

2017 年度 薬物治療塾 D コース後期第 2,3 回勉強会要旨

開始日時:2017 年 6 月 11 日、7 月 23 日 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(ブリリタ錠 2017 年 2 月 第 3 版)、審査報告書(ブリリタ錠 平成 28 年 5 月 18 日)

論文名 Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-800.

PK 特徴づけシート

医薬品名: チカグレロル(ブリリタ錠 60mg/90mg)

参照資料:①インタビューフォーム(2017 年 2 月 第 3 版)、②審査報告書(平成 28 年 5 月 18 日)、③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

チカグレロル

パラメータ	値	情報源
F	0.36	① P61 (3)バイオアベイラビリティ(外国人)[48] 生物薬剤学試験において、健康成人男性 11 例に本剤 90mg を単回経口投与及び 15mg を 30 分間の単回静脈内投与したときの AUC から推定したチカグレロルの絶対バイオアベイラビリティは平均で 36%(範囲 25.4~64.0%)であった。
Ae(%)	静脈内投与のデータなし	② P35 6.2.2.3 マスバランス試験(D5130C00013 試験、CTD 5.3.3.1-8、参考資料) 外国人健康成人男性 6 例に本薬の ¹⁴ C-標識体 200 mg を単回経口投与したとき、 (中略) 投与された放射能は、投与 168 時間後までに尿中に 26.5%、糞中に 57.8%排泄され、本薬及び AR- C124910XX の尿中累積排泄量の平均値は 41.5 μg(投与量の 0.02%)及び 81.3 μg(投与量の 0.04%)であった。 F=0.36 として、200mg の経口投与のうち 72mg が生体内で利用されたとすると、尿中に排泄された未変化体の 41.5 μg は 0.06% に相当し、腎クリアランスは無視できる可能性が高いと考える。
CLtot(mL/min)	236mL/min	①P62 健康成人男性 11 例に本剤 15mg 単回静脈内投与したとき、全身クリアランスは 14.2L/h
Vd(L)	87.5L	① P62 (6)分布容積(外国人)[48] 健康成人男性 11 例に本剤を 15mg 単回静脈内投与したときの定常状態分布容積は 87.5L

fuB	0.006	① P62 (7) 血漿蛋白結合率 [49] チカグレロル及び AR-C124910XX のヒト血漿蛋白結合を in vitro 平衡透析法により検討した。チカグレロル及び AR-C124910XX は血漿蛋白と著しく結合し、その蛋白結合率はそれぞれ 99.4%及び 99.9%と高かった。
B/P	0.6	② P30 6.2.1.2 血漿蛋白結合及び血球移行(CTD 4.2.2.3-1、-2) ヒト血液に本薬の ³ H-標識体 10、200 及び 4000 ng/mL(最終濃度)を添加したとき、本薬の血球移行率は 14.6、19.7 及び 14.6%であった。 * 日本人健康成人男性にチカグレロル 90mg を単回経口投与した場合の Cmax ≒ 700ng/mL と報告されている(①P56) ヘマトクリット値=0.5 として、 血球移行率 14.6%の場合、 B/P={1/(1-0.146)}(1-0.5)=0.585 血球移行率 19.7%の場合、 B/P={1/(1-0.197)}(1-0.5)=0.622 ほぼ近い数値のため、平均値を使用 (0.585 + 0.622)/2=0.603

AR-C124910XX(活性代謝物)

パラメータ	値	情報源
F	不明	
Ae(%)	不明	② P35 6.2.2.3 マスバランス試験(D5130C00013 試験、CTD 5.3.3.1-8、参考資料) 外国人健康成人男性 6 例に本薬の ¹⁴ C-標識体 200 mg を単回経口投与したとき、 (中略) 投与された放射能は、投与 168 時間後までに尿中に 26.5%、糞中に 57.8%排泄され、本薬及び AR- C124910XX の尿中累積排泄量の平均値は 41.5 μg(投与量の 0.02%)及び 81.3 μg(投与量の 0.04%)であった →肝代謝の可能性は高いと考えられる
CLtot(mL/min)	不明	不明
Vd(L)	不明	不明
fuB	0.001	① P62 (7) 血漿蛋白結合率 [49] チカグレロル及び AR-C124910XX のヒト血漿蛋白結合を in vitro 平衡透析法により検討した。チカグレロル及び AR-C124910XX は血漿蛋白と著しく結合し、その蛋白結合率はそれぞれ 99.4%及び 99.9%と高かった。
B/P	不明	不明

【特徴付け】
チカグレロル

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	(0.06%程度だとして)	<30%	肝代謝型
Vd'	87.5/0.6=145.8	>50L	細胞内分布型
EH'	CLtot=CL _H として 236/0.6/1600=0.24<0.3 * 高く見積もっても<0.3	<0.3	代謝能依存型
fuB	0.006	<0.2	蛋白結合依存型

AR-C124910XX(活性代謝物)

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	予測不能	<30%	
Vd'	予測不能	>50L	
EH'	予測不能	<0.3	
fuB	0.001	<0.2	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは $B/P = 0.5$ で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載
 ** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)
 注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】
チカグレロル

総濃度	パラメータ	決定因子	遊離形濃度	パラメータ	決定因子
	Vd	$(fuB/fuT)VT$		Vdf	VT/fuT
	CLtot	$fuB \cdot CL_{intH}$		CLtotf	CL_{intH}
	CLpo	$fuB \cdot CL_{intH}/Fa$		CLpof	CL_{intH}/Fa
	AUC	$D/(fuB \cdot CL_{intH})$		AUCf	D/CL_{intH}
	AUCpo	$Fa \cdot D/(fuB \cdot CL_{intH})$		AUCpof	$Fa \cdot D/CL_{intH}$
	Cpssave	$(D/\tau)/(fuB \cdot CL_{intH})$		Cpssavef	$(D/\tau)/CL_{intH}$
	Cpssavepo	$(Fa \cdot D/\tau)/(fuB \cdot CL_{intH})$		Cpssavepof	$(Fa \cdot D/\tau)/CL_{intH}$
	t1/2	$0.693VT/(fuT \cdot CL_{intH})$		t1/2	$0.693VT/(fuT \cdot CL_{intH})$

