

# 市販直後調査

2021年12月～2022年6月

対象：虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化  
又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制

2021年12月改訂（第15版）

日本標準商品分類番号

873399

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗血小板剤  
処方箋医薬品  
プラスグレル塩酸塩製剤

**エフィエント<sup>®</sup>錠2.5mg**  
**エフィエント<sup>®</sup>錠3.75mg**  
**エフィエント<sup>®</sup>錠5mg**  
**エフィエント<sup>®</sup>OD錠20mg**  
EFIENT<sup>®</sup> TABLETS, OD TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠、素錠（口腔内崩壊錠）																				
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）																				
規格・含量	エフィエント錠 2.5mg :1錠中にプラスグレル塩酸塩 2.74mg（プラスグレルとして 2.5mg）を含有 エフィエント錠 3.75mg :1錠中にプラスグレル塩酸塩 4.12mg（プラスグレルとして 3.75mg）を含有 エフィエント錠 5mg :1錠中にプラスグレル塩酸塩 5.49mg（プラスグレルとして 5mg）を含有 エフィエントOD錠 20mg :1錠中にプラスグレル塩酸塩 22mg（プラスグレルとして 20mg）を含有																				
一般名	和名：プラスグレル塩酸塩（JAN） 洋名：Prasugrel Hydrochloride（JAN）																				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>エフィエント錠 2.5mg</td><td>2015年8月25日</td><td>2015年11月28日</td><td>2015年11月30日</td></tr><tr><td>エフィエント錠 3.75mg</td><td>2014年3月24日</td><td>2014年5月23日</td><td>2014年5月27日</td></tr><tr><td>エフィエント錠 5mg</td><td>2014年3月24日</td><td>2014年5月23日</td><td>2014年5月27日</td></tr><tr><td>エフィエントOD錠 20mg</td><td>2018年8月10日</td><td>2018年11月28日</td><td>2018年11月28日</td></tr></tbody></table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	エフィエント錠 2.5mg	2015年8月25日	2015年11月28日	2015年11月30日	エフィエント錠 3.75mg	2014年3月24日	2014年5月23日	2014年5月27日	エフィエント錠 5mg	2014年3月24日	2014年5月23日	2014年5月27日	エフィエントOD錠 20mg	2018年8月10日	2018年11月28日	2018年11月28日
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日																		
エフィエント錠 2.5mg	2015年8月25日	2015年11月28日	2015年11月30日																		
エフィエント錠 3.75mg	2014年3月24日	2014年5月23日	2014年5月27日																		
エフィエント錠 5mg	2014年3月24日	2014年5月23日	2014年5月27日																		
エフィエントOD錠 20mg	2018年8月10日	2018年11月28日	2018年11月28日																		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 技術提携：宇部興産株式会社																				
医薬情報担当者の連絡先																					
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>																				

本IFは2021年12月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコード(裏表紙掲載)を読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	10
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	10
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	10
6. RMP の概要	3	12. その他	10
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	11
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	11
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	13
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	13
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	16
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	18
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	18
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	23
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	26
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	42
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1) 有効性検証試験	42
III. 有効成分に関する項目	6	2) 安全性試験	79
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	83
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	92
(2) 溶解性	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	92
(3) 吸湿性	6	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	93
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	94
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	98
(6) 分配係数	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	98
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	98
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	98
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	100
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	108
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	109
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	109
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	109
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	109
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	111
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	111
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	115
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	115
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	115
(3) 熱 量	8	(3) 消失速度定数	115
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力 価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		

(4) クリアランス .....	115	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	139
(5) 分布容積 .....	115	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	139
(6) その他 .....	115		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	115	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	140
(1) 解析方法 .....	115	1. 薬理試験 .....	140
(2) パラメータ変動要因 .....	115	(1) 薬効薬理試験 .....	140
4. 吸 収 .....	116	(2) 安全性薬理試験 .....	140
5. 分 布 .....	116	(3) その他の薬理試験 .....	140
(1) 血液－脳関門通過性 .....	116	2. 毒性試験 .....	140
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	116	(1) 単回投与毒性試験 .....	141
(3) 乳汁への移行性 .....	117	(2) 反復投与毒性試験 .....	141
(4) 髄液への移行性 .....	117	(3) 遺伝毒性試験 .....	141
(5) その他の組織への移行性 .....	117	(4) がん原性試験 .....	142
(6) 血漿蛋白結合率 .....	118	(5) 生殖発生毒性試験 .....	142
6. 代 謝 .....	118	(6) 局所刺激性試験 .....	142
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	118	(7) その他の特殊毒性 .....	143
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	119	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	144
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	120	1. 規制区分 .....	144
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	120	2. 有効期間 .....	144
7. 排 泄 .....	120	3. 包装状態での貯法 .....	144
8. トランスポーターに関する情報 .....	120	4. 取扱い上の注意 .....	144
9. 透析等による除去率 .....	120	5. 患者向け資材 .....	144
10. 特定の背景を有する患者 .....	121	6. 同一成分・同効薬 .....	144
11. その他 .....	123	7. 国際誕生年月日 .....	144
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	124	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	144
1. 警告内容とその理由 .....	124	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	145
2. 禁忌内容とその理由 .....	124	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	145
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	124	11. 再審査期間 .....	145
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	124	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	145
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	125	13. 各種コード .....	146
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	126	14. 保険給付上の注意 .....	146
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	126	<b>XI. 文 献</b> .....	147
(2) 腎機能障害患者 .....	127	1. 引用文献 .....	147
(3) 肝機能障害患者 .....	127	2. その他の参考文献 .....	147
(4) 生殖能を有する者 .....	127	<b>XII. 参考資料</b> .....	148
(5) 妊婦 .....	128	1. 主な外国での発売状況 .....	148
(6) 授乳婦 .....	128	2. 海外における臨床支援情報 .....	152
(7) 小児等 .....	128	<b>XIII. 備 考</b> .....	155
(8) 高齢者 .....	128	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	155
7. 相互作用 .....	129	(1) 粉碎 .....	155
(1) 併用禁忌とその理由 .....	129	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	155
(2) 併用注意とその理由 .....	129	2. その他の関連資料 .....	155
8. 副作用 .....	129		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	129		
(2) その他の副作用 .....	131		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	138		
10. 過量投与 .....	138		
11. 適用上の注意 .....	139		
12. その他の注意 .....	139		

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
BMI	body mass index	肥満度指数
BMS	bare metal stent	ベアメタルステント
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CAS	carotid artery stenting	頸動脈ステント留置術
CEA	carotid endarterectomy	頸動脈内膜剥離術
DES	drug-eluting stent	薬剤溶出性ステント
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised	—
EM	extensive metabolizer	代謝正常型
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IM	intermediate metabolizer	代謝中間型
IPA	inhibition of platelet aggregation	血小板凝集抑制率
LD	loading dose	初回負荷用量
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MD	maintenance dose	維持用量
mRS	modified Rankin Scale	—
OD	orally disintegrating	口腔内崩壊
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション （経皮的冠動脈形成術）
PM	poor metabolizer	代謝不全型
PRASFIT-ACS	PRASugrel compared to clopidogrel For Japanese PatIenTs with ACS Undergoing PCI	—
PRASFIT-Elective	PRASugrel For Japanese PatIenTs with Coronary Artery Disease Undergoing Elective PCI	—
PRU	P2Y <sub>12</sub> reaction unit	—
PTA	percutaneous transluminal angioplasty	経皮的にバルーンによる血管拡張術
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TIMI	thrombolysis in myocardial infarction	—
TOAST	trial of org 10172 in acute stroke treatment	—
TRITON-TIMI	TRial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing platelet inhibitiON with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction	—
VASP	vasodilator-stimulated phosphoprotein	血管拡張因子刺激性 リン酸化タンパク質

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エフィエント錠（一般名：プラスグレル塩酸塩）は、第一三共株式会社と宇部興産株式会社が創製した ADP 受容体阻害剤である。

海外では、2009 年 2 月に欧州、7 月に米国において承認されて以来、世界 85 ヶ国で承認（2021 年 2 月現在）され、経皮的冠動脈形成術（PCI）施行予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）患者における血栓性イベントの抑制を適応症として使用されている。

本邦においては、第Ⅱ相臨床試験までの結果から日本人患者に適した用量を設定し、2 つの第Ⅲ相臨床試験において本剤の日本人患者における有効性と安全性を確認した。これらの試験結果を基に、「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患：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）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能又は効果で「エフィエント錠 3.75mg」及び「エフィエント錠 5mg」について 2014 年 3 月製造販売承認を取得した。

その後、本剤の医療現場での使用上、低体重（体重 50kg 以下）で年齢、腎機能等の他の出血リスク因子及び血栓性イベントの発現リスクを評価した上で、必要に応じて維持用量の減量を考慮する場合の剤形として「エフィエント錠 2.5mg」の剤形追加申請を行い 2015 年 8 月製造販売承認を取得した。また、初回負荷用量を服用する際の患者負担軽減のため、服薬が 1 錠で済む「エフィエント錠 20mg」\*の剤形追加申請を行い 2016 年 1 月製造販売承認を取得した。

本剤の適応である急性冠症候群患者では、重症度により嚥下困難がある人や水分摂取制限を受けている人が存在し、フィルムコーティング錠などの通常の錠剤では服薬が困難な場合がある。PCI 治療においては、PCI 施行後の心血管イベントやステント血栓症の予防のため血小板凝集を確実に抑制することが求められることから、緊急治療において水分を取らずに服薬できる口腔内崩壊（OD）錠は臨床的に有用であると考えられた。このため、PCI 施行時の初回負荷用量に使用する 20mg 製剤について、水なしでも服薬可能な「エフィエント OD 錠 20mg」の剤形追加申請を行い 2018 年 8 月に製造販売承認を取得した。

本剤は、その作用機序から虚血性脳血管障害患者における再発抑制効果が期待され、虚血性脳血管障害患者を対象とした臨床薬理試験、第Ⅱ相臨床試験及び 3 つの第Ⅲ相臨床試験を国内で実施した。この結果、再発抑制に対する本剤の有用性が確認されたことから、「虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）」の効能又は効果で「エフィエント錠 2.5mg」及び「エフィエント錠 3.75mg」について製造販売承認事項一部変更承認申請を行い 2021 年 12 月に承認を取得した。

\*2019 年に販売中止、2021 年 3 月末日で経過措置期間が満了した。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び第Ⅲ相待機 PCI 対象試験において、PCI を施行予定の急性冠症候群患者及び待機冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者 a) に本剤を投与した結果、投与開始から投与開始後 24 週までの主要心血管イベント b) の発現率は、それぞれ 9.3% (64/685 例)、4.1% (15/370 例) であった。

（「V. 治療に関する項目」参照）。

(2) 第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験において、PCI を施行予定の急性冠症候群患者に本剤を投与した結果、血小板凝集能 PRU 値は初回負荷用量（LD）投与開始前  $324.5 \pm 58.97$ 、LD 投与 2～4 時間後には  $207.5 \pm 115.42$  であった（「V. 治療に関する項目」参照）。

(3) 第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び第Ⅲ相待機 PCI 対象試験において、本剤投与 4 週後の CYP2C19 遺伝子多

## I. 概要に関する項目

型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値は、PCI を施行予定の急性冠症候群患者では EM 171.3±71.25、IM 189.0±66.24、PM 175.2±72.32、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者<sup>a)</sup>では、EM 181.2±68.63、IM195.0±69.98、PM 205.2±74.95 であった (「V.治療に関する項目」参照)。

(4) 脳梗塞再発のリスク因子<sup>b)</sup>を有する血栓性脳梗塞患者<sup>d)</sup>を対象とした第Ⅲ相試験において脳心血管系イベント<sup>c)</sup>の発現率は、本剤群 6.8% (8/118 例)、クロピドグレル群 7.1% (8/112 例) であり、クロピドグレル群に対する本剤群のリスク比 (95%信頼区間) は、0.949 (0.369~2.443) であった。

脳梗塞再発のリスク因子<sup>b)</sup>を有する血栓性脳梗塞患者<sup>d)</sup>を対象とした第Ⅲ相試験併合解析において、本剤群の脳心血管系イベント<sup>c)</sup>の発現率は 3.4% (45/1,337 例) であった。(「V.治療に関する項目」参照)

(5) 脳梗塞再発のリスク因子<sup>b)</sup>を有する血栓性脳梗塞患者<sup>d)</sup>を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤投与 4 週後の CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値は、EM 116.5±47.94、IM 98.5±64.22、PM 135.8±50.06 であった (「V.治療に関する項目」参照)。

(6) 本剤は、活性代謝物に変換された後、血小板膜上の ADP 受容体 (P2Y<sub>12</sub>) を選択的かつ非可逆的に阻害することで血小板凝集を抑制する (「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。

(7) 重大な副作用として、出血、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、過敏症、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症があらわれることがある (「VIII.安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

- a) 経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される下記の虚血性心疾患  
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)、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
- b) 心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント
- c) 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往
- d) TOAST 分類における大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当
- e) 脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死の複合エンドポイント

### 3. 製品の製剤学的特性

エフィエント OD 錠 20mg は水なしでも水ありでも服用可能な剤形であり、エフィエント錠 20mg\*との生物学的同等性が確認されている (「VII.薬物動態に関する項目」参照)。

\*2019 年に販売中止、2021 年 3 月末日で経過措置期間が満了した。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMP の概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：エフィエントの適正使用について (出血関連事象) ・患者向け資料：エフィエント錠を服用される患者さんへ (「XIII.2.その他の関連資料」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について (令和 3 年 12 月 24 日 保医発 1224 第 8 号) (「X.14.保険給付上の注意」参照)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)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。

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない



## 6. RMP の概要

## 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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】
出血	肝機能障害・黄疸	高度の心疾患のある患者での安全性
貧血	無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症	肝機能障害患者での安全性
血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）	血球減少症	頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者での安全性
血小板減少症	結腸直腸癌	腎機能障害患者での安全性
過敏症（血管浮腫を含む）		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）を行った患者での安全性
		初回負荷投与のタイミング毎の安全性
		長期投与における安全性
1.2 有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性	維持用量 2.5mg を投与した場合の有効性	
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動
なし		医療従事者向け資材（エフィエントの適正使用について（出血関連事象））の作成と提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		患者向け資材（エフィエント錠を服用される患者さんへ）の作成と提供
なし		

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

エフィエント<sup>®</sup>錠 2.5mg

エフィエント<sup>®</sup>錠 3.75mg

エフィエント<sup>®</sup>錠 5mg

エフィエント<sup>®</sup>OD錠 20mg

#### (2)洋名

EFIENT<sup>®</sup> TABLETS 2.5mg

EFIENT<sup>®</sup> TABLETS 3.75mg

EFIENT<sup>®</sup> TABLETS 5mg

EFIENT<sup>®</sup> OD TABLETS 20mg

#### (3)名称の由来

エフィエント (Efient) = Efficacy (効果) + Consistent (確実)  
グローバル名称であり、確実な効果が期待できることから命名した。

### 2. 一般名

#### (1)和名 (命名法)

プラスグレル塩酸塩 (JAN)

#### (2)洋名 (命名法)

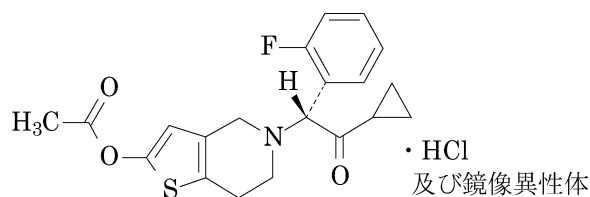
Prasugrel Hydrochloride (JAN)

prasugrel (INN)

#### (3)ステム

血小板凝集阻害薬: -grel

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub>S · HCl

分子量: 409.90

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-747S

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1)外観・性状

白色～帯褐白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2)溶解性

水にやや溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド及びエタノール（99.5）にやや溶けにくい。

##### (3)吸湿性

わずかに吸湿性である。

##### (4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：178～179℃（分解）

##### (5)酸塩基解離定数

pKa：5.1

##### (6)分配係数

log D（HPLC法）：3.23（pH4.5）

##### (7)その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1)各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	気密容器 (ポリエチレン袋等/ ファイバードラム)	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃/75%RH	同上	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	ガラス瓶、密閉	4 週	変化なし
	温度・湿度	60℃/75%RH	ガラス瓶、開放	4 週	2 週以降は加水分解による分解物が認められた
	光	25℃/60%RH >2000lx (D65 ランプ)	シヤール	120 万 lx・h ( $\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ )	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、含量等

##### (2)強制分解による生成物

「Ⅳ.5.混入する可能性のある夾雑物」参照

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1)日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による（標準物質との、同一波数における吸収強度の比較）

(2)日局一般試験法「定性反応」による（硝酸銀試液による、塩化物の白色沈殿反応）

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

（検出器：紫外吸光光度計、測定波長：260nm、アイソクラティックの逆相クロマトグラフィー法、内標準物質とのピーク面積の比）

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

エフィエント錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg : フィルムコーティング錠

エフィエント OD 錠 20mg : 素錠 (口腔内崩壊錠)

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エフィエント 錠 2.5mg	フィルムコーティング錠	微黄白色			
			6.7 (直径)	約 3.2	約 107.5
エフィエント 錠 3.75mg	フィルムコーティング錠 (楕円形)	微赤白色			
			7.3 (長径) 5.1 (短径)	約 3.2	約 107.5
エフィエント 錠 5mg	フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)	微黄赤色			
			8.7 (長径) 4.7 (短径)	約 2.9	約 107.5
エフィエント OD 錠 20mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (楕円形)	微橙白色			
			14.1 (長径) 6.6 (短径)	約 5.2	約 400

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
エフィエント錠 2.5mg	1錠中 プラスグレル塩酸塩 2.74mg (プラスグレルとして 2.5mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄
エフィエント錠 3.75mg	1錠中 プラスグレル塩酸塩 4.12mg (プラスグレルとして 3.75mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄
エフィエント錠 5mg	1錠中 プラスグレル塩酸塩 5.49mg (プラスグレルとして 5mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
エフィエントOD錠 20mg	1錠中 プラスグレル塩酸塩 22mg (プラスグレルとして 20mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化デンプン、カルメロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、アセスルファミカリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

#### (2)電解質等の濃度

該当しない

#### (3)熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に、分解由来類縁物質が検出されている。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

エフィエント錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	36 ヶ月	変化なし	
		褐色ガラス瓶+乾燥剤 (錠 2.5mg、3.75mg について実施)			
加速試験	40°C/75%RH	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	6 ヶ月	変化なし	
		褐色ガラス瓶+乾燥剤 (錠 2.5mg、3.75mg について実施)			
苛酷試験	温度	60°C	褐色ガラス瓶 (密栓)	4 週	類縁物質の増加、含量低下、溶出率の低下が認められた。
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	光	25°C/60%RH 2000lx (D65 ランプ)	シャーレ開放	120 万 lx・h ( $\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ )	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

エフィエント OD 錠 20mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50°C	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	4 週	変化なし
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ開放	2 週	類縁物質の増加が認められた
			PTP	6 ヶ月	変化なし
光	25°C/60%RH 2000lx (D65 ランプ)	シャーレ開放 PTP	120 万 lx・h ( $\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ )	シャーレ開放：溶出率の低下 PTP：変化なし	

試験項目：性状、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法 (パドル法)」による

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈エフィエント錠 2.5mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 100錠 (10錠×10)

〈エフィエント錠 3.75mg〉

(瓶：バラ：乾燥剤入り) 100錠

(PTP：乾燥剤入り) 100錠 (10錠×10) 140錠 (14錠×10)

500錠 (10錠×50) 700錠 (14錠×50)

〈エフィエント錠 5mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 16錠 (8錠×2) 80錠 (8錠×10)

100錠 (10錠×10)

〈エフィエント OD 錠 20mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 5錠 (5錠×1) 20錠 (5錠×4)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

エフィエント錠 2.5mg

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

エフィエント錠 3.75mg

瓶 : ソーダ石灰ガラス (褐色)、金属キャップ

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

エフィエント錠 5mg

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

エフィエント OD 錠 20mg

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患

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）

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

○虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）

## 2. 効能又は効果に関連する注意

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

## 5.1 〈参考〉

効能又は効果	錠 2.5mg	錠 3.75mg	錠 5mg	OD 錠 20mg
経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患	○	○	○	○
虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制	○	○	—	—

○：効能あり、—：効能なし

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

5.2 PCI が適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCI を適用しない場合には、以後の投与を控えること。

〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉

5.3 虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST 分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。同分類のその他の原因による又は原因不明の虚血性脳血管障害の患者には、有効性が認められていないため投与しないこと。[17.1.5 参照]

5.4 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。[17.1.6 参照]

5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、有効性についてクロピドグレルに対する非劣性が検証されていないことや臨床試験の対象患者等を十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。[17.1.5、17.1.6 参照]

## 解説：

5.1 虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制の効能は 2.5mg 錠、3.75mg 錠のみが有しており、5mg 錠、20mgOD 錠の誤処方为防止するため、各製剤の有する効能又は効果を参考として示した。

5.2 急性冠症候群患者（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）を対象とした第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び待機的 PCI 施行患者（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）を対象とした第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたため、PCI が適用予定の虚血性心疾患患者への投与も可能とした。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択された場合の虚血性心疾患患者における安全性及び有効性が十分に確立していないことから、以降の投与は控えること。

5.3 虚血性脳血管障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（J303 試験及び J304 試験）では、TOAST 分類を用いて

脳梗塞の病型分類を行った。さらに、脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした第Ⅲ相試験（J305 試験）では TOAST 分類に基づき「大血管アテローム硬化」又は「小血管の閉塞」と診断された患者を対象とした。これらの国内第Ⅲ相試験の成績から、有効性が認められた本剤の投与対象患者を明確にするため設定した。

5.4 脳梗塞の発症リスク因子は、脳卒中治療ガイドライン 2015<sup>注1)</sup>、Fukuoka Stroke Registry<sup>注2)</sup>などを踏まえて、一般的にリスクとされている高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、脳梗塞既往を選択した。国内第Ⅲ相試験で得られた本剤の有効性及び安全性の成績から、本剤はリスク因子の臨床検査値基準の有無やリスク因子数に依存せず、1つ以上のリスク因子を有する虚血性脳血管障害患者において、ベネフィットがリスクを上回ったことが確認された。

