大な出血リスクを避けるための方策として、添付文書の「重要な基本的注意」の項で手術前の休薬期間の検討について注意喚起済みである。使用成績調査でMajor Bleedingに分類される出血が発現した9例（ACS患者：大手術1例及び小手術2例、OMI患者：大手術3例及び小手術3例）のうち6例では手術前に休薬期間がなかったが、5例は本剤投与開始後にMajor Bleedingに分類される出血が発現したためにその他の侵襲的手術を行った症例であり、1例は患者の心血管イベントリスクを考慮し、休薬期間を設けることが適切ではないと判断された症例であった。

³⁾ 心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的虚血性脳卒中

以上の検討から、使用実態下の安全性について新たな懸念は認められないと判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は40例47件、予測できない重篤な副作用は64例95件、予測できない非重篤な副作用は43例47件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数2件以上収集された副作用は表11のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類*	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	100	142	64	95	43	47
感染症および寄生虫症	8	9	6	7	2	2
虫垂炎	1	2	1	2	0	0
肺炎	2	2	2	2	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)	3	3	3	3	0	0
膀胱癌	2	2	2	2	0	0
血液およびリンパ系障害	16	16	10	10	6	6
貧血	7	7	6	6	1	1
鉄欠乏性貧血	9	9	4	4	5	5
神経系障害	6	6	5	5	1	1
虚血性脳卒中	3	3	3	3	0	0
心臓障害	36	44	33	40	4	4
急性心筋梗塞	2	3	2	3	0	0
狭心症	5	5	4	4	1	1
不安定狭心症	8	8	8	8	0	0
心房細動	2	2	1	1	1	1
心不全	3	3	3	3	0	0
慢性心不全	2	2	2	2	0	0
うつ血性心不全	2	2	2	2	0	0
心筋梗塞	6	7	6	7	0	0
心筋虚血	5	5	4	4	1	1
心室血栓症	2	2	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	5	3	3	2	2
肺胞出血	2	2	2	2	0	0
胃腸障害	12	14	4	5	8	9
虚血性大腸炎	2	2	2	2	0	0
胃食道逆流性疾患	2	2	0	0	2	2
肝胆道系障害	4	4	1	1	3	3
肝機能異常	2	2	0	0	2	2
肝障害	2	2	1	1	1	1
腎および尿路障害	6	6	3	3	3	3
腎機能障害	2	2	2	2	0	0
慢性腎臓病	2	2	1	1	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	10	10	10	10	0	0
血管ステント血栓症	6	6	6	6	0	0
血管ステント狭窄	2	2	2	2	0	0

* : 総数2件以上の副作用及びその器官別大分類を記載。器官別大分類は総数2件未満の副作用も含めた症例数・件数を記載。

MedDRA/J version 27.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 607 例のうち、ACS 患者 200 例及び OMI 患者 440 例 (ACS からの切替え症例 33 例を含む) の心血管イベント²⁾発現状況及びその初回発現時期は、表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 本剤投与後の心血管イベントの発現状況

有害事象の種類		ACS 患者 (200 例)	OMI 患者 (440 例)	
			組入れ時 OMI (407 例)	ACS からの移行例 (33 例)
心血管イベントに関する有害事象	なし	186 (93.0)	381 (93.6)	29 (87.9)
	あり	14 (7.0)	26 (6.4)	4 (12.1)
心血管死に関する有害事象	なし	198 (99.0)	401 (98.5)	33 (100)
	あり	2 (1.0)	6 (1.5)	0
非致死的心筋梗塞に関する有害事象	なし	194 (97.0)	394 (96.8)	29 (87.9)
	あり	6 (3.0)	13 (3.2)	4 (12.1)
非致死的虚血性脳卒中に関連する有害事象	なし	194 (97.0)	400 (98.3)	33 (100)
	あり	6 (3.0)	7 (1.7)	0

例数 (割合%)

表 13 心血管イベントの初回発現時期

患者	発現時期	3カ月未満	3カ月以上 1年未満	1年以上 2年未満	2年以上 3年未満	3年以上
ACS (200 例)	心血管イベント	6	4	4	0	0
	心血管死	1	0	1	0	0
	非致死的心筋梗塞	2	1	3	0	0
	非致死的虚血性脳卒中	3	3	0	0	0
OMI (440 例)	心血管イベント	4	9	9	5	3
	心血管死	1	2	1	2	0
	非致死的心筋梗塞	2	5	6	1	3
	非致死的虚血性脳卒中	1	2	2	2	0