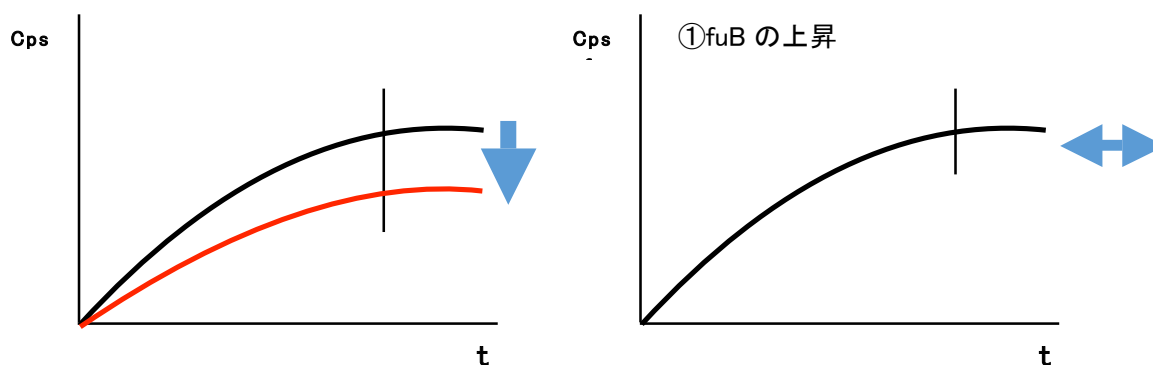
【各パラメータの変動因子による変化】

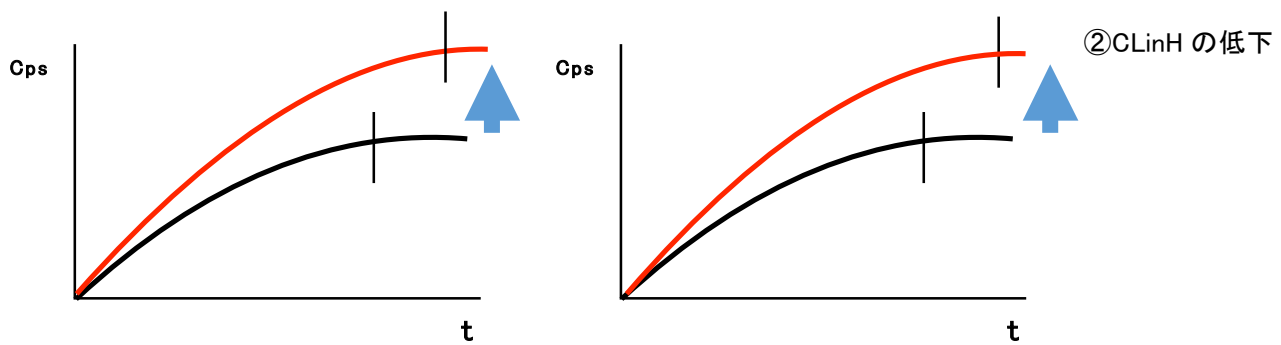
チカグレロル

	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
		fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLintH ↓	fuB ↑ > CLintH ↓
総濃度	Vd	↑	⇔	↑	↑
	CLtot	↑	↓	↓	↑
	CLpo	↑	↓	↓	↑
	AUC	↓	↑	↑	↓
	AUCpo	↓	↑	↑	↓
	Cpssave	↓	↑	↑	↓
	Cpssavepo	↓	↑	↑	↓
	T1/2	⇔	↑	↑	↑
遊離形濃度	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
		fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLintH ↓	fuB ↑ > CLintH ↓
	Vdf	⇔	⇔	⇔	⇔
	CLtotf	⇔	↓	↓	↓
	CLpof	⇔	↓	↓	↓
	AUCf	⇔	↑	↑	↑
	AUCpof	⇔	↑	↑	↑
	Cpssavef	⇔	↑	↑	↑
	Cpssavepof	⇔	↑	↑	↑
T1/2	⇔	↑	↑	↑	

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】





【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 12\text{hr}$

$kel = CL/Vd = 14.2/87.5 = 0.162/\text{hr}$

$T_{1/2} = 4.27$

② P56

日本人健康成人男性にチカグレロル 90mg を単回経口投与したときのチカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の体内動態パラメータ (n=12、幾何平均値及び変動係数)

パラメータ	チカグレロル	AR-C124910XX
C_{max} (ng/mL)	703 (26.2%)	263 (20.2%)
t_{max} (h)	2.0 (1.0, 4.0)	2.5 (1.5, 4.0)
AUC (ng·h/mL)	3720 (29.8%)	2290 (20.1%)
$T_{1/2, \beta}$	8.7 (24.0%)	10.0 (30.0%)

t_{max} のみ中央値及び範囲で示した。

③ 9. 臨床概要 1 P69 全試験を通しての結果の比較と解析

チカグレロル及び AR-C124910XX の $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ約 7.2 時間 (範囲 5.9~8.4 時間) 及び 8.5 時間 (範囲 5.9~20.0 時間) であった。臨床薬理試験における薬物動態パラメータはモデルに依らない解析により算出した。チカグレロル及び AR-C124910XX の分布は多コンパートメント性を示唆するものではなかった。 $t_{1/2}$ は試験間で異なっているが、これは短い採血時間 (つまり、36 時間以下) の間で吸収が初期の分布相評価の妨げになったためであると思われる。

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n = 12/4.27 = 2.81$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] \approx 1.15$

① P57

② 反復投与時の薬物動態 [1]

日本人健康成人男性各 15 例及び 14 例にそれぞれ本剤 100mg*及び 300mg*を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中の薬物動態を評価した。

定常状態 (投与 10 日目) におけるチカグレロルの C_{max} の幾何平均値は 100mg 群で 667ng/mL、300mg 群で 2275ng/mL、AUC の幾何平均値は 100mg 群で 4007 ng·h/mL、300mg 群で 13723 ng·h/mL であった。チカグレロルの累積係数はそれぞれ 1.4 及び 1.8 であり、消失半減期から類推される予測値と概ね一致していた。また、AR-C124910XX の累積係数についても予測値と一致し、それぞれ 1.9 及び 2.7 であった。

*本剤の承認外用量

⇒算出した数値と概ね一致している。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × T1/2 ≒ 18~21hr

③ 9.臨床概要 1 P73

2.7.2.3.1.5 時間依存性

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

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

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

⇒算出した数値と概ね一致している。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

②p38

外国人の肝機能の正常な被験者および軽度肝機能障害患者 (Child-pugh A) へ本剤 90mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

表 13：本薬を肝機能正常被験者及び軽度肝機能障害者に投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

		例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
肝機能正常被験者	本薬	10	606.9±191.4	2.0	3928.8±1361.9	12.8±4.8
	AR-C124910XX	10	162.1±32.8	2.0	1324.0±250.6	10.0±2.1
軽度肝機能障害者	本薬	10	729.7±353.1	2.0	5921.0±4178.0	19.7±15.1
	AR-C124910XX	10	197.5±70.0	2.0	2413.5±1229.6	19.3±15.9

a)：中央値

申請資料概要 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) p1052

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 ₀₋₄ (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 ₀₋₄ (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

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

チカグレロル

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた 変化率	推測される変化
		軽度/正常	↓、↑、⇔
AUC	$Fa \cdot D / (fuB \cdot CLintH)$	1.23 or 1.51	↑
T1/2	$0.693VT / (fuT \cdot CLintH)$	1.54	↑
fuB		—	

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

チカグレロル

項目	軽度低下
fuB	⇔、↑
CLintH	↓
fuB/CLintH	↓ (fuB < CLintH)
fuT	⇔、↑
fuT/CLintH	↓ (fuT < CLintH)

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

軽度肝障害について用量調節の記載なし

(備考) 禁忌: 中等度又は重度の肝障害のある患者[出血を助長するおそれがある。]

中等度又は重度の肝障害のある患者では、血液凝固因子の産生低下により出血の危険性が増大する可能性があるため、中等度又は重度の肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。

<考察>

軽度肝機能障害時(Child-pugh 分類 A)において、チカグレロル総濃度 AUC の変化率は 1.2~1.5 倍上昇していた。肝機能障害時での非結合形濃度およびタンパク結合率のデータ記載がないため、推測の域ではあるが、肝機能障害に伴い fuB 上昇が認められた場合、CLintH 低下は 1.2~1.5 倍より更に大きくなることが予測される。非結合形濃度では総濃度の変化以上に AUC が上昇する可能性がある。

一方、PD の検討において本剤の血小板凝集阻害作用は軽度肝障害者と健康被験者とで差はみられなかった(①p42, ②p38)ことから添付文書での軽度肝機能障害における用量調節は必要なしとしている。

以上より、軽度肝障害時において減量の必要性はないが、正常時より出血リスクのモニタリングが必要と考える。

中等度及び重度の肝障害患者については PK の情報がなく、PLATO 試験及びアジア共同第 III 相試験も含む本薬の臨床試験において、中等度から重度の肝機能障害患者は除外されていたため、中等度以上の肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性は、現時点では不明である(②p113 より)→中等度又は重度の肝障害患者は禁忌

②p38

20 μmol/L ADP 誘発 IPA は軽度肝機能障害者において肝機能正常被験者より高値で推移し、軽度肝機能障害者及び肝機能正常被験者の IPA_{max} は 80.93 ± 6.836 及び $75.31 \pm 15.732\%$ 、 $AUEC_{0-72}$ は 2440.69 ± 1144.928 及び $1718.36 \pm 429.458\% \cdot h$ であった。

<腎機能低下患者における薬物動態>

②p38

外国人の腎機能の正常な被験者（Cockcroft-Gault 式による CrCL の推定値 80 mL/min 以上、以下同様）及び重度腎機能障害者（CrCL 30 mL/min 未満）各 10 例に、本薬 180 mg を単回経口投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

なお、血漿蛋白結合率は、腎機能正常被験者と重度腎機能障害者とで同程度であった。

表 12：本薬を腎機能正常被験者及び重度腎機能障害者に投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

		n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
腎機能正常被験者	本薬	10	1417±491	2.0	10100±3582	18.8±5.3
	AR-C124910XX	10	355±132	3.0	3611±1043	15.5±4.7
重度腎機能障害者	本薬	10	1266±693	2.0	9115±5157	14.2±4.4
	AR-C124910XX	10	377±133	3.0	4799±2932	12.9±3.3

a)：中央値

申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ 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) p1043

2.7.6 個々の試験のまとめ

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 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 ₀₋₄ (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 ₀₋₄ (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。

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率	推測される変化
		重度/正常	(↓、↑、↔)
AUC	$Fa \cdot D / (fuB \cdot CL_{intH})$	0.90 or 0.797	↓
T1/2	$0.693VT / (fuT \cdot CL_{intH})$	0.76	↓
fuB		1.31	↑