注1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編：脳卒中治療ガイドライン 2015, 協和企画, 2015

注2) Kamouchi M, et al. : Cerebrovasc Dis 2012;34(5-6):351-357

5.5 虚血性脳血管障害患者 3,747 例を対象とした J303 試験において、投与 104 週後までの脳心血管系イベントの発現率は、プラスグレル群で 3.9% (73/1,885 例)、クロピドグレル群で 3.7% (69/1,862 例)であった。クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比 (95%信頼区間) は、1.045 (0.757~1.443) であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値 1.35 を上回ったことから、クロピドグレル群に対するプラスグレル群の非劣性は検証されなかった。

J303 試験における病型別の脳心血管系イベントの発現率は、次のとおりであった。

虚血性脳血管障害患者<sup>a)</sup>における投与 104 週後までの病型別の脳心血管系イベント<sup>b)</sup>発現率

	発現率 (例数)		リスク比 (95%信頼区間)
	プラスグレル群 <sup>c)</sup>	クロピドグレル群 <sup>d)</sup>	
虚血性脳血管障害 <sup>a)</sup> 全体	3.9% (73/1,885)	3.7% (69/1,862)	1.045 [0.757~1.443]
大血管アテローム硬化	3.8% (21/553)	4.8% (26/546)	0.797 [0.454~1.400]
小血管の閉塞	3.3% (19/583)	3.9% (23/593)	0.840 [0.463~1.526]
その他の原因によるもの	0.0% (0/35)	0.0% (0/49)	— [ — ]
原因不明	4.6% (33/714)	3.0% (20/674)	1.558 [0.903~2.687]

a) TOAST 分類における大血管アテローム硬化、小血管の閉塞、その他の原因によるもの又は原因不明のいずれかに該当

b) 脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死の複合エンドポイント

c) プラスグレルを 3.75mg/日

d) クロピドグレルを 75mg/日

大血管アテローム硬化及び小血管の閉塞の脳心血管系イベント発現率は、プラスグレル群で 3.5% (40/1136 例)、クロピドグレル群で 4.3% (49/1139 例)、リスク比 (95%信頼区間) は 0.818 (0.543~1.233) であった。

一方、脳梗塞再発のリスク因子<sup>a)</sup>を有する血栓性脳梗塞患者<sup>b)</sup>234 例を対象とした J305 試験<sup>c)</sup>における投与 48 週後までの脳心血管系イベント<sup>d)</sup>の発現率は、プラスグレル群<sup>e)</sup>で 6.8% (8/118 例)、クロピドグレル群<sup>f)</sup>で 7.1% (8/112 例)であった。クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比 (95%信頼区間) は、0.949 (0.369~2.443) であった。

a) 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往

b) TOAST 分類における大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当

- c) 本試験の主たる目的はクロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比の点推定値が 1 を下回ることの確認。目標症例数は、国内第Ⅲ相試験（虚血性脳血管障害患者）の結果等から投与開始後 48 週間以内のクロピドグレル群での脳心血管系イベント発現率を 4%と見積もり、クロピドグレル群に対するプラスグレル群の真のリスク比を 0.4~0.8 と想定したとき、110 例/群での当該リスク比の点推定値が 1 未満となる確率は 81.2~55.9%となることから 250 例（125 例/群）と設定。
- d) 脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死の複合エンドポイント
- e) プラスグレルを 3.75mg/日
- f) クロピドグレルを 75mg/日

対象患者については、5.3 項及び 5.4 項を参照すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75mg を経口投与する。

〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉

通常、成人には、プラスグレルとして 3.75mg を 1 日 1 回経口投与する。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

第Ⅱ相用量設定試験（CS0747S-B-J202）での投与量は、国内で実施した待機的 PCI 対象臨床薬理試験（CS0747S-B-J107）及び海外で実施された安定期アテローム動脈硬化患者を対象とした臨床薬理試験（H7T-EW-TAAD 試験）<sup>1)</sup>の試験結果から血小板凝集抑制作用を評価する薬力学的マーカーを参考に用法用量を選択し、初回負荷用量[以下、LD (Loading Dose)] を 20mg、維持用量[以下、MD (Maintenance Dose)] を高用量群を 5mg、低用量群を 3.75mg と設定した。

その結果、第Ⅱ相用量設定試験におけるいずれの用法用量でもクロピドグレル群に比して出血リスクが増大される結果は示唆されず、安全性の観点からは国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の用法用量として国内第Ⅱ相設定試験のいずれの用法用量でも許容できる、と考えられた。

#### ・第Ⅲ相臨床試験成績を踏まえた用法及び用量の設定根拠

急性冠症候群患者（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）での用法及び用量

第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（CS0747S-B-J301）での、有効性の主要評価項目の評価期間別発現率を次表に示す。プラスグレルの LD20mg 及び MD3.75mg/日 で実施した、急性冠症候群患者（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）を対象とした第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（CS0747S-B-J301）で、有効性の主要評価項目である治験薬投与開始から投与開始後 24 週までの、主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞、及び非致死性虚血性脳卒中）の発現率は、クロピドグレル群と比較してプラスグレル群で低かった。また、共変量で調整したハザード比の点推定値は 1 を下回った。

初回負荷投与後 3 日目までの主要心血管イベントの発現率は、クロピドグレル群と比較してプラスグレル群で低く、共変量で調整したハザード比の点推定値は 1 を下回った。

主要心血管イベントは、プラスグレル群及びクロピドグレル群のいずれでも治験薬投与開始数日後までに多く発現したが、発現率はクロピドグレル群が高く、その差を保ったまま投与開始後 24 週まで推移した。この傾向は、治験薬投与開始 24 週以降を含めた治験薬投与開始日から追跡終了日までの期間でも同様であった。これらの結果は、海外 ACS 第Ⅲ相試験とほぼ同様の傾向が認められており、プラスグレルの LD20mg 及び MD3.75mg/日を日本人の PCI 施行予定の急性冠症候群患者に 24~48 週間投与したとき、十分な有効性が得られると考えられた。

## 有効性の主要評価項目の発現率（第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験）

評価期間	プラスグレル			クロピドグレル			ハザード比	
	評価患者数	発現患者数	発現割合 (%)	評価患者数	発現患者数	発現割合 (%)	点推定値	95%CI
投与開始から 3 日目まで	685	36	5.3	678	56	8.3	0.626	0.412～0.951
投与開始から 24 週後まで	685	64	9.3	678	80	11.8	0.773	0.557～1.074
投与開始から追跡終了まで	685	74	10.8	678	84	12.4	0.849	0.621～1.161

安全性については、大出血の発現率は、プラスグレル群で 1.9%、クロピドグレル群で 2.2%であり、両群で同程度であった。また、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル群で 5.7%、クロピドグレル群で 4.3%であり、クロピドグレル群と比較してプラスグレル群が高かった。大出血及び小出血の中で、外的要因（PCI の合併症等）なしの発現率は、プラスグレル群で 1.6%、クロピドグレル群で 1.8%であり、両群で同程度であった。一方、大出血及び小出血の中で、外的要因ありのうち PCI の合併症の発現率は、プラスグレル群で 2.8%、クロピドグレル群で 1.8%であり、クロピドグレル群と比較してプラスグレル群が高かった。大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群で 9.6%、クロピドグレル群で 9.6%であり、両群で同程度であった（「V.5.(4) 1) a) 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（PRASFIT-ACS 試験、CS0747S-B-J301）」参照）。

薬力学については、プラスグレル群は初回負荷投与によって速やかに血小板凝集抑制効果を示し、投与期間を通してクロピドグレル群より高い血小板凝集抑制効果を示した。また、クロピドグレル群の血小板凝集抑制効果は CYP2C19 の EM（extensive metabolizer）、IM（intermediate metabolizer）、PM（poor metabolizer）の順に低くなる傾向が認められたが、プラスグレル群の血小板凝集抑制効果は、CYP2C19 の表現型によらず同程度であった。

以上の結果から、プラスグレルの LD20mg 及び MD3.75mg/日投与は、CYP2C19 の表現型によらず、投与期間を通して十分な血小板凝集抑制効果を示し、忍容性を保ちつつ、日本人の PCI 施行予定の急性冠症候群患者に有用であると考えられた。

## 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞での用法及び用量

第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験（CS0747S-B-J302）での、有効性の主要評価項目の評価期間別発現率を次表に示す。

プラスグレルの LD20mg 及び MD3.75mg/日で実施した、待機的 PCI 施行患者（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）を対象とした第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験（CS0747S-B-J302）では、主要評価項目である主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中）の発現率は、プラスグレル群で 4.1%（15/370）、クロピドグレル群で 6.7%（25/372）であった。

初回負荷投与後 3 日目までの主要心血管イベントの発現率は、プラスグレル群で 3.3%（12/361）、クロピドグレル群で 5.4%（19/349）であった。主要心血管イベントは、プラスグレル群及びクロピドグレル群のいずれでも治験薬投与開始数日後までに多く発現したが、発現率の差を保ったまま投与開始後 24 週まで推移した。この傾向は、治験薬投与開始 24 週以降を含めた治験薬投与開始日から追跡終了日までの期間でも同様であった。これらの結果は、第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（CS0747S-B-J301）とほぼ同様の傾向であり、プラスグレルの LD20mg 及び MD3.75mg/日を日本人の待機的 PCI 施行患者に 24～48 週間投与したとき、十分な有効性が得られると考えられた。

## 有効性の主要評価項目の発現率（第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験）

評価期間	プラスグレル			クロピドグレル		
	評価患者数	発現患者数	発現割合 (%)	評価患者数	発現患者数	発現割合 (%)
投与開始から 3 日目まで	361	12	3.3	349	19	5.4
投与開始から 24 週後まで	370	15	4.1	372	25	6.7
投与開始から追跡終了まで	370	17	4.6	372	28	7.5

安全性については、大出血の発現率は、プラスグレル群で 0%、クロピドグレル群で 2.2%であり、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル群で 1.6%、クロピドグレル群で 3.0%であった。大出血及び小出血の中で、外的要因なしの発現率は、プラスグレル群で 0.5%、クロピドグレル群で 1.9%であった。また、大出血及び小出血の中で、外的要因ありのうち PCI の合併症の発現率は、プラスグレル群で 0.8%、クロピドグレル群で 0.5%であった。大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群で 5.4%、クロピドグレル群で 6.2%であった（「V.5.(4) 1) c) 国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験（PRASFIT-Selective 試験、CS0747S-B-J302）」参照）。

薬力学については、プラスグレル群は初回負荷投与によって速やかに血小板凝集抑制効果を示した。初回負荷投与しなかった患者も PCI 直前には血小板凝集抑制効果を示し、投与期間を通してほぼ一定に推移した。また、投与 4 週時のクロピドグレル群の血小板凝集抑制効果は CYP2C19 の EM、IM、PM の順に低くなる傾向が認められたが、プラスグレル群の血小板凝集抑制効果は、CYP2C19 の表現型によらず同程度であった。

以上の結果から、プラスグレルの LD20mg 及び MD3.75mg/日投与は、CYP2C19 の表現型によらず、投与期間を通して十分な血小板凝集抑制効果を示し、忍容性を保ちつつ、日本人の待機的 PCI 施行患者に有用であると考えられた。

## 〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉

慢性期脳梗塞患者を対象とした臨床薬理試験（CS0747S-A-J106、CS0747S-A-J203）及び第Ⅱ相試験（CS0747S-A-J201）で血小板凝集抑制効果を指標に検討した結果、プラスグレル 2.5mg 投与時の効果はクロピドグレル 75mg 投与時と同程度であり、プラスグレル 3.75mg 投与時の効果はクロピドグレル 75mg 投与時より高かった。これらの試験結果を踏まえ、第Ⅲ相試験（CS0747S-A-J303、以下 J303 試験及び CS0747S-A-J305、以下 J305 試験）の投与量を 3.75mg と設定した。

J303 試験及び高齢又は低体重の患者の虚血性脳血管障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（CS0747S-A-J304、以下 J304 試験）の FAS のうち、脳梗塞の病型がアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）に該当し、かつ脳梗塞の再発リスク因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往）を有する患者で、プラスグレル 3.75mg 1 日 1 回経口投与でクロピドグレルに劣らないプラスグレルの脳心血管系イベント再発抑制効果が認められた。また、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で脳梗塞再発リスク因子を有する患者を対象に、クロピドグレルを対照として実施した J305 試験から、プラスグレルを 3.75mg 1 日 1 回経口投与した場合、プラスグレルの脳心血管系イベント再発抑制効果がクロピドグレルに劣らないことが示された。さらに、プラスグレルが有効と考えられる患者集団での有効性の確認及び推定精度の向上を目的に実施した J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析でも、クロピドグレル群に劣らないプラスグレルによる脳心血管系イベント再発抑制効果が示された。この併合解析集団を用いた部分集団解析から、特に有効性が劣る部分集団はなかった。

プラスグレルの血小板凝集抑制効果では、J303 試験においてプラスグレル 3.75mg 1 日 1 回経口投与での 4 週目以降の P2Y<sub>12</sub> reaction unit (PRU 値) は、クロピドグレル 75mg 1 日 1 回経口投与と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び終了時とほぼ一定に推移した。同様な成績は、J305 試

験での薬力学評価でも認められた。J304 試験においても、プラスグレル 3.75mg 1日1回経口投与の4週目以降の PRU 値は、クロピドグレル 50mg 1日1回経口投与と比較して一貫して低値を示し、投与4週、24週、48週目とほぼ一定に推移した。また、初回申請時に構築した母集団薬物動態/薬力学モデルに、慢性期脳梗塞症患者及び虚血性脳血管障害患者を対象に実施した臨床試験データを追加して更新したモデルで実施した母集団薬物動態/薬力学解析では、用量の調整を考慮する必要があると判断された影響因子は認められず、脳血管障害患者に対する用量として通常は 3.75 mg が妥当であることが示された。

安全性では、J305 試験での出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率は、プラスグレル 3.75mg 1日1回経口投与で 5.0%（6/120 例）、クロピドグレル 75mg 1日1回経口投与で 3.5%（4/114 例）であった。J303 試験での出血性イベントの発現率は、プラスグレル 3.75mg 1日1回経口投与で 6.1%（115/1885 例）、クロピドグレル 75mg 1日1回経口投与で 5.9%（110/1862 例）であった。また J304 試験では、出血性イベントは、プラスグレル 3.75mg 1日1回経口投与で 4.2%（9/216 例）、プラスグレル 2.5mg 1日1回経口投与で 1.9%（4/215 例）、クロピドグレル 50mg 1日1回経口投与で 3.6%（8/223 例）であった。さらに、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞で、かつ脳梗塞の再発リスク因子を有する患者を対象とした併合解析では、出血性イベントの発現率はプラスグレル群 6.0%（80/1337 例）、クロピドグレル群 5.5%（74/1351 例）であった。いずれの試験及び解析においても、プラスグレル 3.75mg 1日1回経口投与した場合の出血性イベントの発現率は、クロピドグレル投与と大きな差異はなかった。

以上より、有効性、薬力学、及び安全性の観点から、用法及び用量をプラスグレルとして1日1回 3.75mg に設定することは適切と考えた。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

7.1 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン（81～100mg/日、なお初回負荷投与では 324mg まで）と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

7.2 PCI 施行前に本剤 3.75mg を 5 日間程度投与されている場合、初回負荷投与（投与開始日に 20mg を投与すること）は必須ではない。本剤による血小板凝集抑制作用は 5 日間で定常状態に達することが想定される。

7.3 初回負荷投与を除き空腹時の投与は避けることが望ましい。空腹時は食後投与と比較して Cmax が増加する。[16.2.1、17.1.1、17.1.3 参照]

7.4 低体重の患者（体重 50kg 以下）では、出血の危険性が增大するおそれがあるので、必要に応じて維持用量 1 日 1 回 2.5mg への減量も考慮すること。[9.1.4、17.1.4 参照]

〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉

7.5 空腹時の投与は避けることが望ましい。空腹時は食後投与と比較して Cmax が増加する。[16.2.1、17.1.5、17.1.6 参照]

7.6 低体重の患者（体重 50kg 以下）では、出血の危険性が增大するおそれがあるので、必要に応じて 1 日 1 回 2.5mg への減量も考慮すること<sup>2)</sup>。[9.1.4 参照]

解説：

7.1 国内ガイドライン<sup>2)</sup>の改訂を受けて発出された薬生安通知（令和 2 年 12 月 8 日付）に基づき、抗血小板薬二剤併用療法（DAPT：dual [oral] antiplatelet therapy）期間終了後の投与方法に関する注意を記載した。

DAPT 期間は、アスピリンと併用し、DAPT 期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

なお、現在上市されているアスピリン製剤の中で、アスピリン 100mg 錠の添付文書では上限 300mg まで、また、アスピリン 81mg 錠の添付文書では上限 324mg までと設定されており、経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行後における血栓・塞栓形成の抑制の適応を考慮し、アスピリンの投与量の上限を 324mg とした。

注) 木村 一雄、中村 正人 他； 2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法 (2020年3月13日発行)

[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf)

(2021年12月24日アクセス)

- 7.2 本剤の血小板凝集抑制作用は本剤 3.75mg の 5 日間投与により定常状態に達することが想定される。PCI 前に本剤 3.75mg を 5 日間程度投与されている場合、初回負荷投与は必須ではない。
- 7.3 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、維持用量は原則、食後に投与されていた。また、健康成人男性に本剤 20mg を単回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の薬物動態は、空腹時投与では食後投与と比較して  $C_{max}$  が約 3.3 倍に増加したが、AUC に顕著な差は認められなかった (「Ⅶ.1.(4) 1) 食事の影響」参照)。
- 7.4 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、特に 50kg 以下の患者で高い傾向が認められた。

#### 体重別の出血性イベント発現率

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験	プラスグレル群	
	50kg 以下 (n=85)	50kg 超 (n=599)
大出血	5 (5.9)	8 (1.3)
大出血+小出血	15 (17.6)	24 (4.0)
大出血+小出血+臨床的に重要な出血	19 (22.4)	46 (7.7)

発現例数 (%)

また、国内第Ⅱ相臨床試験における高齢 (75 歳以上) 又は低体重 (50kg 以下) の患者での投与 12 週後までの主要心血管イベント (全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、再入院を要する心筋虚血及びび行再建術の複合エンドポイント) の発現率は、プラスグレル 2.5mg 群<sup>注)</sup>で 5.4% (2/37 例)、プラスグレル 3.75mg 群<sup>注)</sup>で 10.8% (4/37 例) であった。

体重 50kg 以下の患者では、年齢、腎機能等の他の出血リスク因子及び血栓性イベントの発現リスクを評価した上で、必要に応じて維持用量 1 日 1 回 2.5mg への減量も考慮すること。

注) アスピリン 81~100mg/日併用、初回負荷用量 20mg

- 7.5 J303 試験、J304 試験、及び J305 試験では本剤の投与は原則、食後に投与されており、空腹時は食後投与と比較して  $C_{max}$  が増加することから設定した。
- 7.6 J303 試験、J304 試験、及び J305 試験の併合サブグループ解析 (各安全性解析対象集団の中で、脳梗塞の病型が大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する患者のうち、脳梗塞再発リスク因子のいずれかを有する患者での併合解析) では、体重 50kg 以下の低体重患者は体重 50kg 超の患者と比較して、生命を脅かす出血の発現率がやや高い傾向がみられた。

体重別の出血性イベント発現率

J303 試験、J304 試験、J305 試験併合解析	プラスグレル群	
	50kg 以下 (n=72)	50kg 超 (n=1,265)
出血性イベント	5 (6.9)	75 (5.9)
生命を脅かす出血	2 (2.8)	14 (1.1)
大出血	0 (0.0)	2 (0.2)
臨床的に重要な出血	3 (4.2)	61 (4.8)

発現例数 (%)

また、J304 試験の体重 50kg 以下の患者での出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率は、3.75mg 投与群と比較して 2.5mg 投与群で低い結果であった。

体重別の出血性イベント発現率

J304 試験	プラスグレル群			
	3.75mg 群 (N=216)		2.5mg 群 (N=215)	
	50kg 以下 (n=85)	50kg 超 (n=131)	50kg 以下 (n=74)	50kg 超 (n=141)
出血性イベント	3 (3.5)	6 (4.6)	1 (1.4)	3 (2.1)
生命を脅かす出血	2 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)
大出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床的に重要な出血	1 (1.2)	5 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.4)

発現例数 (%)

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料）

試験区分	試験名	試験内容	試験番号	臨床薬理	有効性	安全性
健康被験者を対象とした臨床試験	第 I 相単回投与試験	単回経口投与における安全性、薬力学及び薬物動態の検討（健康成人 50 例）	CS0747S-A-J101	○	—	○
	第 I 相反復投与試験	反復経口投与における安全性、薬力学及び薬物動態の検討（健康成人 40 例）	CS0747S-A-J102	○	—	○
	アスピリン併用単回投与試験	アスピリン反復投与下におけるプラスグレルの安全性、薬力学、及び薬物動態の検討（健康成人 23 例）	CS0747S-A-J103	○	—	○
	アスピリン併用反復投与試験	アスピリン反復投与下におけるプラスグレル（負荷用量/維持用量）の安全性、薬力学、及び薬物動態の検討（健康成人 20 例）	CS0747S-A-J105	○	—	○
	高齢者 PK/PD 試験	高齢者（23 例）と非高齢者（24 例）との薬物動態及び薬力学比較試験	CS0747S-B-J110	○	—	○
	食事 PK 試験	プラスグレル（20mg）投与時の食事の影響の検討（健康成人 24 例）	CS0747S-A-J112	○	—	○
	海外 QT 試験	プラスグレル 80mg を単回投与した時の心室再分極に対する影響の検討試験（健康成人 60 例）	H7T-EW-TAAP	○	—	○
	新旧 3.75mg 錠 BA 試験*	旧製剤 3.75mg 錠×1 錠に対する新製剤 3.75mg 錠の生物学的利用性試験（健康成人 20 例）	CS0747S-A-J108	○	—	○
	新旧 2.5mg 錠及び新 5mg 錠 BA 試験*	旧製剤 2.5mg 錠×2 錠に対する、新製剤 2.5mg 錠×2 あるいは 5mg 錠×1 錠の生物学的利用性試験（健康成人 24 例）	CS0747S-A-J109	○	—	○