数値の単位は例数

Kaplan-Meier 法による心血管イベントの投与 1 年後の累積発現率の推定値 [95% 信頼区間] は、ACS 患者 8.0% [4.2, 15.0]、OMI 患者 4.1% [2.4, 6.9] (投与 2 年後 8.3% [5.5, 12.6]、投与 3 年後 11.5% [7.9, 16.6]) であり、対象患者の背景の違い等から直接の比較には限界があるものの、承認時までの臨床試験 (ACS 対象 : D5130C00027 試験、OMI 対象 : PEGASUS 試験) における累積発現率 (ACS 患者 : 投与 1 年後の累積発現率 10.2%、OMI 患者 : 投与 3 年後の累積発現率 7.8%) と比較すると OMI 患者では累積発現率が数値上高かった。OMI 患者での累積発現率が高くなった原因として、以下の点が影響しているものと考えられ、承認前後で心血管イベントの発現リスクは大きく異なるものではないと判断した。

- ・患者背景の違い：アテローム血栓症のリスク因子と考えられる要因の多くが、臨床試験と比べて使用成績調査で高かった (表 14)。
- ・心血管イベントの収集及び判定方法：臨床試験では全ての臨床イベントを盲検下の中央判定により判定したが、使用成績調査では、調査担当医師により心血管イベント (心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的虚血性脳卒中) に該当すると判断された事象を心血管イベントとした。また、臨床試験では心血管イベントとは扱わなかった、血管ステント狭窄、心室血栓症等の事象についても心血管イベントに含めた。

表 14 OMI 患者のアテローム血栓症のリスク因子該当状況

リスク因子	使用成績調査			臨床試験におけるリス ^ク 因子該当割合	
	有効性解析対象症例のリスク因子該当割合	心血管イベントの発現割合			
		該当集団	非該当		
高齢者（65 歳以上）	70.7 (311/440 例)	7.1 (22/311 例)	6.2 (8/129 例)	53.3 (3,755/7,045 例)	
合併症（糖尿病）※1	51.1 (225/440 例)	7.6 (17/225 例)	6.0 (13/215 例)	28.7 (2,022/7,045 例)	
2 回以上の心筋梗塞の既往歴	10.3 (42/407 例) ※2	14.3 (6/42 例)	5.5 (20/361 例)	16.6 (1,168/7,045 例)	
多肢病変を有する冠動脈疾患	62.7 (255/407 例) ※2	6.7 (17/255 例)	5.9 (8/136 例)	59.5 (4,190/7,045 例)	
末期ではない慢性の腎機能不全	33.4 (147/440 例) ※3	4.1 (6/147 例) ※3	6.5 (18/279 例)	5.7 (403/7,045 例)	

割合%（該当例数／解析対象症例）

※1：臨床試験は薬物治療を必要とする糖尿病としての割合、使用成績調査では薬物治療の要否は不明

※2：ACS-OMI 切り替え症例を除外

※3：透析を実施している 14 例（心血管イベント発現割合 42.9% [6/14 例]）は除外

なお、承認時に製造販売後の使用成績調査で検討することとされた、本剤選択理由及び理由別の心血管イベント発現状況は表 15 のとおりであり、ACS 患者の本剤の主な選択理由は、チエノピリジン系抗血小板薬が効果不十分であった。また、ACS に対して本薬の投与が開始された後、OMI の用法・用量に変更された症例での有効性、OMI の用法・用量で投与中に ACS の発症により PCI が施行され、ACS の維持用法・用量に変更された症例及び本薬から他の抗血小板薬の 2 剤併用投与に切り替えられた症例での有効性は表 16 のとおりであった。ACS に対し本剤投与開始後、OMI の用法・用量に切替えた症例で発現した心血管イベント 4 例はいずれも非致死的心筋梗塞であり、切替後の心血管イベント発現時期には一定の傾向は認められなかった。