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

$$AUCf' / AUCf = CL_{intH} / CL_{intH}' = (7639 \cdot 0.0021) / (9584 \cdot 0.0016) = 1.05$$

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

PK 情報に基づく用量調節についての記載なし

(備考) 慎重投与: 腎機能障害患者[臨床試験において、クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満の患者で出血リスクが増加する傾向がみとめられたとの報告がある。]

<考察>

申請者はチカグレロルの総濃度 AUC は重度腎機能障害者では約 20%減少し、腎機能正常者と重度腎機能障害者で、血漿蛋白結合率に明らかな差は認められず、IPA(血小板凝集阻害率)は腎機能正常被験者と重度の腎機能障害者で同等であったとしている。(①p41-42、②p114)

本薬はタンパク結合率が非常に高いことから重度腎機能障害時の非結合形分率は正常時と明らかな差がないと申請者は報告しているが、AUCf の変化率を求めるとおおよそ 1 であり、チカグレロル総濃度での AUC の低下は fuB の上昇が原因と考えられる。重度腎障害によって CL_{intH} は変化は認められないと考えられ、用量調節が不要であることは妥当と考える。しかし、審査報告書(②p115)にもあるように一般的に、腎機能障害により出血リスクが高まることには十分注意する必要がある。

高齢者による投与

項目 データがあるもので検討	決定因子	年齢による変化率		推測される変化 (↓、↑、↔)	
		高齢男/若年男	高齢女/若年男	高齢男	高齢女
Vd/F	$(fuB / fuT) VT / F$	0.58	0.62	↓	↓
CL _{tot} /F	$fuB \cdot CL_{intH} / F$	0.59	0.48	↓	↓
AUC	$Fa \cdot D / (fuB \cdot CL_{intH})$	1.70	2.08	↑	↑
T1/2	$0.693VT / (fuT \cdot CL_{intH})$	0.97	1.28	↔	↑
fuB		-	-		

項目	高齢/若年
fuB	↔、↑
CL _{intH}	↓
fuB/CL _{intH}	↓ (fuB < CL _{intH})
VT/fuT	↓

<考察>

高齢者は若年者より血清 Alb 低下による fuB 上昇、薬物代謝酵素活性低下による CL_{intH} 低下、体液量低下による VT 低下の可能性あり。高齢者、若年者の非タンパク結合分率は不明であるが、もし fuB の上昇があれば、遊離形濃度の AUC は総濃度での上昇(1.70 および 2.08 倍)より更に上昇すると推測される。

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-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 _{1/2} (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-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_{1/2} は中央値 (範囲)。

試験 D5130C00014 の治験総括報告書、表 S3 から引用

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 (ng·h/mL)	平均値 (標準偏差)	6194.4 (2540.2)	9178.8 (2741.4)	11172.9 (7058.1)	12577.7 (4193.4)
	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} (ng·h/mL)	平均値 (標準偏差)	6136.4 (2515.8)	9064.7 (2755.4)	11038.3 (6891.8)	12344.0 (4029.7)
	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} (ng/mL)	平均値 (標準偏差)	727.7 (320.3)	1123.0 (325.5)	1274.9 (596.5)	1744.0 (584.9)
	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

機構の見解(②p116)

アジア共同第 III 相試験の本薬群において、75 歳超の集団で 75 歳以下の集団に比し Major bleeding の発現率が高くなる傾向が認められていたこと、PLATO 試験においても本薬群及びクロピドグレル群ともに高齢者集団では非高齢者集団に比し出血リスクが高かったこと、本薬投与時に限らず一般的に高齢者では出血リスクが高いことを踏まえれば、本薬の投与に際しては、特に高齢者で出血性有害事象の発現に注意する必要があり、生理機能の低下等の高齢者での一般的な注意を喚起するだけでなく、臨床試験で認められた高い出血リスクも考慮して添付文書で高齢者を慎重投与とすることが妥当と判断する。

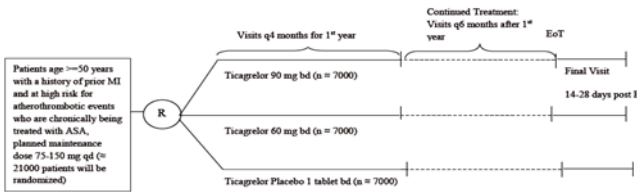
文献評価シート

論文名 : Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-800.

※設問に該当する内容を論文から転記する場合は項目の欄（左側）の設問の下の空白に記載して下さい。

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1792 L15-L41 MI後の抗血小板薬2剤併用の有用性、安全性について不明瞭であると言っている。 他の試験で Ticagrelor は ACS 後の有効性について認められたとしていて、今回 MI 後で有効性と安全性についてみることにした。という記載あり。
Introduction の限界点 ・ 60mg と 90mg の2つの用量で試験をしている根拠が不明瞭。プロトコール P15 において 60mg でクロピドグレルと比較して抗血小板作用が強いと期待されていることが示されている。 ・ MI1-3 年経過している患者に対してアスピリン単独に対するクロピドグレルの上乗せ効果について背景的情報が記載されていないことからプラセボと比較している意義が明確にならない。		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1792 下から2行目 ランダム化、ダブルブラインド、プラセボ対照、1161 施設、31 国 (多施設)
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 ① Eligible patients spontaneous myocardial infarction 1 to 3 years before enrollment, were at least 50 years of age, and had one of the following additional high-risk features: age of 65 years or older, diabetes mellitus requiring medication, a second prior spontaneous myocardial infarction, multivessel coronary artery disease, or chronic renal dysfunction, defined as an estimated creatinine clearance of less than 60 ml per minute. ② Ineligible planned use of a P2Y12 receptor antagonist, dipyridamole, cilostazol, or anticoagulant therapy during the study period; f they had a bleeding disorder or a history of an ischemic stroke or intracranial bleeding, a central nervous system tumor, or an intracranial vascular abnormality; or if they had had gastrointestinal bleeding within the previous 6 months or major surgery within the previous 30 days. ◆プロトコール Study Population The protocol was designed to test the hypothesis that the addition of ticagrelor to aspirin would reduce ischemic events when administered as long-term secondary prevention in patients with a history of myocardial infarction. Patients could be randomized between 1 and 3 years from their prior MI. At the time of screening a patient may or may not have been on a P2Y12 receptor antagonist at the discretion of their physician. Patients who were on a P2Y12 receptor antagonist would need to discontinue such therapy before being randomized. There was no general exclusion	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Appendix P27-29 ・ 症状が安定している人が対象 ・ OMI のハイリスク患者を対象としている。 ・ 抗血小板剤の併用療法に対する認容性のある患者が対象となっている。

<p>for patients who had ischemic or bleeding events post-MI; however, by design patients had to be at least 1 year from the most recent myocardial infarction. For patient safety there were exclusions for patients at heightened bleeding risk as noted in the main methods section. A complete description of all inclusion and exclusion criteria has been published previously and is included in Appendix C.1</p>		
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>Figure 1 Study Flow Chart</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>RANDOMIZATION AND STUDY TREATMENT L5~P.1793 L4</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1793 END POINT ・複合エンドポイントだが客観的なエンドポイントの複合と考えられる。</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Appendix D</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>1360 primary endpoint events would be required in order to provide the study with approximately 90% power to detect a 20% reduction in relative risk with the 90-mg dose of ticagrelor and approximately 83% power to detect a 19% reduction in relative risk with the 60-mg dose of ticagrelor, when each dose was compared individually with placebo</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1793 STATISTICAL ANALYSIS L1~9</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。</p> <p>Appendix P26 As previously described¹ the anticipated relative risk reduction in the primary endpoint for the ticagrelor 90 mg dose was based on the ~20% reduction seen in the post hoc analysis of the CHARISMA trial⁷ evaluating the efficacy of clopidogrel in patients with prior MI. The risk reduction for the 60 mg dose was modeled using inhibition of platelet aggregation data from the DISPERSE trial⁸ and assuming that the log hazard ratio for clinical outcomes would be proportional to the ratio of mean inhibition of platelet aggregation for the 60 mg dose relative to the 90 mg dose</p> <p>プロトコール P65 The target relative risk reduction (RRR) for ticagrelor is 20% (equivalent to a hazard ratio of 0.7971). In patients in CHARISMA with a prior MI (Bhatt et al 2007), a RRR of 22.6% was observed</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Appendix P.26</p>