試験区分	試験名	試験内容	試験番号	臨床薬理	有効性	安全性
ACS患者又は待機的PCI施行患者を対象とした臨床試験	待機的PCI対象臨床薬理試験	待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者(84例)を対象とした血小板凝集抑制効果の検討	CS0747S-B-J107	○	○	○
	第II相用量設定試験(第II相待機的PCI対象用量設定試験)	待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者(422例)を対象としたプラスグレルの臨床推奨用量の検討	CS0747S-B-J202	○	○	○
	第III相ACS-PCI対象試験(PRASFIT-ACS)	経皮的冠動脈形成術を施行予定の急性冠症候群患者(1,385例)におけるクロピドグレル硫酸塩を対照とした二重盲検比較試験	CS0747S-B-J301	○	○	○
	第III相待機的PCI対象試験(PRASFIT-Selective)	待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者(751例)におけるクロピドグレル硫酸塩を参照薬とした二重盲検比較試験	CS0747S-B-J302	○	○	○
慢性期脳梗塞、虚血性脳血管障害、及び血栓性脳梗塞患者を対象とした臨床試験	慢性期脳梗塞症患者対象臨床薬理試験	慢性期脳梗塞症患者を対象とした血小板凝集抑制効果における用量反応性の検討(慢性期脳梗塞症患者66例)	CS0747S-A-J106	○	—	○
	第II相試験(慢性期脳梗塞症患者対象)	慢性期脳梗塞症患者を対象とした安全性、有効性、及び薬力学の検討(慢性期脳梗塞症患者116例)	CS0747S-A-J201	○	○	○
	クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者対象臨床薬理試験	クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象としたプラスグレルの血小板凝集抑制効果の検討(クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者133例)	CS0747S-A-J203	○	○	○
	第III相試験(虚血性脳血管障害患者対象)	虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩に対する非劣性検証試験(虚血性脳血管障害患者3,753例)	CS0747S-A-J303	○	○	○
	第III相試験(高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者対象)	高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩との二重盲検試験(高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者654例)	CS0747S-A-J304	○	○	○
	第III相試験(血栓性脳梗塞患者対象)	脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象としたプラスグレルのクロピドグレル硫酸塩との二重盲検比較試験(脳梗塞再発リスクを有する血栓性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞)患者235例)	CS0747S-A-J305	○	○	○

○：データパッケージに含めた試験、—：データパッケージに含めない

\*：本インタビューフォームには掲載していない試験

各臨床試験における有効性、安全性、薬力学及び CYP2C19 遺伝子多型の表現型については、以下の定義による評価項目を用いた。

1) 有効性評価項目<sup>3)</sup>

経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患に対する試験における心血管イベントの定義  
(第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験、第Ⅲ相待機 PCI 対象試験、海外 ACS 第Ⅲ相試験)

なお、イベント委員会で判定した結果を最終結果とした。

心血管イベント	定義
心血管死	死亡例のうち死に至った原因が、心血管によるものとする <sup>a)</sup> 。
非致死性心筋梗塞	以下 1)~3)のいずれかに合致する臨床所見が薬剤の投与開始後に認められた場合、自然発症、PCI 又は CABG に関連した発症例に関わらず、心筋梗塞と定義した。 1) 初回 PCI 又は CABG 施行後 48 時間以内の場合 PCI 又は CABG 施行前から施行後 48 時間以内の間に、CK-MB が正常値から以下のいずれかに該当する変化を示したもの (無症候性の場合も含む) ・ PCI 施行後の CK-MB が少なくとも 2 検体で正常値上限の 3 倍を超える。PCI 施行後に評価可能な CK-MB が 1 検体しか測定できなかった場合、その 1 検体が正常値上限の 5 倍を超える <sup>b)</sup> 。 ・ CABG 施行後の CK-MB が、少なくとも 1 検体で正常値上限の 10 倍を超える <sup>c)</sup> 。 PCI 又は CABG 施行前から施行後 48 時間以内の間を通して CK-MB が正常値上限を超えているが、その間いったん低下傾向を示し、その後再上昇を示した場合、上記のいずれかを満たし、かつ再上昇した CK-MB が直前の 1.5 倍を超えていれば非致死性心筋梗塞とする。 2) 初回 PCI 又は CABG 施行後に新たな急性心筋梗塞又は再梗塞を疑う所見を認めた場合 <sup>d)</sup> 以下のいずれかに該当し、かつ該当する所見から 48 時間以内の CK-MB 又はトロポニン (I 又は T) が正常値上限の 2 倍を超えているもの ・ 新規発現又は再発した持続性の胸痛 ・ 新規発現又は再発した 1mm (0.1mV) 以上の ST 上昇又は ST 下降 ・ 血行動態の破綻 (hemodynamic decompensation) 3) 新規の異常 Q 波が発現した場合 (0.04 秒以上) <sup>e)</sup>
非致死性脳卒中 <sup>f)</sup>	神経症状又は徴候が新たに出現し、コンピュータ断層撮影法 (computed tomography : CT) あるいは MRI 検査で責任病変が確認された場合を脳卒中とした。また、脳卒中を虚血性脳卒中と非虚血性脳卒中に分類した。なお、虚血性脳卒中は脳梗塞のみとした。

海外 ACS 第Ⅲ相試験 (TRITON-TIMI 38) では、以下のように定義した。

- a) 心血管以外の原因が明らかでない死亡を含む。
- b) 評価可能な最終検体が PCI 施行後 12 時間以降である場合、その検体が正常上限の 5 倍を超える (無症候性の場合も含む)。
- c) 無症候性の場合も含む。
- d) 初回 PCI 又は CABG 施行後 48 時間を超えた場合
  - ・ CK-MB 又はトロポニンが正常値上限を超え、以下のいずれかを満たす。
    - ・ 20 分以上の持続性の胸痛
    - ・ 1mm 以上の ST 上昇又は ST 下降
- e) 初回 PCI 又は CABG 施行後の時間によらず、原疾患の心筋梗塞とは異なる新規の異常 Q 波又は病理所見を認める。
- f) 24 時間以上持続する神経症状又は徴候が新たに出現した場合を脳卒中とした。  
また、脳卒中を虚血性脳卒中と非虚血性脳卒中に分類した。

## 虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制に対する試験における有効性イベントの定義

(J303 試験、J304 試験、J305 試験)

イベント	定義
脳梗塞	神経症状又は徴候が新たに発現し、CT 又は MRI 検査で神経症状又は徴候と関連する新規梗塞巣が確認された場合を脳梗塞とした。神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わなかった。脳梗塞の病型は TOAST 分類に基づいて分類した。
心筋梗塞	胸部虚血症状、心筋逸脱酵素、心電図検査等の所見から確定診断された心筋梗塞とした。
脳卒中	神経症状又は徴候が新たに発現し、CT 又は MRI 検査で責任病変が確認された場合を脳卒中とした。脳卒中は虚血性脳卒中（脳梗塞）と非虚血性脳卒中（脳出血、くも膜下出血等）に分類した。
その他の血管死	死亡例のうち死に至った原因が、脳血管又は心血管以外の血管によるもの（肺塞栓症、網膜血管障害、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞症など）とした。ただし、死に至った原因が虚血でなく出血であることが明らかな場合は、該当しないこととした。
脳心血管死	死亡例のうち死に至った原因が、脳血管又は心血管によるものとした（出血が死亡の原因であるものを含む）。
一過性脳虚血発作 (TIA)	CT 又は MRI 検査で急性梗塞の所見が認められない、脳や脊髄、網膜の局所虚血によって起こる神経学的障害の一時的発作とした。
不安定狭心症	胸部虚血症状、心筋逸脱酵素、心電図検査等の所見から確定診断され、かつ緊急血行再建術が施行された不安定狭心症とした。
末梢動脈閉塞症	急性虚血により内科的又は外科的処置が施行された末梢動脈閉塞症とした。 *J305 試験では以下を追加 自立歩行不可の症状が急性に発現し、かつ疼痛、脈拍消失、蒼白、知覚鈍麻、運動麻痺、虚脱のいずれかの症状を認める場合。
全死亡 (J305 試験のみ)	理由を問わないすべての死亡

2) 安全性評価項目<sup>3)</sup>

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患に対する試験における出血性イベントの定義

（第Ⅱ相待機的 PCI 対象用量設定試験、第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験、海外 ACS 第Ⅲ相試験、第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験）

分類	定義
大出血 (TIMI 基準 Major bleeding)	頭蓋内出血又はヘモグロビン 5g/dL 以上の低下を伴う臨床的に明らかな出血 2 単位 (1 単位 : 200mL 相当) の輸血は、ヘモグロビン 1g/dL <sup>a)</sup> 増加と換算する。
生命を脅かす出血 (Life threatening bleeding)	大出血のうち以下のいずれかに該当する出血を生命を脅かす出血として分類する。 1) 致死的な出血 2) 強心薬による昇圧が必要な血圧低下を伴う出血 3) 外科的処置を必要とした出血 4) 48 時間以内に 8 単位 (1 単位 : 200mL 相当) 以上 <sup>b)</sup> の輸血を必要とした出血 5) 症候性の頭蓋内出血
小出血 (TIMI 基準 Minor bleeding)	ヘモグロビン 3g/dL 以上 5g/dL 未満の低下を伴う臨床的に明らかな出血 2 単位 (1 単位 : 200mL 相当) の輸血は、ヘモグロビン 1g/dL の増加と換算する。
臨床的に重要な出血 <sup>c)</sup>	以下のいずれかに該当する出血を臨床的に重要な出血と定義する。 1) 重要部位の出血 (後腹膜、心膜腔内、後眼房出血 [硝子体出血や網膜出血]、脊髄内腔、関節内など) 2) ヘモグロビン低下を伴う消化管出血 (挿管又は鼻腔栄養チューブの設置と関連のないもの) 3) 外的要因によらない肉眼的血尿 <sup>d)</sup> 4) 耳鼻科的処置を要する鼻出血 5) 歯科的処置を要する歯肉出血 6) 医師が投与中止又は中断を必要と判断した出血
その他の出血	大出血、小出血及び臨床的に重要な出血に該当しないすべての出血

第Ⅱ相待機的 PCI 対象用量設定試験では、

a) ヘモグロビン 1g/dL 又はヘマトクリット 3%の増加

b) 4 単位 (1 単位 : 200mL 相当) 以上

d) 尿路カテーテル挿入に起因しない肉眼的血尿として評価した。

海外 ACS 第Ⅲ相試験 (TRITON-TIMI 38) では、

b) 4 単位 (1 単位 : 200mL 相当) 以上

c) は評価項目とされていない。

## 虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制に対する試験における出血性イベントの定義

（J303 試験、J304 試験、J305 試験）

分類	定義
生命を脅かす出血 <sup>a)</sup> (Life threatening bleeding)	以下のいずれかに該当する出血を、「生命を脅かす出血」と定義した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>致死的な出血</li> <li>ヘモグロビン 5g/dL 以上の低下<sup>b)</sup>を伴う出血</li> <li>強心薬による昇圧を必要とする血圧低下を伴う出血</li> <li>症候性頭蓋内出血</li> <li>8 単位<sup>c)</sup>以上の赤血球（又は同等量の全血）の輸血を必要とした出血</li> </ul>
大出血 <sup>a)</sup> (Major bleeding)	「生命を脅かす出血」に該当せず、かつ以下のいずれかに該当する出血を「大出血」と定義した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>重大な機能障害につながる出血</li> <li>著しい視力喪失につながる眼球内出血</li> <li>8 単位<sup>c)</sup>未満の赤血球（又は同等量の全血）の輸血を必要とした出血</li> </ul>
臨床的に重要な出血	「生命を脅かす出血」及び「大出血」に該当せず、かつ以下のいずれかに該当する出血を「臨床的に重要な出血」と定義した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>重要部位の出血（後腹膜、心膜腔内、後眼房出血 [硝子体出血や網膜出血]、脊髄内腔、関節内など）</li> <li>ヘモグロビン低下を伴う消化管出血（挿管又は鼻腔栄養チューブの設置と関連のないもの）</li> <li>外的要因によらない肉眼的血尿</li> <li>耳鼻科的処置を要する鼻出血</li> <li>歯科的処置を要する歯肉出血</li> <li>治験責任医師又は治験分担医師が投与中止又は中断を必要と判断した出血</li> </ul>
その他の出血	「生命を脅かす出血」、「大出血」、及び「臨床的に重要な出血」に該当しないすべての出血

a) MATCH 試験 (Diener H-C, et al. : Lancet 2004;364(9431):331-337) の出血基準より設定

b) 2 単位の輸血（1 単位：200mL 相当）は、ヘモグロビン 1g/dL の増加に相当として換算した。

c) 1 単位の輸血は 200mL 相当とした。

### 3) 薬力学評価項目

#### a) PRU (P2Y<sub>12</sub> reaction unit) 値

VerifyNow® System により測定した。VerifyNow® System は P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬専用のカートリッジを用い、ADP 惹起血小板凝集を光透過度の増加で評価する。

#### b) IPA (inhibition of platelet aggregation)

ADP 惹起に対する血小板凝集率をアグリゴメーターを用いた光透過法にて測定する。

### 4) CYP2C19 遺伝子多型の表現型

CYP2C19 遺伝子多型の表現型は、スターアレル遺伝型に基づいて決定した。

野生型アレルの CYP2C19\*1、変異型アレルの CYP2C19\*2 と CYP2C19\*3 の組み合わせにより、表現型を以下のように定義した。

#### CYP2C19 のスターアレル遺伝型と表現型の対応

スターアレル遺伝型	表現型
*1/*1	EM (extensive metabolizer)
*1/*2、*1/*3	IM (intermediate metabolizer)
*2/*3、*2/*2、*3/*3	PM (poor metabolizer)

## (2)臨床薬理試験

### 1) 単回投与 (CS0747S-A-J101)

健康成人男性を対象とし、プラスグレル 2mg、5mg、10mg、20mg 及び 30mg をプラセボを対照とした無作為化並行群間二重盲検法で単回経口投与したときの、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。安全性は臨床観察（自覚症状、他覚所見）、理学的検査及び臨床検査によって、薬物動態は血漿中のプラ

スグレレ代謝物 (R-95913、R-106583、R-119251、R-100932、R-118443) 濃度を測定することによって、また薬力学は血小板凝集抑制作用及び出血時間を測定することによってそれぞれ検討した。さらに、薬物動態パラメータのうち  $AUC_{0-24h}$ 、 $C_{max}$  について用量比例性を検討した。

健康成人男性を対象に、プラスグレレ 2~30mg を低用量から 2, 5, 10, 20, 30mg とステップごとに安全性を確認した上で次ステップに移行した。各ステップ 10 例 [プラスグレレ投与 8 例、プラセボ投与 2 例] で、空腹時 (10 時間以上の絶食後) に単回経口投与した。スクリーニング検査から退院時検査までの 10 日間、入院下で観察・検査した。

単回経口投与したときの忍容性が確認され、安全性に問題はないと判断した。

活性代謝物及び不活性代謝物の血漿中濃度は用量に伴って増加した。不活性代謝物 R-106583 では、 $AUC_{last}$ 、 $AUC_{0-inf}$ 、及び  $C_{max}$  のいずれのパラメータでも用量比例性が認められたが、活性代謝物 R-138727 及び R-106583 以外の不活性代謝物は一部のパラメータを除き用量比例性は認められず、投与量の増加に伴い薬物動態パラメータの変化割合が大きくなる傾向であった。

プラスグレレは 5mg 以上の投与量において、ADP  $20\mu M$  で惹起される血小板凝集を投与量の増加に伴って抑制した。抑制作用は、活性代謝物が血漿中から消失した後も持続し、投与 168 時間後まで緩やかに低下した。

## 2) 反復投与 (CS0747S-A-J102)

健康成人男性を対象として、プラスグレレを 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、又はプラセボを 1 日 1 回、7 日間反復経口投与 (1 日目及び 7 日目は 10 時間以上の絶食後に、2~6 日目は朝食後に投与) したときの薬物動態及び安全性を検討した。

その結果、活性代謝物及び不活性代謝物の血漿中濃度は、いずれも 1 日目と 7 日目ではほぼ同様の推移を示した。活性代謝物 R-138727 は、投与後速やかに血漿中濃度が上昇し、投与 0.5 時間後に最高値に達した後、速やかに低下した。

$AUC_{tau}$  \* 及び  $C_{max}$  は、2.5~7.5mg 群では投与量に伴い増加したが、10mg 群では 7.5mg 群より小さかった。不活性代謝物は、投与量に伴い増加した。ADP (5、 $20\mu M$ ) で惹起される血小板凝集抑制作用は 2.5~7.5mg の範囲では用量に伴って増強したが、7.5mg 群と 10mg 群では同程度であった。

安全性については、本治験で発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象はすべて軽度であり、問題となるような出血性有害事象も認められなかった。したがって、健康成人男性にプラスグレレを 10mg までの用量で反復経口投与した場合、安全性に特に問題はないものと考えられた。

\* $AUC_{tau}$  : 反復投与時における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積

## 3) 食事 PK 試験 (CS0747S-A-J112)

日本人健康成人男性を対象として、プラスグレレ 20mg を 2-way クロスオーバー法にて空腹時、又は食後に単回経口投与し、安全性、血小板凝集抑制効果及びプラスグレレの活性代謝物 R-138727 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

その結果、安全性については、空腹時投与及び食後投与のいずれでもプラスグレレ 20mg の忍容性は良好であり、重大な問題は認められなかった。薬物動態は、空腹時では食後投与と比較して  $C_{max}$  が約 3.3 倍に増加したが、AUC に顕著な差はなかった。

#### 4) 高齢者 PK/PD 試験 (CS0747S-B-J110) <sup>4,5)</sup>

高齢者 (75 歳以上) にプラスグレル 20/3.75mg (負荷用量/維持用量) を投与したときの薬物動態及び薬力学を、非高齢者 (45 歳以上 65 歳未満) を対照に比較検討を行った。

その結果、活性代謝物 R-138727 の薬物動態は、非高齢者と比較して差は認められなかった。血小板凝集抑制作用は、高齢者でやや強い傾向にあった。安全性では、高齢者で出血性有害事象がやや多い傾向を認めたが、いずれも臨床的に問題となる出血はなかった。

#### 5) アスピリン併用単回投与試験 (CS0747S-A-J103)

健康成人男性を対象として、アスピリン (100mg/日、5 日間) 反復投与下におけるプラスグレル20mg 及び 30mg 単回経口投与時の薬物動態、薬力学及び安全性を検討した。

その結果、活性代謝物 R-138727 は、投与後速やかに血漿中濃度が上昇し、投与 0.5 時間後に最高値に達した後、速やかに低下した。AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は、20mg 群と比較して 30mg 群で大きな値を示した。また、いずれの投与量でも、ADP で惹起される血小板凝集作用は投与 1~144 時間後のいずれの時点でもプラセボ群と比較し有意に抑制した。

出血時間については、プラスグレルのいずれの投与量でもプラセボ群と比較して延長する傾向が認められた。安全性については、治験薬との因果関係を否定できない有害事象が見られたが、すべて軽度であり、問題となるようなものは認められなかった。したがって、健康成人男性にプラスグレルをアスピリン反復投与下で 30mg までの用量で単回経口投与した場合、安全性に特に問題はないものと考えられた。

#### 6) アスピリン併用反復投与試験 (CS0747S-A-J105)

健康成人男性を対象として、アスピリン (100mg/日) 反復投与下でのプラスグレル (負荷用量/維持用量) 20/5mg 及び 30/7.5mg 1 日 1 回 5 日間反復経口投与時の薬物動態、薬力学及び安全性を検討した。

その結果、活性代謝物 R-138727 は、投与後速やかに血漿中濃度が上昇し、投与 0.5 時間後に最高値に達した後、速やかに低下した。AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は、負荷用量投与時 (併用投与 1 日目) 及び維持用量投与時 (併用投与 5 日目) とともに、20/5mg 群と比較して、高用量の 30/7.5mg 群で高値を示した。ADP で惹起される血小板凝集抑制作用は、20/5mg 群では併用投与 1 日目の投与 1 時間後から投与終了 72 時間後まで、30/7.5mg 群では併用投与 1 日目の投与 1 時間後から投与終了 144 時間後まで、それぞれプラセボ群と比較し有意に抑制した。血小板凝集抑制作用は、20/5mg 群よりも 30/7.5mg 群で強かった。出血時間は、プラスグレルのいずれの投与量でもプラセボ群と比較して延長する傾向が認められた。

安全性では、発現した有害事象はいずれも軽度であり、問題となるようなものは認められなかった。従って、健康成人男性にプラスグレルをアスピリン併用下で 30/7.5mg までの用量で反復経口投与した場合、安全性に特に問題はないものと考えられた。

#### 7) 海外 QT 試験 (H7T-EW-TAAP)

健康男性被験者及び女性被験者にプラスグレル 80mg を単回投与したときの心室再分極に対する影響を QT/QTc 間隔に基づいて検討した。その結果、臨床的に意味のある影響は認められなかった。また、プラスグレルの代謝物の血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量に関連は認められなかった。