表 15 本剤選択等の理由

ACS 患者：本剤を選択した理由 OMI 患者：アテローム血栓症の発現リスクが高いと判断した理由		例数（割合%）	心血管イベント発現例数（割合%）
ACS 患者 (200 例)	チエノピリジン系抗血小板薬に過敏症を有する	24 (12.0)	0
	血液疾患の既往がありチエノピリジン系抗血小板薬の投与が困難である	2 (1.0)	1 (50.0)
	チエノピリジン系抗血小板薬投与による副作用が認められ、同剤による継続治療が困難である	21 (10.5)	2 (9.5)
	その他※1	159 (79.5)	11 (6.9)
ACS 患者の急性冠症候群の内訳	不安定狭心症	56 (28.0)	4 (7.1)
	非 ST 上昇心筋梗塞	37 (18.5)	2 (5.4)
	ST 上昇心筋梗塞	107 (53.5)	8 (7.5)
OMI 患者 (440 例)	複数の発現リスク因子を有する	416 (94.5)	26 (6.3)
	その他※2	29 (6.6)	4 (13.8)

本剤選択理由の重複あり

※1：主な理由はチエノピリジン系抗血小板薬が効果不十分であった場合等

※2：アテローム血栓症の発現リスクが特に高いと判断された症例、ACS 発症からの継続投与症例等

表 16 用法・用量の変更症例における心血管イベントの発現状況

変更内容	症例数	心血管イベント発現	
		あり	なし
ACS に対し本剤投与開始後、OMI の用法・用量に変更した症例	33	4 (12.1)	29 (87.9)
OMI 適応で投与開始後に ACS の維持用法・用量に変更した症例	4	0	4 (100)
ACS に対し本剤投与開始後、本剤から他の抗血小板薬の 2 剤併用に変更した症例※	23	0	23 (100)

心血管イベント発現例数（割合%）

※：本剤投与中止後 5 日以内に他の抗血小板薬の 2 剤併用に変更した症例、心血管イベントの確認期間は本剤投与中止後 30 日後まで

以上の検討から、使用実態下における本剤の有効性について、現時点で新たな懸念は認められていないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件、研究報告は2件であった（表17）。措置報告と関連する対応として、令和4年3月15日付け薬生安発0315第1号に基づき添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に「高度な房室ブロック、洞停止等の徐脈性不整脈」を追記し、注意喚起を実施済みである。その他の研究報告についても情報入手時点での添付文書改訂の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表17 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	本剤使用による徐脈性不整脈発現に関するカナダ添付文書の改訂（1件、カナダ、令和2年7月）
研究報告	① 急性心筋梗塞を合併する2型糖尿病患者において、クロピドグレル群と比較してプラスグレル／チカグレロル群では大出血イベントが多い（平成28年12月） ② 米国食品医薬品局（FDA）のデータベースにおける評価では、チカグレロルはクロピドグレル及びプラスグレルと比較し、死亡率が高い（平成29年3月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要ないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
重要な特定されたリスク	
出血	SMQ：「出血」（狭域）に包含される PT [*]
呼吸困難	SMQ：「呼吸不全」、「急性中枢性呼吸抑制」（いずれも広域）に包含される PT [*]
徐脈性不整脈	SMQ：「徐脈性不整脈（伝導障害および洞結節機能障害）」（狭域）に包含される PT、又は PT：徐脈 [*]
アナフィラキシー、血管浮腫	SMQ：「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」、「過敏症」、「血管浮腫」（いずれも狭域）に包含される PT [*]
重要な潜在的リスク	
腎機能障害	PT：腎障害、腎機能障害 [*]
痛風関連事象	PT：血中尿酸増加、高尿酸血症 [*]
高齢者における安全性	本剤投与開始時の年齢が 65 歳以上の患者
薬物相互作用：CYP3A 阻害剤	WHO Drug Dictionary (https://insight.who-umc.org/#/) の Standardized Drug Groupingにおいて、「Drug interacting with CYP3A」内の「CYP3A inhibitors」を併用する患者における副作用
薬物相互作用：CYP3A 誘導剤	WHO Drug Dictionary の Standardized Drug Groupingにおいて、「Drug interacting with CYP3A」内の「CYP3A inducers」を併用する患者における副作用
薬物相互作用:P-糖タンパク質を阻害する薬剤	WHO Drug Dictionary の Standardized Drug Groupingにおいて、「Drug interacting with P-glycoprotein」内の「P-gp inhibitors」を併用する患者における副作用

※：MedDRA/J version 27.0