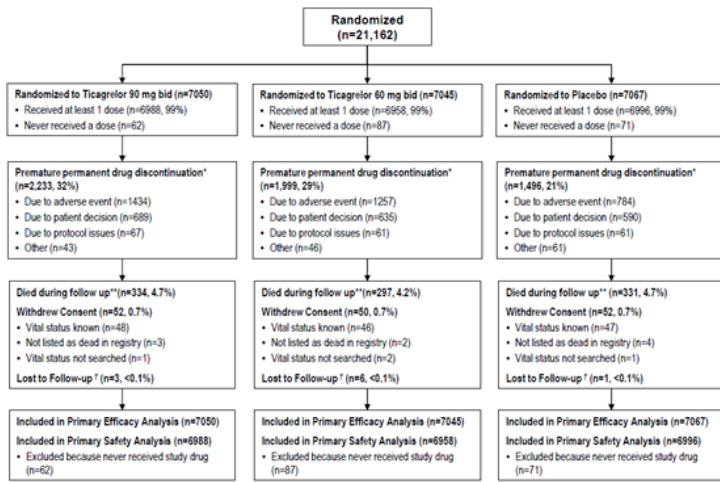
<p>with clopidogrel vs. placebo on a background of ASA. This trial will include patients who are more ill and at higher risk than the population studies in the paper mentioned above. Using IPA data from the DISPERSE study and assuming that the log hazard ratio is proportional to the ratio of mean IPA for the 60 mg dose relative to the 90 mg dose, an estimated hazard ratio for ticagrelor 60 mg of 0.814 was obtained.</p>		
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。 To control the overall type I error at 5%, the alpha apportioned to each ticagrelor dose-placebo comparison is 0.0269 (2-sided), utilizing the correlation (0.5) between the test statistics. At least one interim analysis is planned at 50% events in this trial (section 12.2.6), with the possibility of further interim analyses as considered necessary by the IDMC. In order to control the type 1 error at 0.0269 (2-sided) per dose comparison, the Haybittle-Peto alphaspending function will govern interim and final statistical testing using the software East (version 5.2 Copyright © 2008 Cytel Inc). A one-sided significance level of 0.001 will be applied to each interim dose-placebo comparison. For example, if only the interim analysis planned when half of the events have occurred is performed, then the significance level applicable to each dose at final analysis is 0.0261(2-sided). With two interims, eg, one at 50% and another at 75% of the events, the significance level applicable to each dose at the final analysis would be 0.0259(2-sided). Should more than two interims be performed, the onesided significance level 0.001 will continue to be applied to the interim dose-placebo comparisons, and the significance level applicable to each dose at the final analysis would be determined using the Haybittle-Peto spending function via East.</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>中間解析が行われた旨は P1793 右 L16 中止基準は記載ない</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。 患者・医療者⇒ダブルブラインド 解析者⇒TIMI グループが独立して実施</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Appendix P25 ・ダブルダミー法で試験。 ・P2Y12 受容体拮抗薬の治療が追加で必要と判断された場合には Modified Study Treatment option に従い、ブラインドが保たれたまま投与が行われた。</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 イベントの発生：Kaplan–Meier estimates of cumulative incidence at 36 months. ハザード比：Cox proportional-hazards model, and all reported P values are two-sided.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1793 右 L20-25</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1799 Supported by AstraZeneca. Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アスピリン単剤での治療群が対象となっているため、他の抗血小板剤との併用からの切り替えた場合のデータがない ・アスピリンや DAPT での治療に認容性のある人を組み込んでいるため、出血リスクが高い患者が外されている可能性がある。 ・発症率の低いことを考えると、相対リスク減少が 20%は妥当かどうか。 ・最近の出血所見、脳卒中の既往、抗凝固薬を服用患者は試験から除外されている点に注意が必要。 		

<p>Results</p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Supplemental Table S1</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のものと、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Supplemental Figure S1</p>

者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲

Appendix P41

Supplemental Figure S1 – Trial Consort Diagram



*Patients who prematurely discontinued study drug were followed for all safety and efficacy endpoints through the end of the trial
 **Includes patients who died after the Common Study End Date
 †Did not have a contact after the Common Study End Date or not listed in a death registry

<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 randomization from October 2010 through May 2013</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>RESULT L2 October2010-May2013</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 試験終了が 2013.10 か明確でない</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1794 L3-L4 median follow up 33 month 中止の日付は記載がない。</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1794 Table1</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1795 右 L13 有効性 intention-to-treat analysis 安全性 FAS</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1797 Figure2 ・ Primary endpoint と Secondary endpoint を分けて記載されていないことに注意。</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。 有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1798 Table3 定義は Appendix D P30-36</p>

Result の限界点
 ・ NNT79 であるが、相対的リスクは 86%で臨床的な意義の 20%減少を達成していない点で本当に臨床的な意義はあると考えられるか。出血リスクは 2 倍程度に増加しているためベネフィットよりリスクが高いのではないかと。
 ・ 心筋梗塞の再発は有意差がついているが、心血管死に有意な差はなく、予後を改善するとは言い難い。

- ・透析が必要な患者、肝機能低下患者は除外されており、一般化するときに注意が必要。
- ・国内では、海外より MI の再発リスクは低いと言われており、また試験組み入れ患者の BW や年齢などを考慮すると、国内に外挿するときに注意が必要。
- ・呼吸苦や高尿酸血症が明らかに多い。
- ・日本人が組み込まれている試験となっているが、人種ごとの副作用の発現の違いについてのデータが示されていない。
- ・ACS の先行試験で除脈の副作用が認められており、本試験ではそれらの患者が除外されていることから除脈に対する副作用を過小評価しないように注意が必要である。
- ・副作用の腎障害発現率がプラセボと比較して若干上昇していることから、腎障害に対するリスクが示唆される。
- ・試験に組み込まれた患者は脂質異常症、高血圧の基礎疾患をもち、多枝病変の患者、PCI 施行者が多く含まれていることから、リスク因子を複数もつ患者が含まれていると判断出来る。

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。 most patients began treatment with ticagrelor after an interruption in dual antiplatelet therapy, since most patients were enrolled close to 2 years after myocardial infarction, and patients were not necessarily excluded from the trial if they had had an intervening bleeding episode or cardiovascular event (except a recurrent myocardial infarction)	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1798 L9~ 一部は記載がみられる
25. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1798 右 L11~14 より出血リスクの高い集団では一般化できない可能性を言っている
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
Discussion の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・中止例が多い考察として、より安定している患者のため、呼吸苦などでより驚きが多くやめてしまっていると考察しているのは試験結果に基づかない。安全性の評価がデータに基づかず不適切。 ・外的妥当性について具体的内容がない。 ・有効性と副作用に基づいた臨床的意義についての議論が必要ではないか。 ・major bleeding の NNH と複合心血管イベントの NNT は両方とも 80 程度であり治療効果に対するリスクが許容できるか疑問がある。 ・60mg、90mg で副作用も効果も差がないことから、安全性を考慮してより低用量の試験についても検討が必要ではないか。 ・致命的な出血については増加がみられていないことは許容できる可能性があるが、呼吸苦や所脈での中止率には注意が必要と思われる。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果の評価>

	アウトカム	なし	
チカグレロル 90mg	493	6557	7050
プラセボ	578	6489	7067
	1071	13046	

NNT	
EER	0.07
CER	0.08
RR	0.85
RRR	0.15
ARR	0.01
NNT	84.32

	アウトカム	なし	
チカグレロル 60mg	487	6558	7045
プラセボ	578	6489	7067
	1065	13047	

NNT	
EER	0.07
CER	0.08
RR	0.85
RRR	0.15
ARR	0.01
NNT	78.98

介入群の発生率：EER

対照群の発生率：CER

RR（相対リスク）=EER/CER

RR<1：介入群の方が効果大 RR>1：介入群の方が効果が劣る（害がある）

RRR(相対リスク減少率) =1-RR

ARR(絶対リスク減少率) =CER-EER

NNT(治療必要数) =1/ARR（小数点以下を切り上げて整数値で表す）

④NNTは必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）

NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

審査報告書評価シート

医薬品名： チカグレロル(ブリリント錠[®])

参考資料：

審査報告書(ブリリント錠 60mg、同 90mg 平成 28 年 5 月 18 日)

添付文書(ブリリント錠 2017 年 2 月改訂(第 2 版))

パンフレット(「適正使用のお願い」アストラゼネカ株式会社)、

医薬品リスク管理計画書

(ブリリント錠 60mg、ブリリント錠 90mg に係る医薬品リスク管理計画書 平成 29 年 3 月 8 日)