注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制では 3.75mg/日である。

(3)用量反応探索試験

1) 待機的 PCI 対象臨床薬理試験 (CS0747S-B-J107)

a)方法

目的	待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象に、血小板凝集抑制作用を指標としてプラスグレルの用量反応性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検（クロピドグレル群は非盲検）、並行群間比較試験
対象	待機的冠動脈内ステント治療を予定している冠動脈疾患患者（薬力学評価対象：78例、安全性評価対象：84例）
投与方法	<p>初回負荷用量（LD：Loading Dose）として、プラスグレル 10mg、15mg、20mg のいずれか、あるいはクロピドグレル 300mg を原則として朝食後経口投与した。LD 投与翌日以降、維持用量（MD：Maintenance Dose）として、プラスグレル 2.5mg、3.75mg、5mg のいずれか、あるいはクロピドグレル 75mg を、1日1回原則朝食後に28日間経口投与した。                  なお、アスピリン 81~100mg/日を5日間以上反復投与した上で、プラスグレルあるいはクロピドグレルと併用投与した。</p> <p>併用薬：アスピリン(81~100mg/日)</p> <p>治療開始日 1日 28日</p> <p>↑ PCI</p> <p>LD：Loading Dose(初回負荷用量) MD：Maintenance Dose(維持用量)</p>
主な除外基準	緊急又は準緊急の PCI を要する以下の患者 (ST 上昇心筋梗塞、中等・高リスクの非 ST 上昇心筋梗塞) 頭蓋内出血又はその既往を有する患者 脳梗塞症、一過性脳虚血発作 (TIA) 又はその既往を有する患者 出血性疾患 (血友病、von Willebrand 病、毛細血管脆弱症等) を有する患者 出血している患者、出血素因を有する患者 体重 50kg 以下の患者 肝障害、腎障害を有する患者
評価項目	<薬力学評価項目> IPA (inhibition of platelet aggregation) <安全性評価項目> 有害事象 等

注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制では 3.75mg/日である。



## b)患者背景

		プラスグレル群 10/2.5mg (n=18)	プラスグレル群 15/3.75mg (n=21)	プラスグレル群 20/5mg (n=16)	クロピドグレル群 (n=23)
性別	男性	15 (83.3)	19 (90.5)	13 (81.3)	21 (91.3)
	女性	3 (16.7)	2 (9.5)	3 (18.8)	2 (8.7)
診療区分 (同意取得時)	外来	3 (16.7)	2 (9.5)	3 (18.8)	0 (0.0)
	入院	15 (83.3)	19 (90.5)	13 (81.3)	23 (100.0)
年齢 (歳) (同意取得時)	Mean±SD	64.8±6.17	64.1±6.79	65.1±5.74	63.3±6.84
	65歳未満	9 (50.0)	10 (47.6)	7 (43.8)	13 (56.5)
	65歳以上	9 (50.0)	11 (52.4)	9 (56.3)	10 (43.5)
体重 (kg)	Mean±SD	67.44±10.407	67.28±11.887	61.67±6.037	66.84±9.835
	60kg未満	4 (22.2)	3 (14.3)	6 (37.5)	5 (21.7)
	60kg以上	14 (77.8)	18 (85.7)	10 (62.5)	18 (78.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	25.46±2.537	25.40±3.449	23.94±1.932	24.68±2.856
合併症	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	18 (100.0)	21 (100.0)	16 (100.0)	23 (100.0)
糖尿病	なし	11 (61.1)	11 (52.4)	14 (87.5)	13 (56.5)
	あり	7 (38.9)	10 (47.6)	2 (12.5)	10 (43.5)

Mean±SD 又は例数 (%)

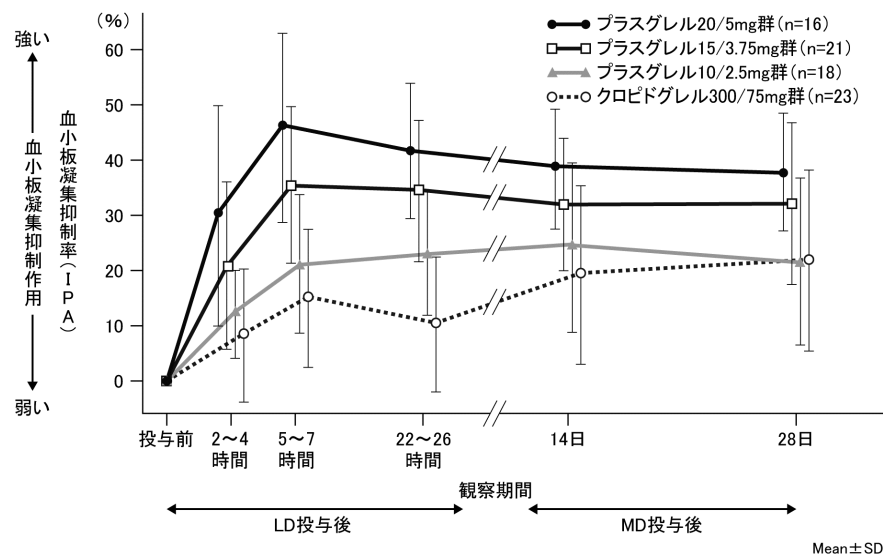
## c)結果

## i)有効性 (血小板凝集抑制作用)

## 血小板凝集抑制率の推移 (IPA)

血小板凝集抑制率 (IPA、凝集惹起物質として ADP 20 $\mu$ M を使用) は、プラスグレル 10/2.5mg 群、15/3.75mg 群、20/5mg 群、クロピドグレル群で、LD 投与 24 時間ではそれぞれ 22.91%、34.48%、41.71%、9.96%、MD 投与 28 日 (終了時) ではそれぞれ 21.46%、32.08%、37.74%、21.69%であった。

## 血小板凝集抑制率の推移 (投与 28 日後)



ii)安全性

副作用発現率

副作用は、プラスグレル 10/2.5mg 群、15/3.75mg 群、20/5mg 群でそれぞれ 65.0% (13/20 例)、47.8% (11/23 例)、47.1% (8/17 例) に、クロピドグレル群 37.5% (9/24 例) に発現した。主な副作用は便潜血陽性 (プラスグレル 10/2.5mg 群 30%、15/3.75mg 群 4.3%、クロピドグレル群 12.5%)、皮下出血 (プラスグレル 10/2.5mg 群 5%、15/3.75mg 群 17.4%、20/5mg 群 23.5%)、尿中血陽性 (尿潜血陽性) (プラスグレル 10/2.5mg 群 20%、クロピドグレル群 8.3%) であった。

2) 国内第Ⅱ相用量設定試験（第Ⅱ相待機的PCI対象用量設定試験、CS0747S-B-J202）<sup>6)</sup>

## a)方法

目的	待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象に、プラスグレルを12週間投与したときの安全性（出血性イベント発現率）を指標として臨床推奨用量を検討する。
試験デザイン	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
対象	待機的冠動脈内ステント治療を予定している冠動脈疾患患者 安全性評価対象：421例、薬力学評価対象：370例
投与方法	<p>初回負荷用量（LD：Loading Dose）として、プラスグレル 20mg、クロピドグレル 300mg を PCI 前に投与した。LD 投与翌日以降、維持用量（MD：Maintenance Dose）として、プラスグレル 3.75mg（高齢かつ/又は低体重患者では 2.5mg）、5mg（高齢かつ/又は低体重患者では 3.75mg）、クロピドグレル 75mg を、各群 1 日 1 回原則朝食後経口投与した。</p> <p>なお、アスピリン 81～100mg/日を 5 日間以上反復投与した上で、プラスグレルあるいはクロピドグレルと併用投与した。</p> <p>非高齢・非低体重患者：年齢が 75 歳未満かつ体重が 50kg 超の患者 高齢/低体重患者：年齢が 75 歳以上 85 歳未満かつ/又は体重が 40kg を超え 50kg 以下の患者</p> <p>* 本試験実施時、「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患：安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能又は効果を有していなかったため参照薬とした。</p>
主な除外基準	<p>急性心筋梗塞（ST 上昇心筋梗塞、非 ST 上昇心筋梗塞）又は Braunwald 分類Ⅲの不安定狭心症患者          治験中に冠動脈に対する PCI 又は冠動脈以外の血管に対する血行再建術（PTA、CAS 等）予定の患者          左主管部、慢性完全閉塞、静脈グラフト病変にステント留置予定の患者          頭蓋内出血又はその既往を有する患者          脳梗塞症、一過性脳虚血発作（TIA）又はその既往を有する患者          出血性疾患（血友病、von Willebrand 病、毛細血管脆弱症等）を有する患者          出血素因を有する患者          肝障害、腎障害を有する患者</p>
評価項目	<p>&lt;主要評価項目&gt;          冠動脈バイパス術（CABG）に関連しない大出血及び小出血の発現頻度          &lt;薬力学&gt;          PRU（P2Y<sub>12</sub> reaction unit）値（VerifyNow® System）</p>

注）本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制では 3.75mg/日である。

## b)患者背景

	非高齢・非低体重患者			高齢/低体重患者			
	プラスグレル 20/3.75mg 群 (101例)	プラスグレル 20/5mg 群 (100例)	クロピドグレル 300/75mg 群 (101例)	プラスグレル 20/2.5mg 群 (37例)	プラスグレル 20/3.75mg 群 (37例)	クロピドグレル 300/75mg 群 (36例)	
年齢 (歳)	63.8± 7.5	64.9± 7.1	63.9± 8.5	75.4±6.4	77.5±3.2	77.2± 3.0	
身長 (cm)	163.2± 7.9	162.5± 7.6	164.6± 7.3	158.6±8.5	155.5±7.9	155.1± 9.5	
体重 (kg)	66.6±10.2	67.0±11.1	67.2± 9.5	58.4±9.9	54.2±7.8	55.7±10.2	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0± 2.9	25.4± 3.5	24.8± 2.7	23.3±3.5	22.4±2.5	23.0± 2.6	
原疾患	安定狭心症	61 (60.4)	77 (77.0)	73 (72.3)	28 (75.7)	28 (75.7)	27 (75.0)
	陳旧性心筋梗塞	7 (6.9)	4 (4.0)	10 (9.9)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.8)
	不安定狭心症	14 (13.9)	10 (10.0)	13 (12.9)	4 (10.8)	6 (16.2)	5 (13.9)
	無症候性心筋虚血	20 (19.8)	9 (9.0)	5 (5.0)	5 (13.5)	2 (5.4)	3 (8.3)
	その他	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
合併症	糖尿病	39 (38.6)	38 (38.0)	37 (36.6)	13 (35.1)	8 (21.6)	17 (47.2)
	高脂血症*	83 (82.2)	90 (90.0)	77 (76.2)	22 (59.5)	27 (73.0)	30 (83.3)
	高血圧症	73 (72.3)	84 (84.0)	81 (80.2)	30 (81.1)	30 (81.1)	24 (66.7)
	その他	83 (82.2)	81 (81.0)	77 (76.2)	33 (89.2)	33 (89.2)	33 (91.7)
	なし	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

\*高コレステロール血症、脂質異常症、脂質代謝異常症を含む

Mean±SD 又は例数 (%)

## c)結果

## i)安全性

## ①CABG に関連しない大出血及び小出血発現率

CABG に関連しない大出血及び小出血の発現率は、非高齢・非低体重患者ではプラスグレル 20/3.75mg 群で 3.8% (4/104 例)、20/5mg 群で発現なし (0/103 例)、高齢/低体重患者では 20/2.5mg 群で発現なし (0/37 例)、20/3.75mg 群で 2.7% (1/37 例) であり、プラスグレルの投与量と主要評価項目である CABG に関連しない大出血及び小出血の発現率に関連は認められなかった。一方、クロピドグレル群の発現率は、非高齢・非低体重患者で 2.9% (3/104 例)、高齢/低体重患者で 2.8% (1/36 例) であった。

## CABG に関連しない大出血及び小出血発現率

	非高齢・非低体重患者			高齢/低体重患者		
	プラスグレル 20/3.75mg 群 (104例)	プラスグレル 20/5mg 群 (103例)	クロピドグレル 300/75mg 群 (104例)	プラスグレル 20/2.5mg 群 (37例)	プラスグレル 20/3.75mg 群 (37例)	クロピドグレル 300/75mg 群 (36例)
発現率 (例数)	3.8% (4例)	— (0例)	2.9% (3例)	— (0例)	2.7% (1例)	2.8% (1例)

## ②副作用発現率

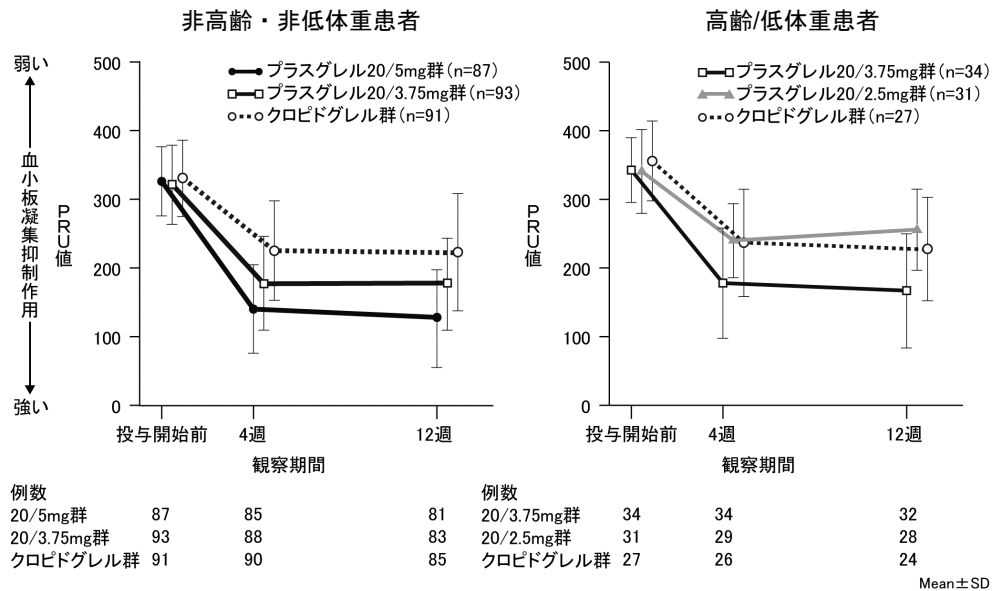
副作用は、プラスグレル群では、非高齢・非低体重患者の 20/3.75mg 群で 36.5% (38/104 例)、20/5mg 群で 43.7% (45/103 例)、高齢/低体重患者の 20/2.5mg 群で 32.4% (12/37 例)、20/3.75mg 群で 48.6% (18/37 例) に発現した。クロピドグレル群では、非高齢・非低体重患者で 38.5% (40/104 例)、高齢/低体重患者で 44.4% (16/36 例) に発現した。主な副作用は皮下出血で、プラスグレル群では、非高齢・非低体重患者の 20/3.75mg 群で 9.6% (10/104 例)、20/5mg 群 16.5% (17/103 例)、高齢/低体重患者の 20/2.5mg 群で 0.0% (0/37 例)、20/3.75mg 群 16.2% (6/37 例)、クロピドグレル群では、非高齢・非低体重患者で 9.6% (10/104 例)、高齢/低体重患者で 11.1% (4/36 例) であった。

## ii)薬力学

## 血小板凝集能の推移 (PRU 値)

プラスゲレル群の PRU 値は、非高齢・非低体重患者及び高齢/低体重患者のいずれも、投与量の増加に伴って低下した。

## PRU 値の推移 (投与 12 週後)



## d)結論

本試験成績から、第Ⅲ相臨床試験の用量は非高齢・非低体重患者及び高齢/低体重患者いずれにおいても初回負荷用量/維持用量として、プラスゲレル 20mg/3.75mg を選択することとした。

3) 慢性期脳梗塞患者を対象とした臨床薬理試験 (J106 試験)

a)方法

目的	慢性期脳梗塞患者にプラスグレル2.5mg、5mg、7.5mgを1日1回、14日間投与したときの血小板凝集抑制作用における用量反応性を、血小板凝集抑制率 (inhibition of platelet aggregation : IPA) を指標にして検討する。また、プラスグレルの血小板凝集抑制作用についてクロピドグレル (75mg、1日1回投与) を対照に検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検 (プラスグレル投与群は二重盲検)、並行群間比較試験
対象	<p>20歳以上74歳以下の慢性期脳梗塞患者*66例                  薬力学解析対象：63例 (プラスグレル 2.5mg 群 14例、プラスグレル 5mg 群 16例、プラスグレル 7.5mg 群 18例、クロピドグレル群 15例)                  安全性解析対象：66例 (プラスグレル 2.5mg 群 15例、プラスグレル 5mg 群 17例、プラスグレル 7.5mg 群 18例、クロピドグレル群 16例)                  ※ 心原性脳塞栓症は除く</p> <p>&lt;選択基準&gt;                  ・頭部画像診断で脳梗塞病変の存在が確認された患者                  ・脳梗塞の最終発作発現後4週間以上経過し、症状の安定している患者</p>
投与方法	<p>プラスグレル 2.5mg、5mg、7.5mg 又はクロピドグレル 75mg を1日1回朝食後に経口投与した。観察期間は14日間とした。</p> <p>※ 心原性脳塞栓症は除く</p>
主な除外基準	<p>観察期開始前4週間以内に TIA の発現を認めた患者                  mRS が Grade 4 以上、又は DSM-III-R の重症度判定が「重度」以上である患者                  心原性脳塞栓症患者、又は心原性脳塞栓症の原因となる心血管系疾患 (心房細動、卵円孔開存など) を有する患者                  頭蓋内出血を認める、又はその既往を有する患者                  5mm 以上の未破裂脳動脈瘤の存在が確認されている患者</p>
評価項目	<p>&lt;薬力学評価項目&gt;                  ・アデノシン二リン酸 (ADP) 20<math>\mu</math>M に対する IPA (inhibition of platelet aggregation)                  &lt;安全性評価項目&gt;                  ・有害事象</p>

注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制では 3.75mg/日である。

## b)患者背景

		プラスグレル 2.5mg群 (n=14)	プラスグレル 5mg群 (n=16)	プラスグレル 7.5mg群 (n=18)	クロピドグレル群 (n=15)
性別	男性	9 (64.3)	9 (56.3)	15 (83.3)	12 (80.0)
	女性	5 (35.7)	7 (43.8)	3 (16.7)	3 (20.0)
年齢 (歳)	Mean±SD	63.3±8.7	66.1±6.2	62.3±9.6	65.2±9.2
	65歳未満	6 (42.9)	5 (31.3)	7 (38.9)	3 (20.0)
	65歳以上	8 (57.1)	11 (68.8)	11 (61.1)	12 (80.0)
体重 (kg)	Mean±SD	63.47±8.70	64.02±11.39	68.73±12.18	62.14±8.10
	60kg以下	5 (35.7)	7 (43.8)	5 (27.8)	5 (33.3)
	60kg超	9 (64.3)	9 (56.3)	13 (72.2)	10 (66.7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	25.27±2.56	24.90±3.11	25.49±3.66	23.58±2.46
脳梗塞の最終発作から治療期開始日までの日数	Mean±SD	1,504.1±1,622.0	2,065.8±2,095.7	1,769.2±1,728.0	1,421.6±1,213.5
脳梗塞の最終発作の病型	アテローム血栓性	2 (14.3)	3 (18.8)	3 (16.7)	6 (40.0)
	ラクナ梗塞	12 (85.7)	13 (81.3)	14 (77.8)	9 (60.0)
	病型不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
閉塞血管領域 (複数選択あり)	内頸動脈	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (11.1)	2 (13.3)
	椎骨脳底動脈	2 (14.3)	5 (31.3)	3 (16.7)	2 (13.3)
	前大脳動脈	1 (7.1)	1 (6.3)	3 (16.7)	3 (20.0)
	中大脳動脈	12 (85.7)	11 (68.8)	10 (55.6)	11 (73.3)
	後大脳動脈	1 (7.1)	1 (6.3)	2 (11.1)	2 (13.3)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未破裂脳動脈瘤	なし	14 (100.0)	15 (93.8)	15 (83.3)	15 (100.0)
	5mm未満	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (16.7)	0 (0.0)
合併症	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)
	あり	14 (100.0)	16 (100.0)	17 (94.4)	14 (93.3)
合併症の数	5未満	10 (71.4)	9 (56.3)	11 (61.1)	10 (66.7)
	5以上	4 (28.6)	7 (43.8)	7 (38.9)	5 (33.3)
糖尿病	なし	11 (78.6)	12 (75.0)	16 (88.9)	12 (80.0)
	あり	3 (21.4)	4 (25.0)	2 (11.1)	3 (20.0)
mRS (modified Rankin Scale)	Grade 0	7 (50.0)	11 (68.8)	10 (55.6)	11 (73.3)
	Grade 1	7 (50.0)	3 (18.8)	6 (33.3)	2 (13.3)
	Grade 2	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (11.1)	2 (13.3)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DSM-III-R	軽度	3 (21.4)	1 (6.3)	4 (22.2)	2 (13.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	該当なし	11 (78.6)	15 (93.8)	14 (77.8)	13 (86.7)

例数 (%)

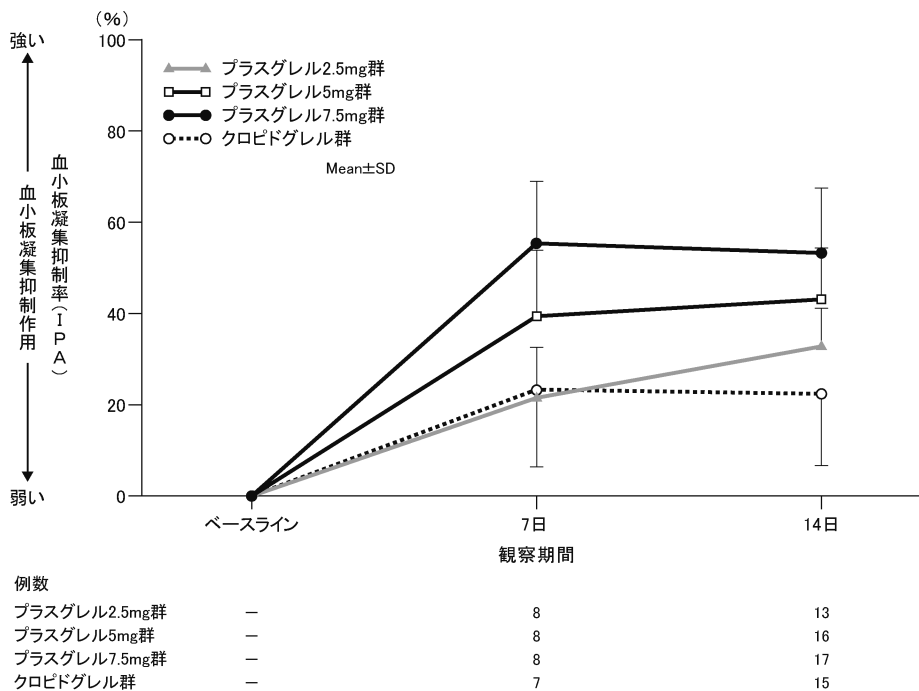
## c)結果

## i)薬力学

## 血小板凝集抑制率の推移 (IPA) (薬力学評価項目)

観察期間 14 日 (投与終了時) の血小板凝集抑制率 (IPA、凝集惹起物質として ADP 20 $\mu$ M を使用) は、プラスグレル 2.5mg 群、5mg 群、7.5mg 群、及びクロピドグレル群でそれぞれ 32.63%、43.58%、53.25%、及び 22.95%であった。

血小板凝集抑制率の推移



ii)安全性

①副作用

副作用は、プラスグレル 2.5mg 群で 26.7% (4/15 例)、5mg 群で 5.9% (1/17 例)、7.5mg 群で 22.2% (4/18 例)、及びクロピドグレル群で 6.3% (1/16 例) に認められた。副作用のうち自覚症状・他覚所見は、プラスグレル 2.5mg 群で 6.7% (1/15 例)、7.5mg 群で 5.6% (1/18 例) に認められ、その内訳は、歯肉出血がプラスグレル 2.5mg 群で 1 例 6.7%及び皮下血腫がプラスグレル 7.5mg 群で 1 例 5.6%であった。副作用のうち臨床検査値異常変動は、プラスグレル 2.5mg 群で 20.0% (3/15 例)、5mg 群で 5.9% (1/17 例)、7.5mg 群で 16.7% (3/18 例)、及びクロピドグレル群で 6.3% (1/16 例) に認められ、その内訳は、潜血陽性がプラスグレル 2.5mg 群 1 例 6.7%、7.5mg 群 1 例 5.6%、及びクロピドグレル群 1 例 6.3%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中カリウム減少がプラスグレル 2.5mg 群で各 1 例 6.7%、尿中血陽性がプラスグレル 5mg 群で 1 例 5.9%、血中カリウム増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がプラスグレル 7.5mg 群で各 1 例 5.6%であった。

死亡及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。



## 副作用発現状況

		プラスグレル 2.5mg群 (n=15)	プラスグレル 5mg群 (n=17)	プラスグレル 7.5mg群 (n=18)	クロピドグレル群 (n=16)
総発現例数 (%)		4 (26.7)	1 (5.9)	4 (22.2)	1 (6.3)
副作用の種類		発現例数 (%)			
他覚所見・ 自覚症状	歯肉出血	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査 値異常変動	アラニン・アミノトランスフェラーゼ 増加	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中カリウム減少	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
	γ - グルタミルトランスフェラーゼ 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
	尿中血陽性	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	潜血陽性	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.3)

MedDRA/J version 10.0

## ②出血性有害事象

すべての出血性有害事象は、プラスグレル 2.5mg 群で 13.3% (2/15 例)、5mg 群で 11.8% (2/17 例)、7.5mg 群で 11.1% (2/18 例)、及びクロピドグレル群で 6.3% (1/16 例) に認められた。その内訳は、歯肉出血、皮下血腫、擦過傷、尿中血陽性、及び潜血陽性であった。出血性有害事象はいずれも「その他の出血」に分類され、「大出血」又は「臨床的に重要な出血」に分類された事象はなかった。

## 出血分類別の出血性有害事象発現状況

出血分類	器官別大分類	基本語	プラスグレル 2.5mg群 (n=15)	プラスグレル 5mg群 (n=17)	プラスグレル 7.5mg群 (n=18)	クロピドグレル群 (n=16)
大出血	(該当事象なし)					
臨床的に重要な出血	(該当事象なし)					
その他の出血	胃腸障害	歯肉出血	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傷害、中毒および 処置合併症	皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
		擦過傷	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査	尿中血陽性	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
		潜血陽性	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.3)

MedDRA/J version 10.0

発現例数 (%)

## 【臨床薬理試験 (J106 試験) における出血性有害事象の定義】

分類	定義
大出血	・致死的な出血 ・頭蓋内出血
臨床的に重要な出血	大出血には該当しないが、治験責任医師等が治験薬の投与を中止する必要があると判断した出血
その他の出血	大出血にも臨床的に重要な出血にも該当しない出血性有害事象

4) クロピドグレルを服用中の慢性期脳梗塞患者を対象とした臨床薬理試験（J203 試験）<sup>7)</sup>

a)方法

目的	クロピドグレル服用中の慢性期脳梗塞患者を対象に、プラスグレルに切り替えた場合の血小板凝集能について、VerifyNow® Systemを用いて評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、2-way クロスオーバー試験
対象	<p>脳梗塞再発予防の目的でクロピドグレル（75mg/日）を 2 週間以上服用している（アスピリン併用患者は除く）</p> <p>20 歳以上 74 歳以下の慢性期脳梗塞患者※133 例</p> <p>薬力学解析対象：129 例（A 群 64 例、B 群 65 例）</p> <p>ファーマコゲノミクス解析対象：133 例（A 群 66 例、B 群 67 例）</p> <p>安全性解析対象：133 例（A 群 66 例、B 群 67 例）</p> <p>※ 心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く</p> <p>&lt;選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳梗塞の最終発作発現後 4 週間以上経過している患者</li> <li>・体重 50kg 超</li> </ul>
投与方法	<p>前観察期におけるクロピドグレル投与からプラスグレルに切り替え、プラスグレル 3.75mg 又は 2.5mg を 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した（第一期：観察期間 4 週間）。薬剤をクロスオーバーして同様に投与を行った（第二期：観察期間 4 週間）。</p> <p>前観察期 4週間 → 第一期 4週間 → 第二期 4週間 → 後観察期 (通常治療) 2週間</p> <p>観察期間</p> <p>※ 心原性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く</p>
主な除外基準	<p>mRS が Grade 5 以上の患者</p> <p>心原性脳塞栓症患者又は心原性脳塞栓症の原因となる心血管系疾患（心房細動、卵円孔開存など）を有する患者</p> <p>ACS（不安定狭心症及び心筋梗塞症）などの既往を有し、アスピリンとクロピドグレルを併用で服用している患者</p> <p>頭蓋内出血を認める又はその既往を有する患者(MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は除く)</p> <p>5 mm 以上の未破裂脳動脈瘤の存在が確認されている患者</p>
評価項目	<p>&lt;薬力学評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・VerifyNow® P2Y<sub>12</sub> assay による PRU (P2Y<sub>12</sub> reaction unit) 値</li> </ul> <p>&lt;ファーマコゲノミクス評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CYP2C19 遺伝子上の遺伝子多型頻度</li> <li>・遺伝子多型ごとの PRU 値 (VerifyNow® System)</li> </ul> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・大出血、臨床的に重要な出血、すべての出血性有害事象、重症度が中等度及び重度に該当する出血性有害事象</li> <li>・有害事象、副作用</li> </ul>

注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制では 3.75mg/日である。

## b)患者背景

		プラスグレル投与 A 群 [第一期 3.75mg、 第二期 2.5mg] (n=64)	プラスグレル投与 B 群 [第一期 2.5mg、 第二期 3.75mg] (n=65)
性別	男性	49 (76.6)	45 (69.2)
	女性	15 (23.4)	20 (30.8)
年齢 (歳)	Mean±SD	62.8±8.13	64.5±7.22
	65 歳未満	35 (54.7)	27 (41.5)
	65 歳以上	29 (45.3)	38 (58.5)
体重 (kg)	Mean±SD	66.31±9.657	66.54±9.806
	60kg 未満	19 (29.7)	19 (29.2)
	60kg 以上	45 (70.3)	46 (70.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	25.00±3.040	25.39±3.388
脳梗塞の最終発作から 治療期開始日までの日数	Mean±SD	1,437.4±1,651.39	1,363.5±1,622.81
脳梗塞の最終発作の 病型	アテローム血栓性	18 (28.1)	20 (30.8)
	ラクナ梗塞	46 (71.9)	44 (67.7)
	病型不明	0 (0.0)	1 (1.5)
mRS (modified Rankin Scale)	Grade 0	31 (48.4)	24 (36.9)
	Grade 1	25 (39.1)	32 (49.2)
	Grade 2	7 (10.9)	6 (9.2)
	Grade 3	1 (1.6)	3 (4.6)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
合併症	なし	0 (0.0)	1 (1.5)
	あり	64 (100.0)	64 (98.5)
	高血圧症	51 (79.7)	53 (81.5)
	高脂血症	38 (59.4)	43 (66.2)
	糖尿病	13 (20.3)	18 (27.7)
	その他	49 (76.6)	54 (83.1)
合併症の数	5 未満	44 (68.8)	39 (60.0)
	5 以上	20 (31.3)	26 (40.0)
血栓塞栓症又は除外 基準に抵触する既往歴	なし	63 (98.4)	62 (95.4)
	あり	1 <sup>#1</sup> (1.6)	3 <sup>#2</sup> (4.6)
血行再建術の施行歴	なし	61 (95.3)	64 (98.5)
	あり	3 (4.7)	1 (1.5)
CYP2C19 表現型	EM (extensive metabolizer)	19 (29.7)	20 (30.8)
	IM (intermediate metabolizer)	27 (42.2)	27 (41.5)
	PM (poor metabolizer)	18 (28.1)	18 (27.7)

#1 慢性閉塞性動脈硬化症 1 例    #2 TIA 3 例

例数 (%)

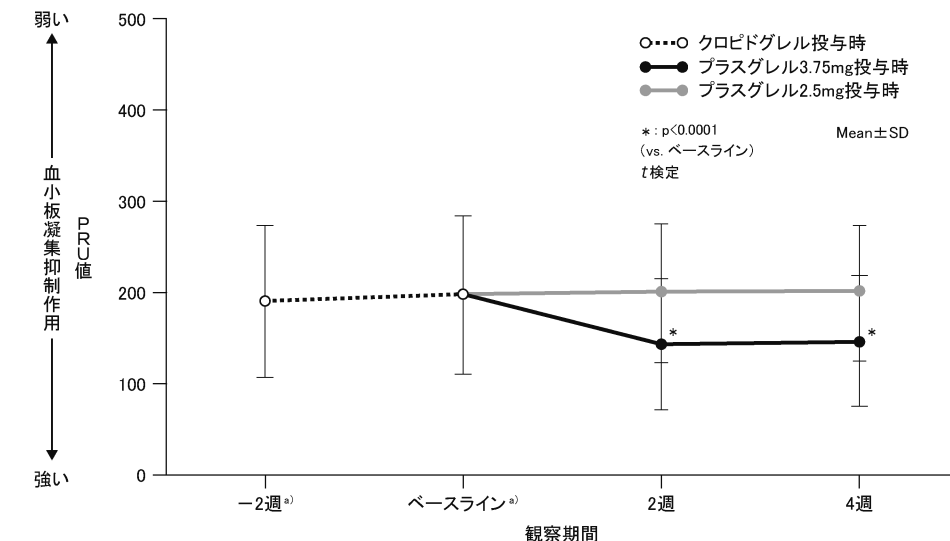
## c)結果

## i)薬力学

## ①血小板凝集能の推移 (PRU 値)

プラスグレル投与前 (クロピドグレル投与時) の PRU 値は、198.2±86.65 であった。プラスグレルに切り替え投与 2 週間後ではプラスグレル 2.5mg 投与時 201.4±76.42、3.75mg 投与時 144.6±71.60、投与 4 週間後ではプラスグレル 2.5mg 投与時 200.9±74.03、3.75mg 投与時 147.1±71.61 であった。

PRU 値の推移

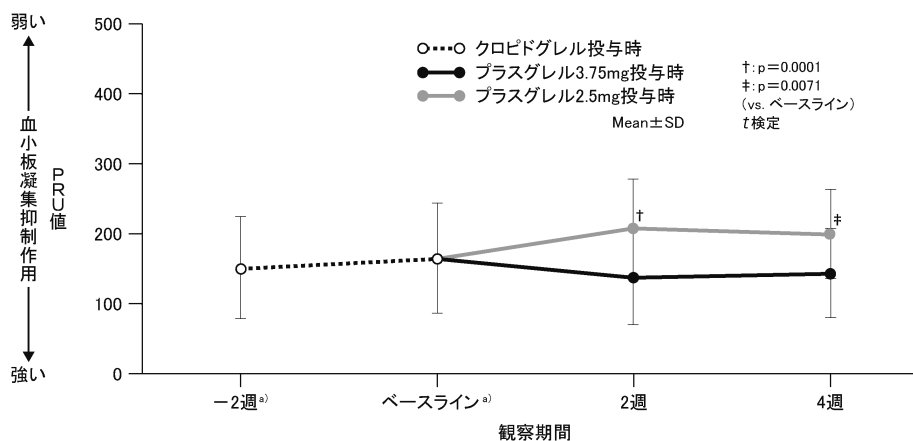


例数	-2週 <sup>a)</sup>	ベースライン <sup>a)</sup>	2週	4週
プラスゲレル3.75mg投与時 (n=128)	121	122	120	122
プラスゲレル2.5mg投与時 (n=128)	121	122	121	124

a) クロピドグレル75mg/日投与時の値

② CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の血小板凝集能 (PRU 値) への影響  
 CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値の推移は、以下の通りであった。

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値の推移  
 EM

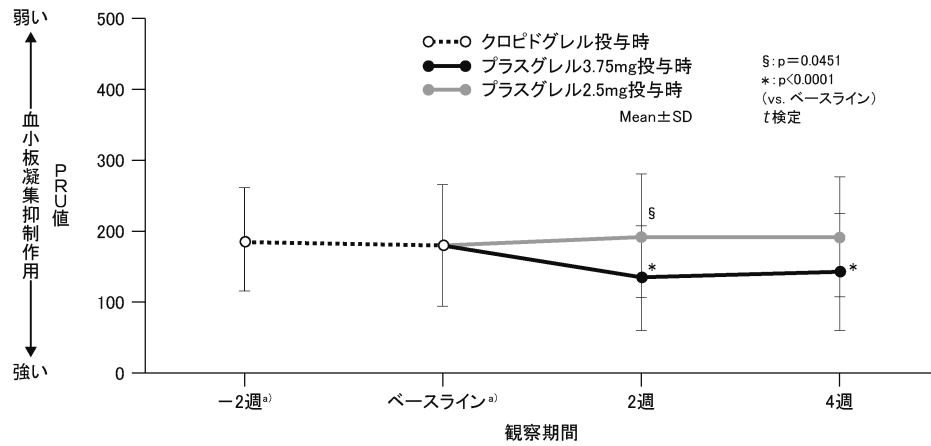


例数	-2週 <sup>a)</sup>	ベースライン <sup>a)</sup>	2週	4週
プラスゲレル3.75mg投与時 (n=39)	37	36	38	38
プラスゲレル2.5mg投与時 (n=38)	37	36	36	37

EM (extensive metabolizer): CYP2C19 代謝正常型

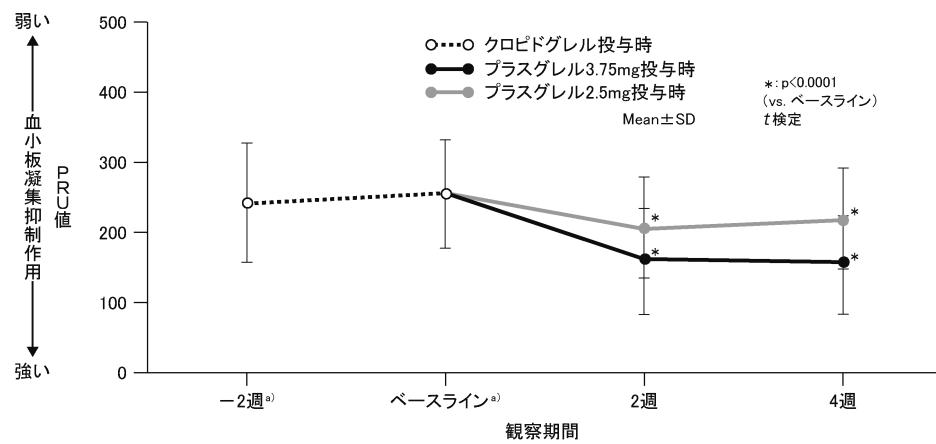
a) クロピドグレル75mg/日投与時の値

IM



例数	-2週 <sup>a)</sup>	ベースライン <sup>a)</sup>	2週	4週
プラスグレール3.75mg投与時 (n=53)	52	51	47	48
プラスグレール2.5mg投与時 (n=54)	52	51	49	51

PM



例数	-2週 <sup>a)</sup>	ベースライン <sup>a)</sup>	2週	4週
プラスグレール3.75mg投与時 (n=36)	32	35	35	36
プラスグレール2.5mg投与時 (n=36)	32	35	36	36

IM (intermediate metabolizer) : CYP2C19代謝中間型  
 PM (poor metabolizer) : CYP2C19代謝不全型

a) クロピドグレル75mg/日投与時の値

ii) 安全性

① 出血性有害事象

すべての出血性有害事象は、プラスグレル 2.5mg 投与時で 3.0% (4/132 例)、3.75mg 投与時で 3.8% (5/133 例) に認められた。その内訳は、鼻出血 (プラスグレル 3.75mg 投与時 2 例 1.5%)、尿中血陽性 (プラスグレル 2.5mg 投与時 1 例 0.8%、3.75mg 投与時 1 例 0.8%)、歯肉出血、痔出血、及び穿刺部位出血 (いずれもプラスグレル 2.5mg 投与時 1 例 0.8%)、尿中赤血球陽性、擦過傷、及び虚血性大腸炎 (擦過傷及び虚血性大腸炎は同一患者に発現) (いずれもプラスグレル 3.75mg 投与時 1 例 0.8%) であった。

出血性有害事象の重症度は、後観察期の 1 例 (虚血性大腸炎) が中等度と判定された。

投与中止に至った出血性有害事象は認められなかった。

大出血及び臨床的に重要な出血はいずれの投与量でも認められなかった。

出血分類別の出血性有害事象発現状況

出血分類	プラスグレル2.5mg投与時 (n=132)	プラスグレル3.75mg投与時 (n=133)
大出血	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床的に重要な出血	0 (0.0)	0 (0.0)
すべての出血性有害事象	4 (3.0)	5 (3.8)
重症度が中等度及び重度に該当する出血性有害事象	0 (0.0)	1 (0.8)

発現例数 (%)

【臨床薬理試験 (J203 試験) における出血性有害事象の定義と重症度の判定基準】

分類	定義
大出血	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 致命的な出血</li> <li>・ 頭蓋内出血</li> </ul>
臨床的に重要な出血	大出血には該当しないが、治験責任医師等が治験薬の投与を中止する必要があると判断した出血
その他の出血	大出血にも臨床的に重要な出血にも該当しない出血性有害事象

重症度	判定基準
軽度	日常活動に支障なく、耐え得る程度
中等度	日常活動に支障を生じる程度
重度	日常活動を不可能にする程度

② 副作用

副作用は、プラスグレル 2.5mg 投与時で 7.6% (10/132 例)、3.75mg 投与時で 9.0% (12/133 例) に認められた\*。

主な副作用 (プラスグレル投与時全体で発現率 1%以上) は、尿中蛋白陽性 (プラスグレル 2.5mg 投与時 2 例 1.5%、3.75mg 投与時 1 例 0.8%)、心電図異常 (プラスグレル 2.5mg 投与時 2 例 1.5%)、鼻出血、血中尿酸増加、血中アルカリホスファターゼ増加 (いずれもプラスグレル 3.75mg 投与時 2 例 1.5%)、及び尿中血陽性 (プラスグレル 2.5mg 投与時 1 例 0.8%、3.75mg 投与時 1 例 0.8%) であった。

重篤な有害事象は、プラスグレル 2.5mg 投与時に 1 例 (狭心症)、3.75mg 投与時に 1 例 (虚血性大腸炎及び結腸ポリープ) 認められた。

投与中止に至った有害事象は、1 例 (胸膜炎) に認められた。本事象はプラスグレル 3.75mg 投与時 (第

一期)に発現し、2.5mg 投与時(第二期)に投与が中止された。  
死亡は認められなかった。

※ 後観察期に発現した有害事象は、その直前の投与量での集計に含めた。

#### 副作用発現状況

	プラスグレル 2.5mg 投与時 (n=132)	プラスグレル 3.75mg 投与時 (n=133)
総発現例数 (%)	10 (7.6)	12 (9.0)
主な副作用の種類 (プラスグレル投与時全体で発現率 1%以上)	発現例数 (%)	
鼻出血	0 (0.0)	2 (1.5)
血中尿酸増加	0 (0.0)	2 (1.5)
心電図異常	2 (1.5)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (0.8)	1 (0.8)
尿中蛋白陽性	2 (1.5)	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	2 (1.5)