<承認審査の評価>

① 審査の概要 主に PEGASUS 試験について

1. 有効性

申請者

P131 7.R.2.3.1 2行目～6行目 PEGASUS試験の全体の有効性について

・主要評価項目とされた投与36カ月時点における複合エンドポイント(心血管死、非致命的な心筋梗塞又は脳卒中)の発現率は、本薬のいずれの用量群でも心血管イベントの発現率がプラセボ群と比較して有意に減少することが示された。

・副次的評価項目(死亡、死因を問わない)の結果も同様の傾向であった。

P133 11行目～ PEGASUS 試験における日本人の有効性について

・主要評価項目とされた心血管イベントの評価から、全集団において本薬90mg及び60mgの1日2回投与は、プラセボと比較して統計学的に有意に心血管イベントの発現を抑制することが示された。

・日本人部分集団においても本薬90 mg群及び60mg群のプラセボ群に対するハザード比[95%信頼区間]は、いずれも1を下回り、全集団の結果と一貫していた。

・リスク因子別にみても明らかな差はなし。

機構

P132 下から11行目～6行目 PEGASUS試験の全体の有効性について

・主要評価項目である心血管死、非致命的な心筋梗塞又は脳卒中の複合イベントの発現率は、本薬群でプラセボ群と比較して有意に低い結果であり、本薬の有効性が検証された。

・死亡を含めた主要評価項目の各構成要素それぞれについては、プラセボ群と本薬群に大きな差がみられないもの(MI、Cardiovascular death)も存在するが、いずれも本薬の有効性を否定するような傾向は示されていない。したがって、PEGASUS試験の成績からOMI患者において、本薬によるプラセボを上回る心血管イベント抑制効果は示されたと判断できる。

P135下から10行目～PEGASUS 試験における日本人の有効性について

・試験に参加した日本人症例数が限られており、かつ日本人部分集団のイベント発現数が少ないため、結果の解釈には限界があるが、心血管イベントの発現率に関するハザード比についての全集団と日本人部分集団との比較、及び患者背景やイベント発現例の患者背景に関する申請者の考察を踏まえると、全集団と日本人部分集団で有効性の成績が一貫していると判断でき、日本人患者においても PEGASUS 試験全体で得られた結果と同様の有効性が期待できる。

・一方、PEGASUS 試験の組入れ基準が5つのリスク因子のいずれかを有するOMI患者とされたことについて、各リスク因子で層別した集団での有効性の検討を目的としたデザインではなかったため、その結果の解釈には限界があり、特に日本人部分集団ではそもそもイベント数が少ないため、リスク因子の種類又は数に関する十分な評価を行うことは困難である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

なし

意見

・ 機構の評価は、申請者の意見とほぼ一致しているが、本剤の投与が適切な患者背景については更なる検討が必要と述べており、より投与患者の背景について慎重になっている点で、適切に評価が行われていると考える。

・ 心血管イベント発現率低下の有効性は期待できる。しかし、リスク因子の種類、数の異なる集団での有効性については、申請者は一貫した本薬の有効性が得られると言っているのに対し、機構は、試験デザイン

やイベント数の少なさからリスク因子の種類、数による有効性は示されていないと判断しており、相違がある。

2. 安全性

申請者

P131 7.R.2.3.1 6行目最後～段落最後まで PEGASUS試験全体の安全性について

・出血の発現率は、事前に予想されていたとおり本薬群で高く、TIMI の定義による Major bleeding の投与36カ月時点におけるプラセボ群と比較した時のハザード比[95%信頼区間]は、90 mg 群 2.69[1.96, 3.70]、60 mg 群 2.32[1.68, 3.21]であった。

・致死的な出血の発現例数は、本薬 90 mg 群 6 例、60 mg 群 11 例、プラセボ群 12 例、頭蓋内出血の発現例数は、本薬 90 mg 群 29 例、60 mg 群 28 例、プラセボ群 23 例であった。本薬 90 mg 群と 60 mg 群の全体的な安全性プロファイルは同様であった。

・出血及び呼吸困難の発現例数は本薬60mg群で数値的に低かったが、本薬90mg群及び60mg群の有害事象の発現傾向は、最長48カ月の投与期間においてほぼ同様であった。

・以上のように、本薬の長期投与により、投与期間全体で一貫したアテローム血栓性イベントの発現抑制を示し、リスク・ベネフィットバランスも良好であったことから、アテローム血栓性イベントの発現リスクの高い患者に対して本薬を長期投与することの妥当性が示された。

P136～P139 5行目 PEGASUS 試験における日本人の安全性について

・全集団と比較した場合、日本人部分集団で群間の不均衡がみられた患者背景は、年齢、性別、組入れ時にアテローム血栓性イベント再発リスク因子を2つ以上有していた患者の割合、無作為割付け後にNSAIDを使用した患者の割合であった。

・日本人部分集団において、本薬90mg群に比べて本薬60mg群でMajor bleeding、出血性有害事象、呼吸困難等の有害事象の発現が多く認められたことについて、確固たる理由と考えられる患者背景因子等を特定することはできなかったが、出血性有害事象の発現には無作為割付け後のNSAID使用が関連している可能性がある。

・また、日本人部分集団における用量群間の安全性プロファイルの傾向は、全集団と一貫していると考えられる。

機構

P132下から5行目～P133 10行目 EGASUS試験全体の安全性について

・Major bleedingの発現率は本薬群ではプラセボ群に比べて高い結果であり、安全性が許容可能であるかはベネフィットとのバランスも踏まえて判断する必要がある。

・申請者の実施した、死亡、心筋梗塞及び脳卒中をベネフィットについての評価項目とし、致死性出血及び頭蓋内出血をリスクについての評価項目としたリスク・ベネフィットの定量的評価に関しては、評価項目の選択及びそれぞれの臨床的な重み付けの違いにより、異なる解釈もし得るため、評価方法としての限界がある点に留意する必要がある。

・特に心血管イベントの発現リスクと比較するのに適切な出血性有害事象の選択内容として、致死性出血及び頭蓋内出血のみを選択し、他の臨床的に重要と考えられる、侵襲的な処置を必要とするような消化管出血等が含まれていなかったため、これらを本薬のリスク・ベネフィットバランスの考慮に使用した場合には、異なる結果となり得る。

・本薬は、アスピリン単剤投与時に比べて出血のリスクが高まることを十分考慮して適用の可否を判断する必要があり、アスピリン単剤投与時に比べれば、必ず出血リスクは増加する状況が許容される症例にのみ、本剤の投与の是非が検討されるべきである。

P141 3行目～P143下から9行目までPEGASUS 試験における日本人の安全性について

・日本人部分集団で本薬90mg群よりも60mg群で出血に関連した有害事象の発現率が高い理由として、リスク因子を 2つ以上有する患者が多かったことを挙げたが、全集団の成績では、複数の因子を有している場合でも、Major bleedingの発現率や出血性有害事象の発現率に異なる傾向は認められないことから、申請者が提示したリスク因子の内訳及びリスク因子の数と出血等の関係から日本人部分集団の出血性イベント等の発現率が全集団と異なる傾向となったことを説明することは難しく、本薬の安全性と用量の関係に国内外差がある可能性も否定されない。

・全集団では本薬60mg群の安全性は90mg群より良好な成績であったが、日本人においては、本薬60mg投与時の安全性は臨床用量に選択されなかった本薬90mg投与時より良好とはいえない可能性に留意してリスク・ベネフィットの判断をする必要があるものと判断する。

・PEGASUS 試験の全集団では、プラセボ群、本薬群のいずれにおいても、出血性有害事象の発現ありの症例ではNSAIDの併用の割合が明らかに高かったことから、約10日間程度の併用期間であっても、アスピリンとNSAIDの併用は出血リスクを増加させ、さらに本薬が併用されることで、より出血リスクが高まる傾向が示され

た。

・安全性の成績については、全集団と日本人部分集団で同様の傾向が示されているとは判断できず、日本人部分集団は十分な群間比較が可能な症例数ではなかったこと、NSAID併用が影響した可能性も考えられること等を考慮しても、日本人では全集団と比較して出血リスクが高い可能性が否定できないことから、心血管イベントの発現リスクが非常に高い背景を有し、本薬投与による心血管イベント抑制効果のメリットが大きいと判断されるOMI患者に限定した上であれば、本薬60mg1日2回を本邦の医療現場に提供することは可能と判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)慎重投与の項目

【慎重投与】2)出血の危険性を高めるおそれがある他の薬剤(非ステロイド性消炎鎮痛剤、抗凝固剤、血栓溶解剤等)を併用している患者(「相互作用」の項参照)