MedDRA/J version 13.0

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験 (PRASFIT-ACS 試験、CS0747S-B-J301) <sup>8)</sup>

i) 方法

目的	経皮的冠動脈形成術 (PCI) を施行予定の急性冠症候群 (ACS) 患者を対象に、プラスグレルを24～48週間投与したときの有効性、安全性をクロピドグレルを対照薬とした二重盲検比較試験にて検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	<p>PCI 施行予定の ST 上昇心筋梗塞、非 ST 上昇心筋梗塞、不安定狭心症のいずれかに該当する急性冠症候群患者*</p> <p>有効性解析対象：1,363 例 (プラスグレル群 685 例、クロピドグレル群 678 例)                  安全性解析対象：1,363 例 (プラスグレル群 685 例、クロピドグレル群 678 例)                  薬力学解析対象：1,256 例 (プラスグレル群 629 例、クロピドグレル群 627 例)                  * 無作為化された症例数：1,385 例</p>
投与方法	<p>初回負荷用量 (LD : Loading Dose) として、プラスグレル 20mg、クロピドグレル 300mg を原則として PCI 前に経口投与した。ただし、緊急 PCI* の場合はカテーテル室退室 1 時間後までの LD 投与を許容した。LD 投与翌日以降、維持用量 (MD : Maintenance Dose) として、プラスグレル 3.75mg、クロピドグレル 75mg を、1 日 1 回原則朝食後経口投与した。</p> <p>なお、アスピリンを初回負荷用量 81～330mg、維持用量 81～100mg/日として薬剤投与開始日から投与終了日まで継続して併用投与した。</p> <p>観察期間は原則 48 週間とした。ただし、24 週以降で何らかの理由によりチエノピリジン系抗血小板薬の投与が不要と判断された場合、中止基準に該当しなくても薬剤投与を終了することを可とした。</p> <p>* 緊急 PCI : 診断後直ちに PCI を施行する場合 (目安として医療機関到着時からバルーン拡張時までが約 90 分以内である場合) とした。</p> <p style="text-align: right;">LD : Loading Dose (初回負荷用量) MD : Maintenance Dose (維持用量)</p>
主な除外基準	<p>頭蓋内出血の合併又は既往を有する患者                  脳梗塞症、一過性脳虚血発作 (TIA) の合併又はその既往を有する患者                  出血性疾患 (血友病、von Willebrand 病、毛細血管脆弱症等) を有する患者                  出血傾向を有する患者                  肝障害、腎障害を有する患者</p>
評価項目	<p>&lt;有効性主要評価項目&gt;                  ○投与開始から投与開始後 24 週までに認められた主要心血管イベント (Major adverse cardiovascular event:MACE)                  ・心血管死                  ・非致死性心筋梗塞                  ・非致死性虚血性脳卒中</p> <p>&lt;安全性評価項目&gt;                  ○冠動脈バイパス術 (CABG) に関連しない出血性イベント                  ・大出血 (TIMI 出血基準 Major)                  ・大出血及び小出血 (TIMI 出血基準 Minor)                  ・大出血、小出血及び臨床的に重要な出血                  ・投与中止に至る出血性イベント                  ・すべての出血性イベント (大出血、小出血、臨床的に重要な出血、その他の出血)</p> <p>○有害事象 等</p> <p>&lt;薬力学評価項目&gt;                  ○PRU (P2Y<sub>12</sub> reaction unit) 値 (VerifyNow® System) 等</p>



## ii)患者背景

		プラスグレル群 (n=685)	クロピドグレル群 (n=678)
性別	男性	536 (78.2)	538 (79.4)
	女性	149 (21.8)	140 (20.6)
年齢 (歳)	Mean±SD	65.4±11.44	65.1±11.30
	75歳未満	520 (75.9)	530 (78.2)
	75歳以上	165 (24.1)	148 (21.8)
体重 (kg)	Mean±SD	64.22±12.304#	64.40±11.199
	50kg以下	85 (12.4)	72 (10.6)
	50kg超	599 (87.6)	606 (89.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	24.21±3.598#	24.23±3.291
喫煙歴	なし	197/684 (28.8)	178 (26.3)
	あり	487/684 (71.2)	500 (73.7)
	不明	1	0
病型	不安定狭心症	156 (22.8)	124 (18.3)
	非ST上昇心筋梗塞	187 (27.3)	213 (31.4)
	ST上昇心筋梗塞	340 (49.6)	341 (50.3)
合併症	高血圧	495 (72.3)	491 (72.4)
	脂質異常症	516 (75.3)	500 (73.7)
	糖尿病	250 (36.5)	237 (35.0)
クレアチニン クリアランス (mL/min)	60超	486/622 (78.1)	507/625 (81.1)
	30以上60以下	128/622 (20.6)	114/625 (18.2)
	30未満	8/622 (1.3)	4/625 (0.6)
	不明	63	53
血行再建術の施行	PCI	651 (95.0)	637 (94.0)
	CABG	9 (1.3)	6 (0.9)
	なし	27 (3.9)	36 (5.3)
留置した ステントの種類	BMS	353/640 (55.2)	353/627 (56.3)
	DES	291/640 (45.5)	278/627 (44.3)
	不明	45	51
LDのタイミング	PCI前	395 (57.7)	390 (57.5)
	PCI中	51 (7.4)	54 (8.0)
	PCI後	205 (29.9)	193 (28.5)
	PCI未施行	34 (5.0)	41 (6.0)
併用薬	PPI	282 (41.2)	287 (42.3)
	スタチン	346 (50.5)	328 (48.4)
	Ca拮抗薬	184 (26.9)	159 (23.5)
	ACE阻害薬	109 (15.9)	93 (13.7)
	ARB	189 (27.6)	165 (24.3)
	β遮断薬	122 (17.8)	114 (16.8)
CYP2C19 遺伝子 多型の表現型	EM (extensive metabolizer)	153/390 (39.2)	135/383 (35.2)
	IM (intermediate metabolizer)	160/390 (41.0)	171/383 (44.6)
	PM (poor metabolizer)	77/390 (19.7)	77/383 (20.1)
	不明	295	295
PCI 施行病変枝数	1枝	470 (68.6)	455 (67.1)
	多枝	181 (26.4)	182 (26.8)
	PCI未施行	34 (5.0)	41 (6.0)

# n=684

例数 (%)

iii)結果

有効性

主要心血管イベントの発現率

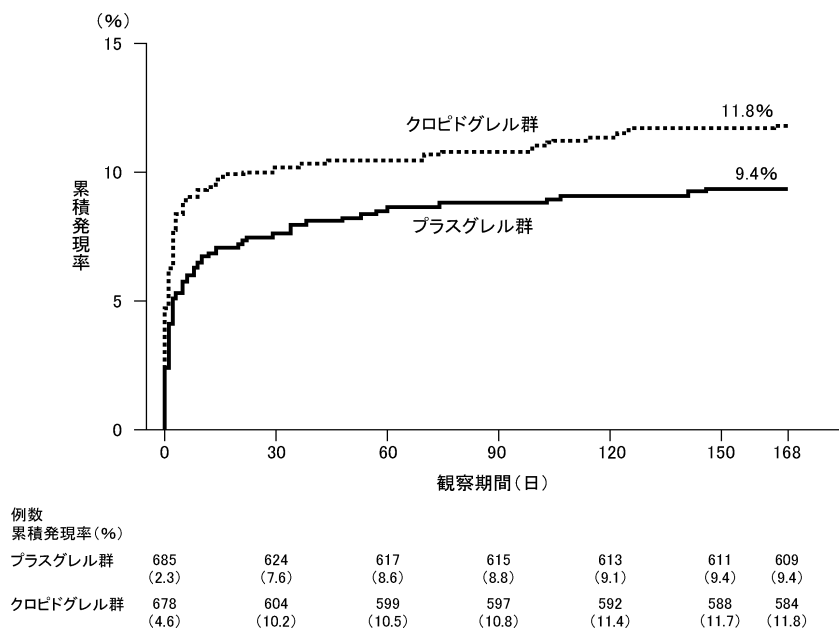
投与開始から投与開始 24 週後までに認められた主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント）の発現率は、プラスゲレル群 9.3%、クロピドゲレル群 11.8%（ハザード比 0.773、95%信頼区間 0.557~1.074）であった。

主要心血管イベントの発現率

	プラスゲレル群	クロピドゲレル群	ハザード比 (95%信頼区間)
主要心血管イベント発現率 (例数)	9.3% (64/685)	11.8% (80/678)	0.773 (0.557,1.074)

共変量（年齢と治療病変部位数）をモデルに含めた Cox 回帰

主要心血管イベントの累積発現率（Kaplan-Meier Plot）



安全性

①出血性イベントの発現率

CABG に関連しない大出血の発現率は、プラスゲレル群で 1.9%、クロピドゲレル群で 2.2%であった。大出血及び小出血の複合イベントの発現率は、プラスゲレル群で 5.7%、クロピドゲレル群で 4.3%であった。大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の複合イベントの発現率は、両群ともに 9.6%であった。また、投与中止に至る出血の発現率は、プラスゲレル群で 2.3%、クロピドゲレル群で 2.9%であった。すべての出血性イベントは、プラスゲレル群で 49.8%、クロピドゲレル群で 36.4%であった。

## 冠動脈バイパス術（CABG）に関連しない出血性イベント発現率

	プラスグレル群 (n=685)	クロピドグレル群 (n=678)
大出血	13 (1.9)	15 (2.2)
生命を脅かす出血	4 (0.6)	7 (1.0)
致命的な出血	2 (0.3)	1 (0.1)
小出血	27 (3.9)	15 (2.2)
臨床的に重要な出血	29 (4.2)	39 (5.8)
その他の出血	298 (43.5)	209 (30.8)
大出血+小出血	39 (5.7)	29 (4.3)
大出血+小出血+臨床的に重要な出血	66 (9.6)	65 (9.6)
投与中止に至る出血	16 (2.3)	20 (2.9)
すべての出血性イベント (大出血+小出血+臨床的に重要な出血+その他の出血)	341 (49.8)	247 (36.4)

対象期間：投与開始から投与終了・中止後 14 日目

発現例数 (%)

	n	大出血	大出血+ 小出血	大出血+小出血			大出血+小出血 +臨床的に 重要な出血
				自然発症性の 出血	外的要因あり		
					PCIの合併症	その他の外傷 による出血	
プラスグレル群	685	13 (1.9)	39 (5.7)	11 (1.6)	19 (2.8)	9 (1.3)	66 (9.6)
クロピドグレル群	678	15 (2.2)	29 (4.3)	12 (1.8)	12 (1.8)	5 (0.7)	65 (9.6)

発現例数 (%)

投与終了後 14 日以内に CABG が施行された患者での、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血は、プラスグレル群で 10 例中 9 例に、クロピドグレル群で 9 例中 7 例に発現した。

## ②副作用発現状況

副作用の発現率はプラスグレル群 47.7% (327/685 例)、クロピドグレル群 39.5% (268/678 例)であった。主な副作用（いずれかの群で 2%以上）は、皮下出血（プラスグレル群 9.1%、クロピドグレル群 7.7%）、鼻出血（7.4%、5.0%）、血尿（7.4%、4.4%）、血管穿刺部位血腫（4.4%、2.7%）、皮下血腫（3.5%、2.7%）、血腫（2.3%、1.5%）、穿刺部位出血（2.8%、0.6%）、術中出血（2.0%、0.7%）であった。

重篤な副作用は、プラスグレル群で 4.2% (29/685 例)、クロピドグレル群で 5.2% (35/678 例)に認められ、プラスグレル群ではくも膜下出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、上部消化管出血、薬疹、血管穿刺部位血腫、皮下血腫が各 2 例等、クロピドグレル群では貧血 3 例、硝子体出血、後腹膜血腫、薬疹が各 2 例等であった。試験薬剤と因果関係のある死亡は、プラスグレル群で 2 例（脳幹出血、心嚢内出血が各 1 例）、クロピドグレル群で 3 例（心嚢内出血 2 例、心室細動 1 例）であった。

副作用発現状況（いずれかの群で2%以上）

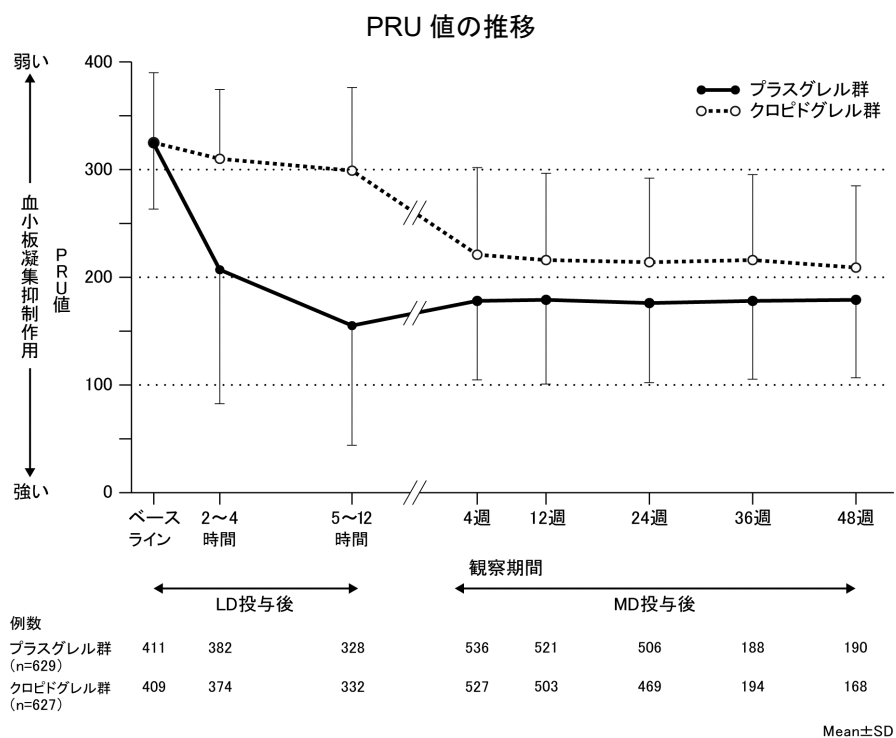
	プラスゲレル群 (n=685)	クロピドゲレル群 (n=678)
総発現例数 (%)	327 (47.7)	268 (39.5)
副作用の種類	発現例数 (%)	
皮下出血	62 (9.1)	52 (7.7)
鼻出血	51 (7.4)	34 (5.0)
血尿	51 (7.4)	30 (4.4)
血管穿刺部位血腫	30 (4.4)	18 (2.7)
皮下血腫	24 (3.5)	18 (2.7)
血腫	16 (2.3)	10 (1.5)
穿刺部位出血	19 (2.8)	4 (0.6)
術中出血	14 (2.0)	5 (0.7)

MedDRA/J Ver. 14.1

薬力学

① 血小板凝集能の推移 (PRU 値)

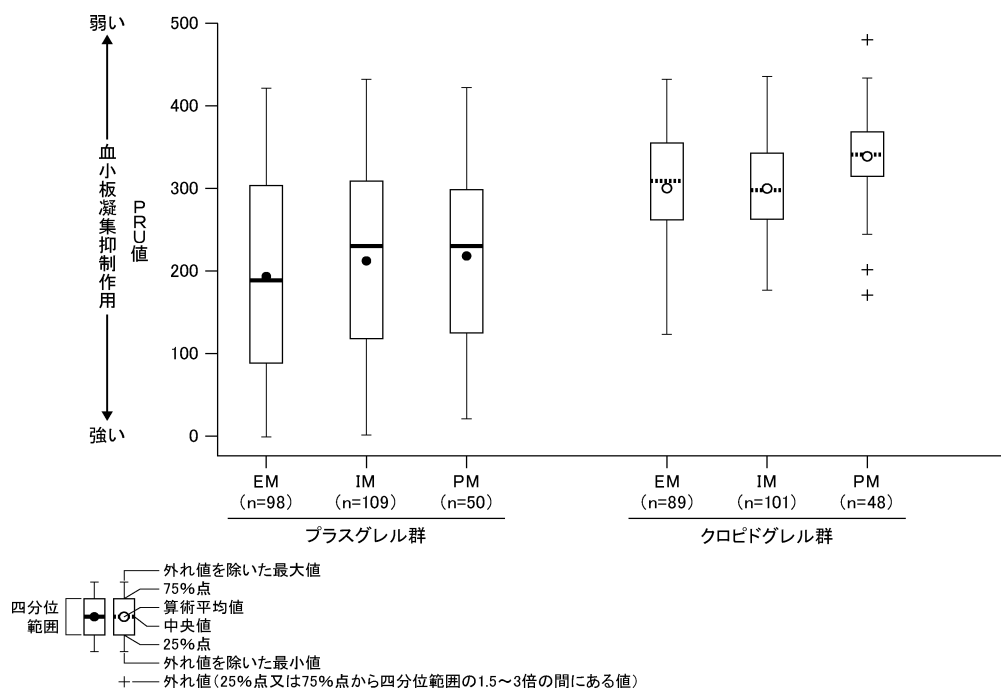
プラスゲレル群の PRU 値は、初回負荷用量 (LD : Loading Dose) 投与開始前 324.5±58.97 から LD 投与 2~4 時間後には 207.5±115.42 まで低下し、投与 4 週後以降は 48 週後までほぼ一定に推移した。クロピドゲレル群の PRU 値は、初回負荷用量 (LD : Loading Dose) 投与開始前 325.3±64.38 から LD 投与 2~4 時間後には 309.9±65.08 まで低下した。



②CYP2C19 の遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の血小板凝集能 (PRU 値) への影響

CYP2C19 の遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の投与 2~4 時間における PRU 値は、以下の通りであった。

CYP2C19 の遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値 (投与 2~4 時間後)

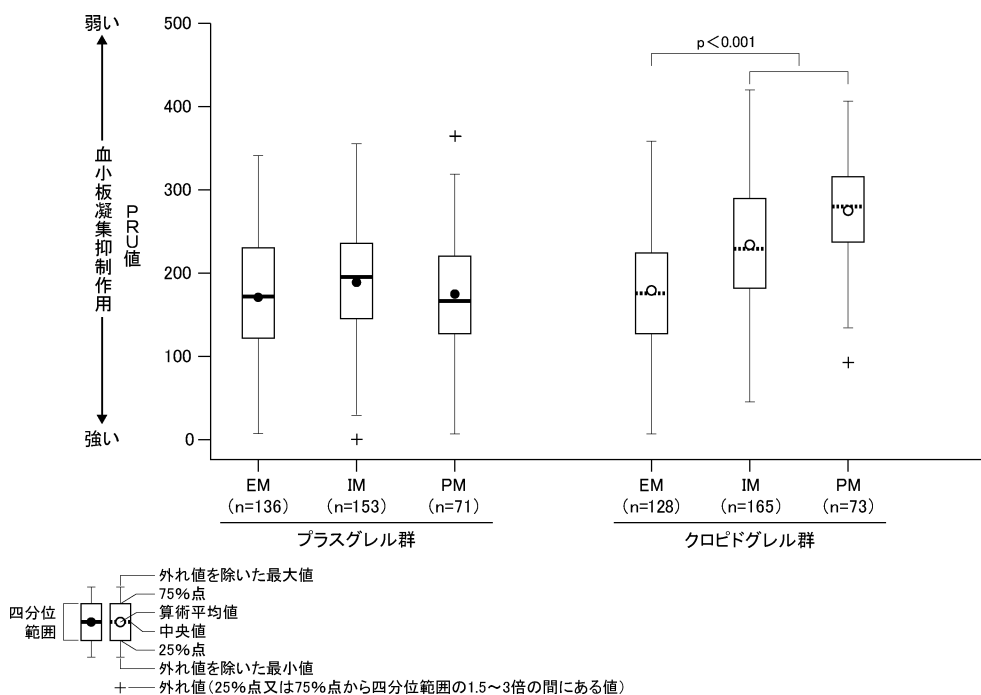


投与群		プラスグレレル群			クロピドグレレル群			
遺伝子多型の表現型		EM	IM	PM	EM	IM	PM	
P R U 値	投与開始前	n	100	116	63	104	114	53
		平均値±SD	320.5±63.17	329.2±50.27	313.7±64.90	317.1±69.45	322.5±60.77	336.3±59.05
	投与 2~4 時間	n	98	109	50	89	101	48
		平均値±SD	194.8±118.78	212.7±118.28	218.5±104.98	300.9±68.80	301.3±59.91	339.2±56.29
		中央値	189.5	231.0	231.5	310.0	299.0	341.5
最小値	1	3	23	124	178	172		
最大値	422	433	424	433	437	481		

EM : extensive metabolizer 代謝正常型  
 IM : intermediate metabolizer 代謝中間型  
 PM : poor metabolizer 代謝不全型

CYP2C19 の遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の投与 4 週後における PRU 値は、以下の通りであった。

CYP2C19 の遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値 (投与 4 週後)



Mann-Whitney 検定

投与群		プラスゲレル群			クロピドゲレル群			
遺伝子多型の表現型		EM	IM	PM	EM	IM	PM	
PRU 値	投与開始前	n	100	116	63	104	114	53
		平均値±SD	320.5±63.17	329.2±50.27	313.7±64.90	317.1±69.45	322.5±60.77	336.3±59.05
	投与 4 週後	n	136	153	71	128	165	73
		平均値±SD	171.3±71.25	189.0±66.24	175.2±72.32	178.6±70.39	233.7±78.07	274.6±63.53
		中央値	172.0	195.0	166.0	176.0	230.0	280.0
		最小値	6	0	8	5	45	92
最大値	341	355	364	358	420	406		

EM : extensive metabolizer 代謝正常型  
 IM : intermediate metabolizer 代謝中間型  
 PM : poor metabolizer 代謝不全型

b) <参考>海外 ACS 第Ⅲ相臨床試験データ (TRITON-TIMI38 試験) (海外データ)<sup>3)</sup>

本試験は海外 ACS 第Ⅲ相試験で、有効性の主要評価項目である心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の複合エンドポイントの発現率は、プラスグレル群で 9.44% (643/6,813 例)、クロピドグレル群で 11.49% (781/6,795 例)、ハザード比 (95%信頼区間) は 0.812 (0.732~0.902) であり、プラスグレル群で有意に低く、プラスグレルの急性冠症候群に対する有効性が検証された (Gehan-Wilcoxon 検定:  $p < 0.001$ )。