意見

・申請者は、安全性について日本人集団と全集団の成績に差異はないことを言っているが、機構は、侵襲的な処置を必要とするような消化管出血等が含まれていなかったことで、リスク・ベネフィットのバランスが変わる可能性があると言っていて、機構の評価は適切と考えられる。

・NSAID併用による出血リスクの上昇の可能性について、添付文書にも記載されている

・申請者が安全性について深く追求していないのに対して機構が60mgの1日2回投与について、出血のリスクが高まる可能性を十分考慮して適用の可否を判断する必要があると評価していることは妥当と考える。

① 出血リスクについて P151～

申請者 P151～

- ・ 全安全性解析対象集団にいけるMajor bleedingについて、致命的出血及び頭蓋内出血の発現はほとんどなかった。
- ・ 本薬群でMajor bleedingの発現リスクが高くなる傾向は特に胃腸障害で顕著であった。
- ・ 全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析集団のいずれにおいてもMajor bleedingの発現リスクが高くなる背景因子は特定されなかった。
- ・ 臨床開発プログラムにおいて、出血している患者及び頭蓋内出血の既往のある患者は除外されている。

機構 P152～

- ・ TIMIの定義による Major bleeding の大部分が胃腸障害であり、ほとんどが自然発症のものであったことは、本薬投与下の出血リスクの特徴であることが示唆される。頭蓋内出血等の重篤な出血と共に、胃腸出血の発現頻度が高いことについても注意喚起が必要。
- ・ アスピリンによるDAPTの際は出血リスクが増加することは明らかであり、DAPTの必要性を検討し投与を永続する場合は出血性有害事象の発現に十分注意する必要があるため、添付文書においても投与継続の必要性の判断に関しても注意喚起が必要。
- ・ NSAID併用は出血リスクを高める可能性があるため避けることが望ましく、製造販売後の情報収集が必須。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【禁忌】出血している患者(頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)、血友病の患者[出血を助長するおそれがある。]、頭蓋内出血の既往歴のある患者[出血を助長するおそれがある。]

【慎重投与】

1)出血傾向及びその素因のある患者(受傷後または術後間もない患者等)

2)出血の危険性を高めるおそれがある他の薬剤(非ステロイド性消炎鎮痛剤、抗凝固剤、血栓溶解剤等)を併用している患者(「相互作用」の項参照)

【効能効果に関連する使用上の注意】

本剤は、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(クレアチンクリアランス60mL/min 未満)のうち1つ以上を有する陳旧性心筋梗塞患者であって、さらに、患者背景、冠動脈病変の状況等から、イベント発現リスクが特に高く、出血の危険性を考慮しても、抗血小板剤2剤併用療法の継続が適切と判断される患者のみに投与すること。

【重要な基本的注意】

(4)初回負荷投与及びアスピリンとの併用によって出血リスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。

(5)アスピリン及び本剤にさらに経口抗凝固剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。

意見

- ・ 致命的出血及び頭蓋内出血の既往のある患者は除外されていること、胃腸障害で出血の発現リスクが高くなることは申請者と機構で一致しており、それらは注意喚起が必要であるとする機構の意見は妥当。
- ・ 添付文書はDAPTの必要性の検討、NSAID併用の出血リスクに対する注意の記載はあるが、胃腸障害の発現リスクが高いことに関しては副作用の項目を見ないと読み取れず、特別な注意喚起は行っていない。

② 徐脈のリスクについて P153～

申請者 P153～

- ・ 全安全性解析対象集団における徐脈性不整脈に関連する有害事象の100患者年あたりの発現例数は本薬90mg群、60mg群、プラセボ群で同程度であった。日本人安全性解析対象集団においては全安全性解析対象集団に比べて低かった。
- ・ 全安全性解析対象集団における徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現例数は、本薬群でプラセボ群に比べて多かった。この結果は浮動性めまい、低血圧、失神が本薬群でプラセボ群より多く発現したためであるが、その原因は不明。
- ・ これらからOMI患者でもACS患者と比較して異なる傾向は認められず、ACS患者と同様の注意喚起を行うことで十分。

機構 P154～

- ・ 徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象はプラセボ群より多く、注目すべき所見として浮動性めまい、低血圧、失神が認められた。ACS患者と同様にOMI患者においても十分に注意喚起し、製造販売後に情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【慎重投与】(2)徐脈の発現リスクの高い患者(洞不全症候群、第2度、第3度房室ブロックを有する患者等)

【重要な基本的注意】(7)徐脈の発現リスクの高い患者への本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。[洞不全等の徐脈が発現する可能性がある。]

意見

徐脈性不整脈について十分に注意喚起すべきとしている機構の判断は妥当。

③ 呼吸困難のリスクについて P154～

申請者 P154～

- ・ 全安全性解析対象集団における呼吸困難に関連する有害事象の100患者年あたりの発現例数はプラセボ群に比べて高かった。日本人安全性解析対象集団では、呼吸困難に関連する有害事象の発現率は全安全性解析対象集団に比べて低かった。プラセボ群に比べて高い傾向は全安全性解析対象集団の結果と同様であった。
- ・ 全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団ともいずれの投与群でも、呼吸困難に関連する有害事象の発現割合は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有するサブグループで既往歴のないサブグループに比べて高かった。
- ・ 呼吸困難に関連する有害事象は多くみられたが、その大半は軽度から中等度のものであった。
- ・ 心不全又は呼吸器疾患に関連する有害事象に起因するものではないことが示された。
- ・ 添付文書には「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の記載で十分な注意喚起が可能。

機構 P155～

- ・ 呼吸困難に関連する有害事象は、重要な副作用の1つであり、呼吸困難に関連する有害事象により本薬の投与中止に至った症例が多いと考えられることから注意が必要。
- ・ PEGASUS試験の結果から、約5割が30日以内に発現しており、特に投与開始直後から約1ヶ月間は呼吸困難に関連する有害事象の発現に注意する必要がある。ただし、投与開始1ヶ月以降、180日以降であっても呼吸困難に関連する有害事象の発現は認められており、常に発現リスクがある。
- ・ 添付文書において十分注意喚起するとともに、発現時期についても情報提供することが必要である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【慎重投与】(4) COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する患者[呼吸困難が発現する可能性がある。]

【重要な基本的注意】COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患やうつ血性心不全の合併等により呼吸困難を発現する可能性のある患者への本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。また、本剤投与中に呼吸困難が発現した場合には、適切な検査を行い、必要に応じて処置を行うこと。症状の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

意見

- ・ 呼吸困難に関連する副作用を重要な副作用と位置付けている機構の判断は妥当。
- ・ 機構は発現時期についての情報提供を求めているが、添付文書には発現時期についての記載はない。

④ 血清クレアチニン上昇、腎機能障害の発現リスクについて P156～

申請者

- ・ 全安全性解析対象集団において、本薬群では治療期間を通して、血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められ、eGFR の平均値にわずかな低下が認められた。
- ・ 日本人安全性解析対象集団では、投与終了時における血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量はいずれの投与群でもわずかに増加したが、その増加量は3投与群で同程度であった。
- ・ 血清クレアチニン値の最大変化率は30%以下の症例の割合がいずれの群でも最も多く、その割合は、全安全性解析対象集団では、69.2%、70.2%及び 70.9%であり、日本人安全性解析対象集団では、80.7%、74.6%及び72.6%であった
- ・ 全安全性解析対象集団において、100患者年あたりの発現例数はいずれの投与群も同程度であった。
- ・ 腎臓関連の有害事象については、OMI 患者に本薬を投与した場合においても、ACS 患者に本薬を投与したときと比較して異なる傾向は認められなかった。
- ・ PLATO試験及び PEGASUS 試験の結果からは、本薬投与で認められた血清クレアチニン値の増加が、特定の治療及び本薬の投与中止が必要となるような臨床的に重要な転帰に至ることは示唆されなかった。したがって、ACS 患者及びOMI患者に本薬を投与する場合、標準的な診療以上にクレアチニン値を追跡する必要はない。PLATO試験及びPEGASUS試験の結果を踏まえ、血中クレアチニン増加を副作用として添付文書に記載するが、特別な注意喚起は不要である。

機構

- ・ PEGASUS 試験では、本薬投与期間中に血清クレアチニン値が上昇する傾向が認められたものの、プラセボ群と比較して明らかに大きく増加する傾向はみられてない。
- ・ 現時点では、本薬による血清クレアチニン上昇リスクについては、類薬であるクロピドグレルと同様に添付文書上で情報提供した上で、通常のOMI患者の診療における血液検査の頻度で血清クレアチニンを含めた腎機能に関するモニタリングを行うことが適切と判断する