## i) 方法

目的	PCI施行予定のACS患者を対象に、プラスグレルの有効性を心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の複合エンドポイントの発現率を指標として検証する。また、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	PCI 施行予定の不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞のいずれかに該当する ACS 患者* 13,608 例 (プラスグレル群 6,813 例、クロピドグレル群 6,795 例) * 無作為化された症例数: 13,619 例
投与方法	<p>初回負荷用量 (LD : Loading Dose) として、プラスグレル 60mg、クロピドグレル 300mg を投与した。LD 投与 20~28 時間後から維持用量 (MD : Maintenance Dose) として、プラスグレル 10mg、クロピドグレル 75mg を、1 日 1 回経口投与した。 なお、薬剤投与期間中にアスピリン 75~325mg/日を併用投与した。 観察期間は、6~15 カ月間とした。</p> <p style="text-align: right;">LD : Loading Dose (初回負荷用量) MD : Maintenance Dose (維持用量)</p>
主な除外基準	<p>高出血リスクの患者 貧血患者 血小板減少症患者 頭蓋内に病的所見の既往を有する患者 登録 5 日以内に他のチエノピリジン系薬剤を投与された患者</p>
評価項目	<p>&lt;有効性主要評価項目&gt; ○心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の複合エンドポイント (試験終了時までの発現率) &lt;安全性評価項目&gt; ○冠動脈バイパス術 (CABG) に関連しない以下の出血性イベント ・大出血 ・生命を脅かす出血 ・大出血及び小出血</p>

注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制では 3.75mg/日である。

## ii) 患者背景

		プラスグレル群 (n=6,813)	クロピドグレル群 (n=6,795)
性別	男性	5,108 (75.0)	4,977 (73.2)
	女性	1,705 (25.0)	1,818 (26.8)
年齢 (歳)	Mean ± SD	60.9 ± 11.2	60.9 ± 11.4
	75 歳未満	5,912 (86.8)	5,887 (86.6)
	75 歳以上	901 (13.2)	908 (13.4)
体重 (kg)	Mean ± SD	83.6 ± 16.8 <sup>#1</sup>	83.2 ± 16.9 <sup>#2</sup>
	50kg 未満	46 (0.7)	45 (0.7)
	50kg 以上	6,676 (99.3)	6,670 (99.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	28.5 ± 5.0 <sup>#3</sup>	28.5 ± 5.1 <sup>#4</sup>
喫煙歴	なし	2,351 (34.5)	2,305 (33.9)
	あり	4,462 (65.5)	4,490 (66.1)
病型	非 ST 上昇心筋梗塞 + 不安定狭心症	5,044 (74.0)	5,030 (74.0)
	ST 上昇心筋梗塞	1,769 (26.0)	1,765 (26.0)
既往歴	心筋梗塞	1,226 (18.0)	1,208 (17.8)
	有意狭窄*	1,356 (19.9)	1,316 (19.4)
	脳卒中	181 (2.7)	160 (2.4)
	一過性脳虚血発作 (TIA)	94 (1.4)	117 (1.7)
	糖尿病	1,576 (23.1)	1,570 (23.1)
	高脂血症	3,790 (55.6)	3,790 (55.8)
	高血圧症	4,370 (64.1)	4,371 (64.3)
クレアチニン クリアランス (mL/min)	60 超	5,982/6,699 (89.3)	5,907/6,681 (88.4)
	30 以上 60 以下	666/6,699 (9.9)	720/6,681 (10.8)
	30 未満	51/6,699 (0.8)	54/6,681 (0.8)
血行再建術の施行	PCI	6,715 (98.6)	6,698 (98.6)
	CABG	25 (0.4)	23 (0.3)
	内科的処置	73 (1.1)	74 (1.1)
留置したステントの種類	BMS	3,557/6,715 (53.0)	3,544/6,698 (52.9)
	DES	3,185/6,715 (47.4)	3,198/6,698 (47.8)
	ステント留置せず	293/6,715 (4.4)	276/6,698 (4.1)
LD のタイミング	PCI 前 6 時間以前	132/6,656 (2.0)	99/6,610 (1.5)
	PCI 前 6 時間以内	1,580/6,656 (23.7)	1,559/6,610 (23.6)
	PCI 中	4,881/6,656 (73.3)	4,884/6,610 (73.9)
	PCI 後	63/6,656 (0.9)	68/6,610 (1.0)
PCI 施行病変枝数	1 枝	6,290/6,574 (95.7)	6,250/6,524 (95.8)
	多枝	284/6,574 (4.3)	274/6,524 (4.2)

\* 主要心外膜血管 (Major epicardial vessel) の 50% 以上の狭窄

例数 (%)

#1:n=6,722, #2:n=6,715, #3:n=6,708, #4:n=6,693



## iii)結果

有効性（評価項目は「V.5.(1)臨床データパッケージ」参照）

## 主要心血管イベントの発現率

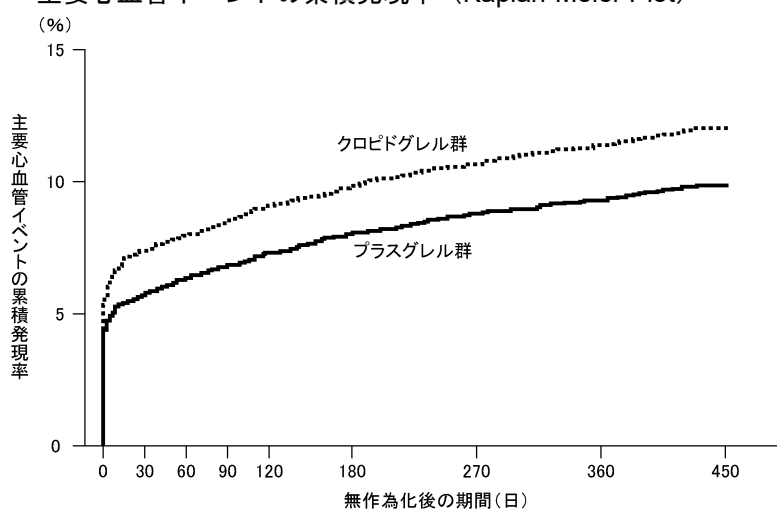
無作為割付から無作為割付 450 日後までに認められた主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中）の発現率は、プラスグレル群 9.44%、クロピドグレル群 11.49%（ハザード比 0.812、95%信頼区間 0.732~0.902）であった。

## 主要心血管イベントの発現率

	プラスグレル群	クロピドグレル群	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値 <sup>a)</sup>
主要心血管イベント発現率 (例数)	9.44% (643/6,813)	11.49% (781/6,795)	0.812 (0.732~0.902)	p<0.001

a) Gehan-Wilcoxon 検定

主要心血管イベントの累積発現率 (Kaplan-Meier Plot)



No. at Risk	6813	6304	6176	5950	5118	4444	3084
プラスグレル群	6813	6304	6176	5950	5118	4444	3084
クロピドグレル群	6795	6168	6035	5834	5042	4368	3016

## 安全性

## ①出血性イベントの発現率

CABG に関連しない大出血の発現率は、プラスグレル群で 2.2%、大出血及び小出血の複合イベントの発現率は 4.5%、すべての出血性イベントは 10.9%であった。

## 冠動脈バイパス術 (CABG) に関連しない出血性イベント発現率

	プラスグレル群 (n=6,741)	クロピドグレル群 (n=6,716)
大出血	146 (2.2)	111 (1.7)
生命を脅かす出血	85 (1.3)	56 (0.8)
小出血	164 (2.4)	125 (1.9)
その他の出血	460 (6.8)	314 (4.7)
大出血+小出血	303 (4.5)	231 (3.4)
すべての出血性イベント (大出血+小出血+その他の出血)	732 (10.9)	528 (7.9)

発現例数 (%)

CABG が施行された患者での大出血の発現率は、プラスグレル群で 11.3% (24/213 例)、クロピドグレル群で 3.6% (8/224 例) であった。

②有害事象発現状況

有害事象はプラスグレル群 80.3% (5,416/6,741 例)、クロピドグレル群で 80.0% (5,374/6,716 例) に認められた。主な有害事象 (いずれかの群で 5%以上) は、胸痛 (プラスグレル群 11.3%、クロピドグレル群 10.4%)、経皮的冠インターベンション (9.9%、10.3%)、高血圧 (7.5%、7.1%)、挫傷 (6.9%、3.9%)、血腫 (6.5%、5.6%)、鼻出血 (6.2%、3.3%)、狭心症 (5.6%、6.1%)、頭痛 (5.5%、5.3%)、背部痛 (5.0%、4.5%)、冠動脈再建術 (4.6%、5.8%) であった。

重篤な有害事象は、プラスグレル群で 24.7% (1,665/6,741 例)、クロピドグレル群で 24.3% (1,629/6,716 例) に認められた。主な重篤な有害事象 (いずれかの群で 1%以上) は、胃腸出血 (プラスグレル群 1.3%、クロピドグレル群 0.8%)、冠動脈再狭窄 (1.6%、1.7%)、狭心症 (1.3%、1.3%)、非心臓性胸痛 (2.0%、2.5%)、胸痛 (1.4%、1.1%) であった。

すべての死亡の発現率は、プラスグレル群で 2.8% (188/6,813 例)、クロピドグレル群で 2.9% (197/6,795 例)、心血管死はプラスグレル群で 2.0% (133/6,813 例)、クロピドグレル群で 2.2% (150/6,795 例)、非心血管死はプラスグレル群で 0.8% (55/6,813 例)、クロピドグレル群で 0.7% (47/6,795 例) であった。

投与中止に至った有害事象は、プラスグレル群で 6.9% (462/6,741 例)、クロピドグレル群で 5.8% (390/6,716 例) に認められた。主な投与中止に至った有害事象は、出血性有害事象では胃腸出血、鼻出血、血尿、挫傷、非出血性有害事象では心房細動、心臓内血栓、心房粗動、発疹、冠動脈バイパス、深部静脈血栓症であった。

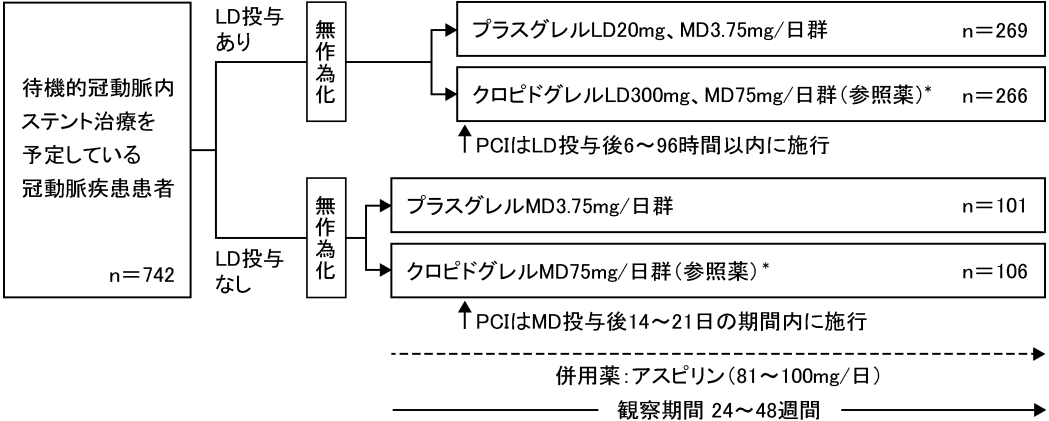
有害事象発現状況 (いずれかの群で 5%以上)

	プラスグレル群 (n=6,741)	クロピドグレル群 (n=6,716)
総発現例数 (%)	5,416 (80.3)	5,374 (80.0)
有害事象の種類	発現例数 (%)	
胸痛	762 (11.3)	699 (10.4)
経皮的冠インターベンション	669 (9.9)	690 (10.3)
高血圧	503 (7.5)	476 (7.1)
挫傷	468 (6.9)	262 (3.9)
血腫	441 (6.5)	374 (5.6)
鼻出血	415 (6.2)	219 (3.3)
狭心症	378 (5.6)	407 (6.1)
頭痛	372 (5.5)	355 (5.3)
背部痛	340 (5.0)	305 (4.5)
冠動脈再建術	313 (4.6)	390 (5.8)

MedDRA version 9.1

c) 国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験 (PRASFIT-Elective 試験、CS0747S-B-J302) <sup>9)</sup>

i) 方法

目的	待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象に、アスピリン併用下でプラスグレルを24～48週間投与したときの有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬参照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	待機的冠動脈内ステント治療を予定している冠動脈疾患患者* 有効性解析対象：742例 (プラスグレル群 370例、クロピドグレル群 372例) 安全性解析対象：742例 (プラスグレル群 370例、クロピドグレル群 372例) 薬力学解析対象：719例 (プラスグレル群 363例、クロピドグレル群 356例) * インフォームドコンセントを得た症例数：774例
投与方法	<p>初回負荷用量 (LD : Loading Dose) を投与する場合は、薬剤投与開始日に LD としてプラスグレル 20mg、クロピドグレル 300mg を経口投与した。LD 投与翌日以降は、維持用量 (MD : Maintenance Dose) として、プラスグレル 3.75mg、クロピドグレル 75mg を、1日1回原則朝食後経口投与した。PCI は LD 投与後 6～96 時間以内に施行した。</p> <p>LD を投与しない場合は、薬剤投与開始日より、プラスグレル 3.75mg、クロピドグレル 75mg を、1日1回原則朝食後経口投与した。なお、アスピリン 81～100mg/日を薬剤投与開始日から投与終了日まで継続して併用した。PCI は MD 投与後 14～21 日の期間内に施行した。</p> <p>観察期間は原則 48 週間とした。ただし、24 週以降で何らかの理由によりチエノピリジン系抗血小板薬の投与が不要と判断された場合、中止基準に該当しなくても薬剤投与を終了することを可とした。</p>  <p>LD投与あり / 無作為化 → プラスグレルLD20mg、MD3.75mg/日群 (n=269) LD投与あり / 無作為化 → クロピドグレルLD300mg、MD75mg/日群 (参照薬)* (n=266) LD投与なし / 無作為化 → プラスグレルMD3.75mg/日群 (n=101) LD投与なし / 無作為化 → クロピドグレルMD75mg/日群 (参照薬)* (n=106)</p> <p>↑ PCIはLD投与後6～96時間以内に施行 ↑ PCIはMD投与後14～21日の期間内に施行</p> <p>併用薬：アスピリン(81～100mg/日) 観察期間 24～48週間</p> <p>LD : Loading Dose (初回負荷用量) MD : Maintenance Dose (維持用量)</p> <p>* 本試験実施時、「経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される下記の虚血性心疾患：安定狭心症、陈旧性心筋梗塞」の効能又は効果を有していなかったため参照薬とした。</p>
主な除外基準	急性心筋梗塞 (ST 上昇心筋梗塞、非 ST 上昇心筋梗塞) 又は虚血症状 (安静時) 発症後 72 時間以内の不安定狭心症の患者 左主幹部、慢性完全閉塞、静脈グラフト病変にステント留置を予定している患者 頭蓋内出血の合併又は既往を有する患者 右記のいずれかに該当する脳梗塞の合併又はその既往を有する患者 (抗凝固療法が必要な患者、年齢 75 歳以上の患者、脳梗塞発症後 6 ヶ月以内の患者) 出血性疾患 (血友病、von Willebrand 病、毛細血管脆弱症等) を有する患者 出血傾向を有する患者 肝障害、腎障害を有する患者
評価項目	<p>&lt; 有効性主要評価項目 &gt; ○ 投与開始から投与開始後 24 週までに認められた主要心血管イベント (MACE) ・ 心血管死 ・ 非致死性心筋梗塞 ・ 非致死性虚血性脳卒中</p> <p>&lt; 安全性評価項目 &gt; ○ 冠動脈バイパス術 (CABG) に関連しない出血性イベント ・ 大出血 ・ 大出血及び小出血 ・ 大出血、小出血及び臨床的に重要な出血 ・ 投与中止に至る出血性イベント ・ すべての出血性イベント (大出血、小出血、臨床的に重要な出血、その他の出血)</p> <p>○ 有害事象等</p> <p>&lt; 薬力学評価項目 &gt; ○ PRU (P2Y<sub>12</sub> reaction unit) 値 (VerifyNow<sup>®</sup> System) 等</p>

## ii)患者背景

		プラスグレル群 (n=370)	クロピドグレル群 (n=372)
性別	男性	274 (74.1)	263 (70.7)
	女性	96 (25.9)	109 (29.3)
年齢 (歳)	Mean±SD	67.5±9.13	67.4±9.05
	75歳未満	284 (76.8)	279 (75.0)
	75歳以上	86 (23.2)	93 (25.0)
体重 (kg)	Mean±SD	63.99±10.865	63.74±11.545
	50kg以下	34 (9.2)	40 (10.8)
	50kg超	336 (90.8)	332 (89.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	24.49±3.142	24.64±3.424
喫煙歴	なし	125 (33.8)	142 (38.2)
	あり	245 (66.2)	230 (61.8)
病型	安定狭心症	277 (74.9)	284 (76.3)
	陳旧性心筋梗塞	21 (5.7)	16 (4.3)
	不安定狭心症	30 (8.1)	35 (9.4)
	無症候性心筋虚血	41 (11.1)	33 (8.9)
合併症	高血圧	295 (79.7)	304 (81.7)
	脂質異常症	296 (80.0)	305 (82.0)
	糖尿病	150 (40.5)	132 (35.5)
クレアチニン クリアランス (mL/min)	60超	236/300 (78.7)	235/307 (76.5)
	30以上60以下	63/300 (21.0)	69/307 (22.5)
	30未満	1/300 (0.3)	3/307 (1.0)
	不明	70	65
血行再建術の施行	PCI	361 (97.6)	349 (93.8)
	CABG	1 (0.3)	1 (0.3)
	なし	8 (2.2)	22 (5.9)
留置した ステントの種類	BMS	37/358 (10.3)	28/343 (8.2)
	DES	324/358 (90.5)	319/343 (93.0)
	不明	12	29
LDの有無	LDあり	269 (72.7)	266 (71.5)
	LDなし	101 (27.3)	106 (28.5)
併用薬	スタチン	248 (67.0)	254 (68.3)
	Ca拮抗薬	178 (48.1)	176 (47.3)
	ARB	173 (46.8)	174 (46.8)
	ACE阻害薬	37 (10.0)	45 (12.1)
	β遮断薬	132 (35.7)	104 (28.0)
	PPI	181 (48.9)	185 (49.7)
CYP2C19 遺伝子 多型の表現型	EM	83/261 (31.8)	84/260 (32.3)
	IM	126/261 (48.3)	127/260 (48.8)
	PM	52/261 (19.9)	49/260 (18.8)
	不明	109	112
責任動脈	RCA	120 (32.4)	109 (29.3)
	LMT	1 (0.3)	1 (0.3)
	LAD	179 (48.4)	182 (48.9)
	LCX	90 (24.3)	83 (22.3)
PCI 施行病変枝数	1枝	225 (60.8)	210 (56.5)
	多枝	136 (36.8)	139 (37.4)
	PCI未施行	9 (2.4)	23 (6.2)

例数 (%)

## iii)結果

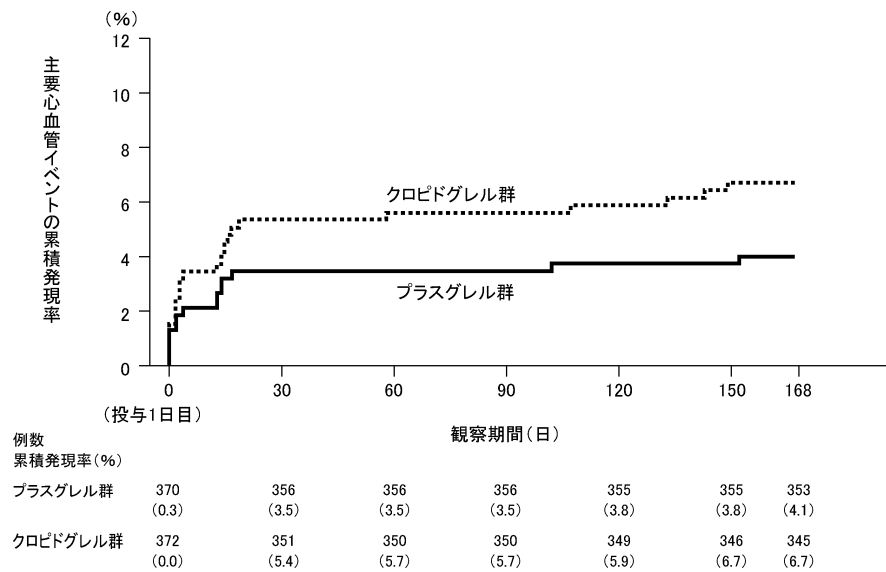
## 有効性

## ①主要心血管イベントの発現率

投与開始から投与 24 週後までに認められた主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント）の発現率は、プラスグレル群 4.1%（15/370 例）、クロピドグレル群\*6.7%（25/372 例）であった。