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

なし

意見

- ・ 血清クレアチニン上昇のリスクは明らかに増加する傾向はみられていないため、通常の血液検査の頻度でモニタリングを行うことが適切とする機構の判断は妥当。
- ・ 添付文書にはモニタリングについての記載がない。

⑤ 血清尿酸値の増加について P157～

申請者

- ・ PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験において、尿酸値増加が認められた多くの患者は痛風症状を発現しておらず、本薬投与において定期的に血清尿酸値を測定する必要はない。
- ・ 尿酸値の増加がみられた場合、本薬の投与を中止することは推奨されない。高尿酸血症に関しては PLATO 試験の結果から、痛風に関しては PEGASUS 試験の結果から、本薬投与がそれぞれの事象の発現に関連している可能性が示されたことから、添付文書にそれぞれ副作用として記載するが、特別な注意喚起は不要である。

機構 P158～

- ・ PEGASUS 試験においても、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験と同様に、本薬投与期間中には血清尿酸値の明らかな増加が認められており、本薬による高尿酸血症のリスクが示されているものと判断する。また、PEGASUS 試験ではプラセボ群に比べて本薬群で痛風を発現した患者が多くみられており、本薬の長期投与に際しては、痛風発作のリスクが増加する可能性も否定できない。
- ・ 本薬の投与期間中には高尿酸血症及び痛風の発現リスクに留意し、血清尿酸値の推移を観察することが必要である。また、高尿酸血症のリスク及び痛風に対する懸念について添付文書上で注意喚起することも必要である。さらに、高尿酸血症、及び痛風も含めた高尿酸血症に関連した有害事象について、製造販売後に情報収集を行う必要があると判断する

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【慎重投与】(5)高尿酸血症、痛風又は尿酸腎症の既往のある患者[血清尿酸値の増加が認められている。]

意見

- ・ 申請者は特別な注意喚起は不要としているが、機構は血清尿酸値の推移を観察することが必要と述べており、判断は妥当。
- ・ 添付文書上は既往のある患者に対して慎重投与としているにとどまり、モニタリングについての記載はない。

3. その他

脳梗塞又はTIAの機能歴のある患者への投与について P162～

申請者

PEGUSAS試験実施中に他の抗血小板薬について虚血性脳卒中の既往を有する患者で頭蓋内出血のリスクを増加させる可能性があるとして報告されたことを受け、虚血性脳卒中の既往を有する患者を除外している。TIAの既往を有する患者については引き続き実施され、心血管イベントの、プラセボ群に対するハザード比[95%信頼区間]は本薬 90 mg 群で 0.85[0.40, 1.83]、本薬 60 mg 群で 0.57[0.25, 1.30]であった。TIMI の定義による Major bleeding の発現例は、0 例、3 例及び 0 例であった。

日本人部分集団で本薬の有効性及び安全性を評価することはできなかったものの、全集団の評価では、OMI患者に本薬を投与した場合においても、ACS 患者に本薬を投与したときと大きく異なる傾向は認められなかった。

以上より、現時点では、脳梗塞又は TIA の既往を有する患者であることを理由に本薬投与を避ける必要はないと考えるが、PEGASUS 試験では虚血性脳卒中の既往を有する患者が除外されたことを考慮し、添付文書に虚血性脳卒中の既往歴のある患者に1年を超えて本剤を投与する場合は注意する旨を記載する。

機構 P163～

虚血性脳卒中の既往を有する患者の PEGASUS 試験への組入れが試験期間中に中止されたため、PEGASUS 試験の成績から、虚血性脳卒中の既往を有する患者における本薬 の有効性及び安全性を十分に検討することができない。また、TIA の既往を有する患者もごく少数例であったことから、現時点ではTIA の既往のあるOMI患者における長期の有効性及び安全性についても十分な評価はできない。

虚血性脳卒中や TIA の既往を有するOMI 患者において本薬とアスピリンと併用した場合の有効性及び安全性に関する評価は十分ではないこと、日本人 ACS 患者においても本薬投与時にクロピドグレル投与時を上回る出血リスクが否定されていないことを考慮すると、リスク・ベネフィットバランスの観点から、ACS よりも心血管イベントの発現率が低下していると想定される OMI では、虚血性脳卒中又は TIA の既往を有する患者への本薬の投与は推奨されない

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【重要な基本的注意】

脳梗塞又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者では、出血のリスクが特に高まる可能性があるため、本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。[陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国際共同 第Ⅲ相試験(PEGASUS試験)では、出血リスクを考慮して、虚血性脳卒中の既往歴のある患者の組入れが中止された。]

意見

- ・ 申請者が脳梗塞又はTIAの既往を有する患者であることを理由に本薬を避ける必要はないと言っているのに対し、機構は虚血性脳卒中の既往を有する患者への投与はリスク・ベネフィットバランスの観点から推奨されないとしており、機構の判断は妥当。
- ・ 上記に準じて添付文書は「避けることが望ましい」という表現になっている。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者P122～123から抜粋

・DESを留置した患者ではステント血栓症のリスクが治療後1年以上経過してもある程度持続し、一旦発症すれば死亡もしくは心筋梗塞等の重篤な合併症へとつながるため、長期にわたるDAPTは有用と考えられているが、出血の合併症等が増加する懸念もある。

・したがって、発症後1年を超える患者に対してどの程度の期間にわたってDAPTを続けるべきかについては将来取り組むべき課題とされている。

・PEGASUS試験の結果、心筋梗塞の既往歴(1～3年前)を有するアテローム血栓性イベントの発現リスクの高い患者に対して、基礎療法のアスピリンに加えて本薬90mg又は60mgを1日2回長期併用投与したときの心血管イベント(心血管死、心筋梗塞又は脳卒中)の発現率は、プラセボ投与時と比較して有意に低かった。

・安全性に関しては、出血及び呼吸困難の発現率が本薬 60 mg 群で数値的に低かったものの、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群での有害事象の内訳や発現割合は、最長 48 カ月の投与期間においてほぼ同様であった。これらの結果は、日本人部分集団においても同様であった。

・以上より、アテローム血栓症の発現リスクの高い患者に対して本薬を長期投与することの妥当性が示された。よって、本薬を「陳旧性心筋梗塞患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の効能・効果で医療現場に提供することが適切と考える。

機構P123下から4行目～P125から抜粋

・PEGASUS 試験において、本薬群のプラセボ群に対する有意なイベント抑制効果が示されたことから、ACS 発症後 1年以上経過した患者の中に、本薬のイベント抑制効果によるメリットを得られる患者が存在することは否定しない。

・OMI患者におけるアスピリン併用投与時の本薬の有効性及び安全性を前向きに評価したエビデンスが構築されたことは意義があり、個々の患者におけるリスク・ベネフィット判断の際に、PEGASUS 試験の成績を参考にすることができる点は本薬のメリットといえる。

・一方で、PEGASUS試験ではPEGASUS試験において見込まれるイベント発現率とエフェクトサイズを踏まえると、本薬群のプラセボ群に対する優越性を検証するために 1 群約 7000 例もの症例登録を要する試験を実施する必要があったこと、複合イベントの発現率(36カ月時点のKM%)が、プラセボ群 8.2%、本薬 60 mg 群 6.9%、90 mg 群 7.8%であったこと、本薬とアスピリンによるDAPTの長期継続に伴う出血性の副作用のリスクがあること等を考慮すると、PEGASUS試験の組入れ基準を満たす患者全てが本薬の適切な投与対象であるとは考えにくい。

・日本人ではさらに、外国人に比べてベースラインの心血管イベント発現リスクが低い傾向があり、PEGASUS 試験の対象患者が、日本人における心血管イベントの高リスクの対象集団を適切に反映していなかった可能性も考慮すべき。また、Major bleeding及び呼吸困難の発現率が本薬60mg群では全集団よりも高く、リスク・ベネフィットバランスが日本人部分集団では全集団と異なる可能性が否定できない成績であった。

・本薬の投与対象としては、OMI 患者のうち特に心血管イベントの発現リスクが高い患者が選択されるべきであり、単にPEGASUS試験の組入れ基準ではなく、本薬適用の可否を十分に考慮することが重要である。

・以上を踏まえ、医療現場において、心筋梗塞発症後 1年以上経過した心血管イベント発現リスクが特に高い OMI 患者が適切に選択され、適切に安全対策が講じられるという前提であれば、治療の選択肢を増やすという点で、心血管イベントの発現リスクの特に高 OMI 患者に対して、本薬とアスピリンの併用を医療現場に提供する意義はあるものと判断する。

・以上より、OMIでのDAPT について、標準治療であるアスピリン単独と比較した試験成績がある P2Y12 受容体拮抗薬は現時点では本薬のみであることから、本薬は、本薬以外の P2Y12 受容体拮抗薬の投与が可能か否かにかかわらず、心血管イベントの発現リスクの特に高い背景を有する OMI 患者に使用する薬剤と位置付けることが適切と判断した。

・OMI患者において、本薬を用いたDAPTが適切であるのか否かは、患者の背景因子、心血管イベントの発現リスク、副作用の発現状況、PEGASUS試験の結果等を考慮して、医療現場で個別に検討するべきであり、OMI に対する DAPTの期間も個別に判断されるべきである。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【効能効果】

ブリリント錠60mg: 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

【効能効果に関連する使用上の注意】

本剤は、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(クレアチニンクリアランス60mL/min 未満)のうち1つ以上を有する陳旧性心筋梗塞患者であって、さらに、患者背景、冠動脈病変の状況等から、イベント発現リスクが特に高く、出血の危険性を考慮しても、抗血小板剤2剤併用療法の継続が適切と判断される患者のみに投与すること。

意見

・申請者は、本薬の長期投与により、投与期間全体で一貫したアテローム血栓症の発現抑制が示され、リスク・ベネフィットバランスも良好であったため本薬の長期投与が妥当であると言っているのに対し、機構は、日本人と外国人の心血管イベント発症リスクのベースラインの違いや、本薬とアスピリンによるDAPTの長期継続に伴う出血性の副作用のリスク等を考慮すると、PEGASUS 試験の組入れ基準を満たす患者全てが本薬の適切な投与対象であるとは考えにくいと言っており、より心血管イベントのリスクの高い背景を有する患者に使用する

べきと判断している。機構の判断は適切と考える。

・添付文書には、イベント発症リスクが特に高く、出血の危険性を考慮しても・・・の一文が使用上の注意の一文に記載あり、審査内容を反映していると考ええる。

② 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目（ 出血、呼吸困難、アナフィラキシー、血管浮腫、徐脈性不整脈 ）

評価（企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討）

適切

アナフィラキシー、血管浮腫については承認時でやりとりがなされていない項目であるが、海外市販後の報告から設定されており、適切であると判断。

2. 重要な潜在的リスク

項目（ 腎機能障害、痛風関連、高齢者における安全性、薬物相互作用 CYP3A 誘導・阻害剤、P-gp 阻害 ）

評価（企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討）

適切

3. 重要な不足情報

項目（ 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 ）

評価（企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討）

適切

③ コスト面の評価（既存薬との治療費の比較）

各薬剤の薬価で比較

バイアスピリン 5.6 円

ブリリント 60mg 1日2回 100.7 円 × 2 = 201.4 円

単剤と比べると、201.4 円/day の追加

プラビックス 75mg 1日1回 201.2 円（クロピドグレル 75mg 90.9 円）

エフィエント 3.75mg 1日1回 282.7 円

他の DAPT の継続と比べると、

ジェネリックを使用したクロピドグレルよりは 110.5 円安く、エフィエントと比べると 81.3 円安い

< 評価のまとめ >

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

- ・ OMI 患者に対する使用について、対象患者を限定して承認した機構の判断は適切。
- ・ 申請者が良好なリスク・ベネフィットを示したと述べているのに対し、機構は日本人における本薬のリスク・ベネフィットバランスは劣る可能性が否定できないとしている点は適切。
- ・ 明確な対象患者のリスク・ベネフィットは明らかにされておらず、審査のやりとりにあったように、対象患者については医療現場での個別の判断に委ねられているが、その判断材料となる情報の提供については、添付文書等の記載は不十分であり、論文や審査報告書まで読み込む必要がある薬剤。

ブリリタ錠パンフレット評価

引用：パンフレット 適正使用のお願い TSD290 イ 2016年12月作成

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
p1	「本冊子は適正使用推進を目的に作成されており、本剤投与に際しての注意事項、出血など発現する可能性のある副作用とその対策について紹介しています。」とあり、有効性より安全性を主体に作成されている。
p3-4	有効性について各試験の結果のみしか記載されていない。 <ul style="list-style-type: none"> ・PC に抵触するため（？）記載できないのかもしれないが、海外での PLATO 試験の結果と比較してアジア共同第 3 相試験ではクロピドグレルと比較して劣る傾向であったことを統計学的に比較できるほどの症例数ではなかったことを明記し記載しても良いのではないか？ ・アジア共同第 3 相試験の KM 曲線の方にはハザード比、p 値の記載なし ・各試験での患者集団の違いや選択基準、除外基準の情報がなく、読み手側が結果を把握しにくい。 ・「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該当する患者」として、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な患者とあり、そのような患者に投与を推奨しているような印象を受ける。
p7	陳旧性心筋梗塞に対しての国際共同第 3 相試験の結果について、PC に関連するからと思われるが、90mg 群の結果が記載されていない。
p7	Kaplan-Meier プロットの投与期間について、評価は 36 カ月時点で行っているが、表は 44 カ月までとなっている。44 カ月の時点で若干差が広がっているようにも見え、PC(2)を逸脱する可能性がある。

p9-12	<p>副作用（出血）</p> <p>各臨床試験での Major bleeding の結果については表の数値と KM 曲線のみでクロピドグレル群と比較して、本薬群で出血性有害事象が多く発現する・・・のような具体的記載ない。</p> <p>(p11 のように具体的な情報も記載あり)</p> <p>p12 「出血のリスク因子となる患者背景」</p> <p>添付文書の慎重投与（1）の記載であるが、出血リスクを伴う患者について羅列している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アジア共同第 III 相試験の全患者集団及び日本人患者集団では、75 歳以上で本薬群の Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられた・・・のような情報を入れても良いのではないか？ ・ワルファリンなど経口抗凝固薬の 3 剤併用時の出血リスクについては特に注意が必要と機構より指摘されていたことからもう少し具体的な記載を入れたほうが良いのではないか？
p10	<ul style="list-style-type: none"> ・ Major bleeding の記載に留まっており、消化管出血のリスクについては記載がない。RMP では軽微な出血から致命的又は生命を脅かす出血まであらゆる重症度での出血の発現がみられていることを述べている。
P12	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「慎重に投与」する事項と「避けることが望ましい」事項、「禁忌」事項が混在しており、リスクの度合いがわかりにくい印象がある（上から 2 行目には「慎重に投与してください。」とあり、誤解を招く可能性がある。）
p13	<p>副作用（呼吸困難）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「大半は軽度から中等度で、多くは投与中に回復しました」と記載されているが、機構の見解では本薬の重要な副作用の一つであるとし、呼吸困難の発現時に適切な対応がとられるように添付文書の記載等を整備するとありながら、副作用について軽視しているようにも読み取れる。審査報告書には「海外市販後臨床試験において、呼吸困難を理由に本薬の中止、あるいは他剤への切替えがなされているとの報告がある」との記載あり、そのような情報も必要ではないか？
P13	<ul style="list-style-type: none"> ・ 好発時期の記載から、30 日以降、180 日以降の発現も注意が必要であることは読み取れない。
p14	<p>副作用（徐脈性不整脈）</p> <p>記載はあるものの審査報告 (p103) では「クロピドグレル群と比較して、本薬群では、特に投与初期に洞不全等に基づく徐脈を生じるリスクが高い」や ACS 患者においては、原疾患に起因する徐脈に上乗せされる可能性があることから、十分な対策や注意喚起が不可欠とあるが、十分な対策がなされていない。</p>
p15	<p>副作用（血管浮腫、過敏症）</p> <p>海外市販後報告の情報であり、記載された 6 例が全てなのか、重症度、頻度等の情報が不足している。</p>

p16	副作用（腎機能障害、痛風） 対処方法について具体的記載がない 「診療における血液検査の頻度で血清クレアチンを含めた腎機能に関するモニタリングを行うことが適切」や「血清尿酸値の推移を観察することが必要」と審査報告では指摘されているが、あまり反映されていない。
p17-18	相互作用 情報の羅列のみで、何に注目すべきは判断しづらい。 曝露量の変化が根拠となっているのであれば、AUC の変化率を記載しても良いのではないか？ CYP3A による影響が少ない他剤を考慮すると追記しても良い。