## 主要心血管イベントの累積発現率（投与 24 週後）

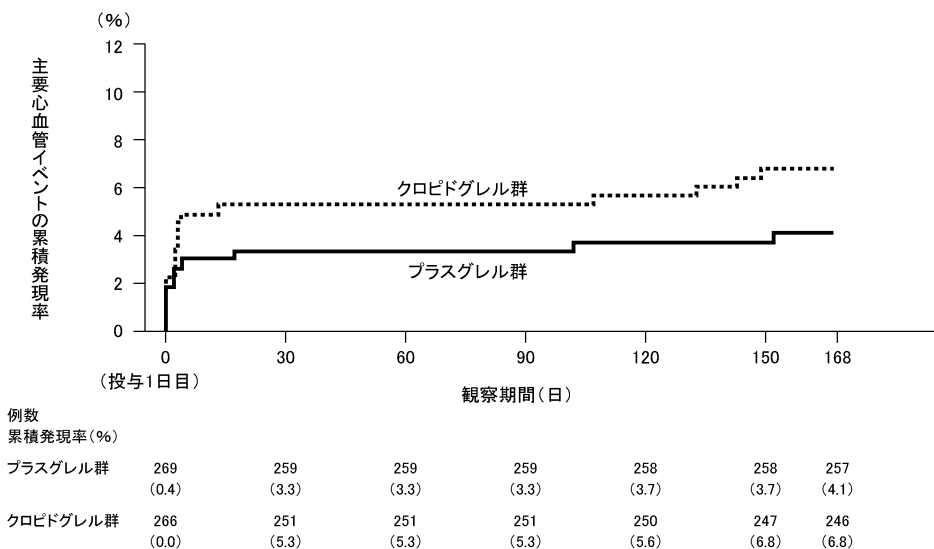
## 投与開始～24 週後（Kaplan-Meier Plot）



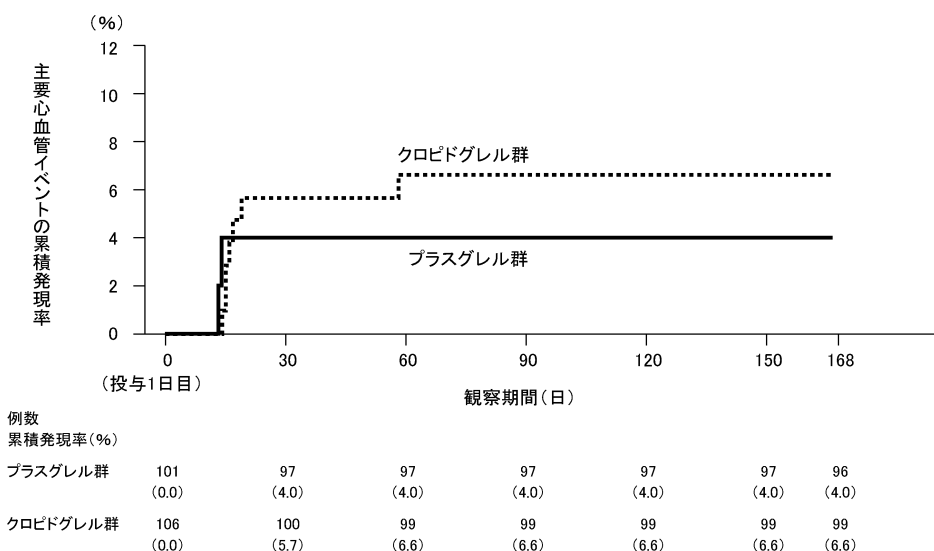
②LD 投与有無別の主要心血管イベントの発現率

初回負荷用量 (LD : Loading Dose) を投与した患者における、投与開始から投与開始 24 週後までに認められた主要心血管イベント (心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント) の発現率は、プラスグレル群 4.1% (11/269 例)、クロピドグレル群\*6.8% (18/266 例)、LD を投与しなかった患者では、プラスグレル群 4.0% (4/101 例)、クロピドグレル群 6.6% (7/106 例) であった。

LD を投与した患者における主要心血管イベントの累積発現率 (投与 24 週後)  
(Kaplan-Meier Plot)



LD を投与しなかった患者における主要心血管イベントの累積発現率 (投与 24 週後)  
(Kaplan-Meier Plot)



\*参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

## 安全性

## ① 出血性イベントの発現率

CABG に関連しない大出血の発現率は、プラスグレル群で発現なし、クロピドグレル群で 2.2%であった。大出血及び小出血の複合イベントの発現率は、プラスグレル群で 1.6%、クロピドグレル群で 3.0%であった。大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の複合イベントの発現率は、プラスグレル群で 5.4%、クロピドグレル群で 6.2%であった。また、投与中止に至る出血の発現率は、両群とも 2.4%であった。すべての出血性イベントはプラスグレル群で 38.1%、クロピドグレル群で 34.4%であった。

## 冠動脈バイパス術（CABG）に関連しない出血性イベント発現率

	プラスグレル群 (n=370)	クロピドグレル群 (n=372)
大出血	0	8 (2.2)
小出血	6 (1.6)	3 (0.8)
臨床的に重要な出血	14 (3.8)	12 (3.2)
その他の出血	130 (35.1)	118 (31.7)
大出血+小出血	6 (1.6)	11 (3.0)
大出血+小出血+臨床的に重要な出血	20 (5.4)	23 (6.2)
投与中止に至る出血	9 (2.4)	9 (2.4)
すべての出血性イベント (大出血+小出血+臨床的に重要な出血+ その他の出血)	141 (38.1)	128 (34.4)

対象期間：投与開始から投与終了・中止後 14 日目

発現例数 (%)

	n	大出血	大出血+ 小出血	大出血+小出血			大出血+小出血 +臨床的に 重要な出血
				自然発症性の 出血	外的要因あり		
					PCI の合併症	その他の外傷 による出血	
プラスグレル群	370	0 (0.0)	6 (1.6)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	20 (5.4)
クロピドグレル群	372	8 (2.2)	11 (3.0)	7 (1.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	23 (6.2)

発現例数 (%)

投与終了後 14 日以内に CABG が施行された患者での、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血は、プラスグレル群で 3 例中 3 例に、クロピドグレル群で 1 例中 1 例に発現した。

②副作用発現状況

副作用の発現率はプラスゲレル群 43.2% (160/370 例)、クロピドゲレル群 39.8% (148/372 例) であった。主な副作用 (2%以上) は、皮下出血 (プラスゲレル群 12.7%、クロピドゲレル群 9.1%)、鼻出血 (5.7%、5.9%)、皮下血腫 (4.6%、3.2%)、血管穿刺部位血腫 (3.8%、4.3%) であった。重篤な副作用は、プラスゲレル群 3.8% (14/370 例)、クロピドゲレル群 4.3% (16/372 例) に認められ、プラスゲレル群で皮下血腫 3 例、胃腸出血、血管偽動脈瘤が各 2 例等、クロピドゲレル群で狭心症 2 例等であった。試験薬剤と因果関係が関連ありの死亡は、プラスゲレル群で 0% (0/370 例)、クロピドゲレル群で 0.3% (1/372 例) (急性膵炎) であった。

副作用発現状況 (いずれかの群で 2%以上)

	プラスゲレル群 (n=370)	クロピドゲレル群 (n=372)
総発現例数 (%)	160 (43.2)	148 (39.8)
副作用の種類	発現例数 (%)	
皮下出血	47 (12.7)	34 (9.1)
鼻出血	21 (5.7)	22 (5.9)
皮下血腫	17 (4.6)	12 (3.2)
血管穿刺部位血腫	14 (3.8)	16 (4.3)

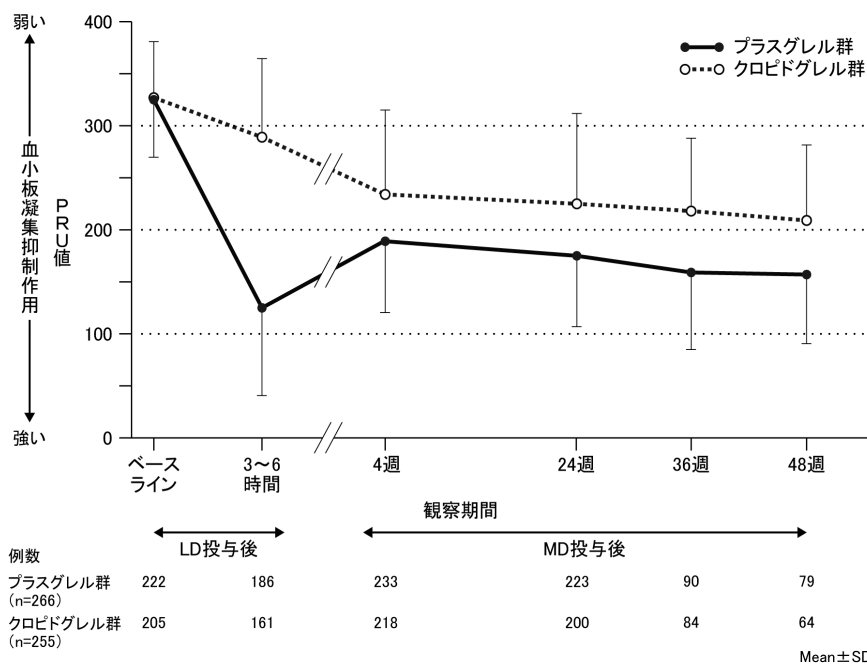
MedDRA/J Ver. 15.1

薬力学

①LD 投与有無別の血小板凝集能の推移 (PRU 値)

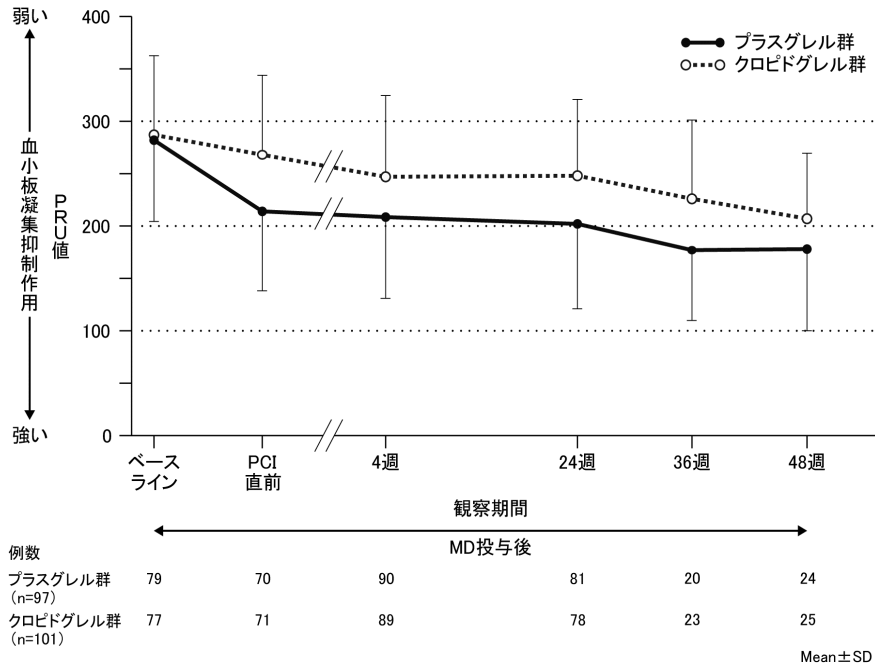
プラスゲレル群の初回負荷用量 (LD : Loading Dose) を投与した患者では、PRU 値は投与開始前 324.7 ± 54.83、LD 投与 3~6 時間後には 135.8 ± 94.49 を示し、投与 4 週後以降は 48 週後まで 200 未満で推移した。LD を投与しなかった患者も、投与開始前 283.4 ± 79.44、PCI 直前には 214.4 ± 76.29 を示した。

LD を投与した患者における PRU 値 (投与 48 週後)





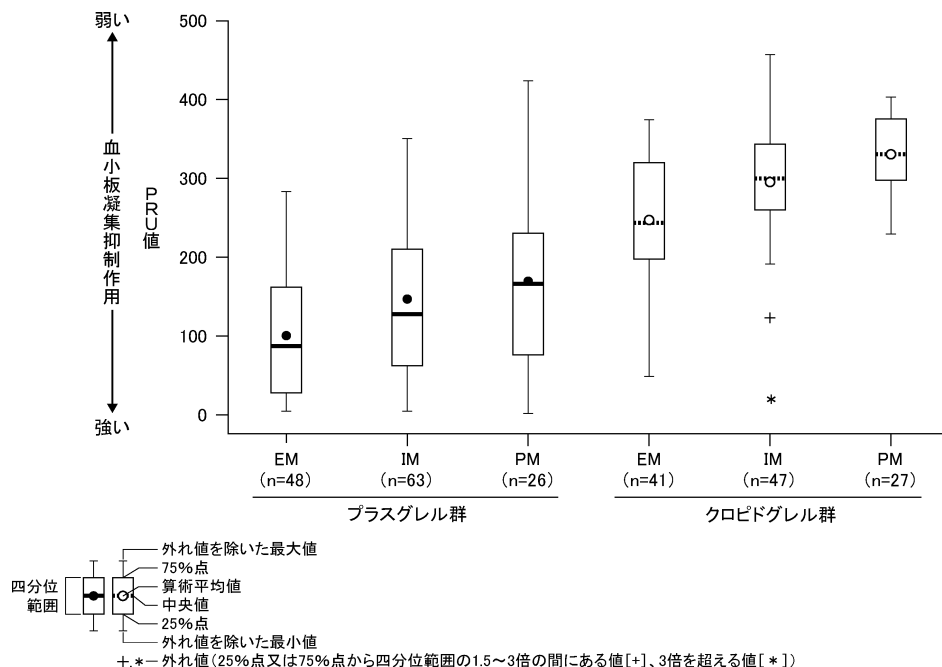
LD を投与しなかった患者における PRU 値（投与 48 週後）



②CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の血小板凝集能 (PRU 値) への影響

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の LD 投与 3~6 時間における PRU 値は、以下の通りであった。

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値 (LD 投与 3~6 時間後)



投与群		プラスゲレル群			クロピドゲレル群			
遺伝子多型の表現型		EM	IM	PM	EM	IM	PM	
PRU 値	投与開始前	n	68	104	46	67	95	38
		平均値±SD	296.1±77.07	315.9±65.19	327.1±51.78	308.8±79.02	316.1±64.24	325.1±53.45
	LD 投与 3~6 時間後	n	48	63	26	41	47	27
		平均値±SD	100.4±83.79	145.9±94.87	168.0±103.11	244.7±87.92	295.4±75.82	330.7±47.25
		中央値	87.0	128.0	166.5	243.0	300.0	331.0
		最小値	4	5	3	50	6	230
最大値	284	350	425	374	458	403		

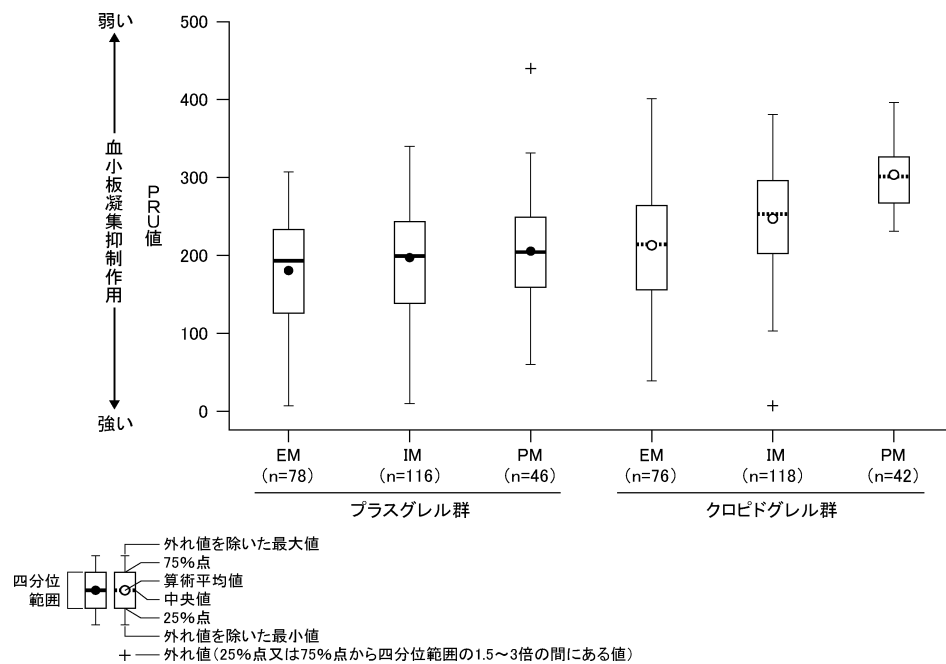
EM : extensive metabolizer 代謝正常型

IM : intermediate metabolizer 代謝中間型

PM : poor metabolizer 代謝不全型

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の投与 4 週後における PRU 値は、以下の通りであった。

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値 (投与 4 週後)



投与群		プラスゲレル群			クロビドゲレル群			
遺伝子多型の表現型		EM	IM	PM	EM	IM	PM	
PRU 値	投与開始前	n	68	104	46	67	95	38
		平均値±SD	296.1±77.07	315.9±65.19	327.1±51.78	308.8±79.02	316.1±64.24	325.1±53.45
	投与 4 週	n	78	116	46	76	118	42
		平均値±SD	181.2±68.63	195.0±69.98	205.2±74.95	212.7±79.41	247.5±65.13	303.9±41.43
		中央値	192.5	199.5	203.5	213.5	253.0	301.5
		最小値	8	10	60	40	8	231
	最大値	307	340	440	401	381	397	

EM : extensive metabolizer 代謝正常型  
 IM : intermediate metabolizer 代謝中間型  
 PM : poor metabolizer 代謝不全型

d) 虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相非劣性検証試験（J303 試験）<sup>10)</sup>

i) 方法

目的	虚血性脳血管障害患者を対象に、プラスグレルの脳心血管系イベント抑制効果について、クロピドグレルとの非劣性を検証する。また、長期投与時の安全性を検討する。副次的に、イベント抑制効果又は安全性に影響を及ぼす背景因子を検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	<p>20 歳以上 75 歳未満の虚血性脳血管障害患者*3,747 例                  有効性解析対象：3,747 例（プラスグレル群 1,885 例、クロピドグレル群 1,862 例）                  安全性解析対象：3,747 例（プラスグレル群 1,885 例、クロピドグレル群 1,862 例）                  薬力学解析対象：3,696 例（プラスグレル群 1,866 例、クロピドグレル群 1,830 例）                  遺伝子解析対象：3,461 例（プラスグレル群 1,742 例、クロピドグレル群 1,719 例）                  ※ 心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く</p> <p>&lt;選択基準&gt;                  ・頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣の存在が確認された患者                  ・脳梗塞の最終発作からの経過期間が 1～26 週間の患者                  ・体重 50kg 超</p>
投与方法	<p>前観察期 2 週間（少なくとも 3 日間）後、プラスグレル 3.75mg 又はクロピドグレル 75mg を 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した。観察期間は 96～104 週間とした。</p> <p>※ 心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く</p>
主な除外基準	<p>mRS が Grade 5 以上の患者                  頭部 MRI の撮像が不可能な患者                  心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、又は無症候性脳梗塞の患者                  心房細動又は心原性脳塞栓症の原因となるその他の心血管系疾患（人工弁、左室内血栓、拡張型心筋症などの TOAST 分類での塞栓源となる高リスクの心疾患）を有する患者                  急性冠症候群（不安定狭心症、心筋梗塞症）に対する冠動脈内ステント治療歴などを有し、アスピリンと ADP 受容体拮抗薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能）                  脳梗塞症又は TIA に対する治療として、脳血行再建術（CEA、CAS、バイパス術など）を施行し、複数の抗血小板薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能）                  脳内出血を認める又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は登録可能）                  くも膜下出血を認める又はくも膜下出血のリスクが高い患者（5mm 以上の未処置の未破裂脳動脈瘤を有する患者など）                  出血している又は出血リスクが高い患者（出血性梗塞、硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血、先天性・後天性出血疾患、血液凝固障害、血小板異常など）</p>

評価項目	<有効性主要評価項目>
	・投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率
	<有効性副次評価項目>
	・投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、虚血性脳血管イベント（脳梗塞、TIA）、全虚血性イベント（脳心血管系イベント、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症）、脳卒中、脳心血管事故（脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞）の発現率
	<薬力学評価項目>
	・VerifyNow® P2Y <sub>12</sub> assay による PRU (P2Y <sub>12</sub> reaction unit) 値
<ファーマコゲノミクス評価項目>	
・CYP2C19 遺伝子上の遺伝子多型頻度	
・遺伝子多型ごとの PRU 値 (VerifyNow® System)	
<安全性評価項目>	
・投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、投与中止に至る出血性イベント、すべての出血性イベントの発現率	
・有害事象	

## ii) 患者背景

		プラスグレル群 (n=1,885)	クロピドグレル群 (n=1,862)
性別	男性	1,499 (79.5)	1,451 (77.9)
	女性	386 (20.5)	411 (22.1)
年齢 (歳)	Mean±SD	61.9±8.69	62.4±8.35
	65 歳未満	1,038 (55.1)	981 (52.7)
	65 歳以上	847 (44.9)	881 (47.3)
体重 (kg)	Mean±SD	65.80±10.521	65.38±9.669
	60kg 以下	631 (33.5)	603 (32.4)
	60kg 超	1,254 (66.5)	1,259 (67.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	24.52±3.239	24.43±3.019
喫煙習慣	なし	495 (26.3)	518 (27.8)
	過去にあり	1,005 (53.3)	955 (51.3)
	あり	385 (20.4)	389 (20.9)
mRS (modified Rankin Scale)	Grade 0	444 (23.6)	450 (24.2)
	Grade 1	1,026 (54.4)	1,028 (55.2)
	Grade 2	291 (15.4)	273 (14.7)
	Grade 3	88 (4.7)	75 (4.0)
	Grade 4	36 (1.9)	36 (1.9)
脳梗塞の最終発作に 対する血行再建術	なし	1,749 (92.8)	1,743 (93.6)
	あり	136 (7.2)	119 (6.4)
	頸動脈ステント留置術	12 (0.6)	10 (0.5)
	頸動脈内膜剥離術	23 (1.2)	20 (1.1)
	バイパス	30 (1.6)	25 (1.3)
	血栓溶解療法	76 (4.0)	63 (3.4)
脳梗塞の最終発作から 治療期開始日までの 日数	4 週未満	316 (16.8)	322 (17.3)
	4 週以上 12 週未満	1,038 (55.1)	1,032 (55.4)
	12 週以上	531 (28.2)	508 (27.3)
脳梗塞の最終発作の 病型	大血管のアテローム硬化	553 (29.3)	546 (29.3)
	小血管の閉塞	583 (30.9)	593 (31.8)
	他の病因によるもの	35 (1.9)	49 (2.6)
	病因が明らかでないもの	714 (37.9)	674 (36.2)

		プラスグレル群 (n=1,885)	クロピドグレル群 (n=1,862)
動脈硬化性疾患の 既往歴	なし	1,554 (82.4)	1,540 (82.7)
	あり	331 (17.6)	322 (17.3)
	脳梗塞の既往	218 (11.6)	211 (11.3)
	TIA の既往	99 (5.3)	93 (5.0)
	急性心筋梗塞の既往	13 (0.7)	15 (0.8)
	不安定狭心症の既往	10 (0.5)	12 (0.6)
	慢性閉塞性動脈硬化症の既往	16 (0.8)	19 (1.0)
投与前クレアチニン クリアランス (mL/min)	n	1,882	1,855
	正常：80 超	1,144 (60.8)	1,121 (60.4)
	軽度：50 超 80 以下	690 (36.7)	691 (37.3)
	中等度：30 以上 50 以下	47 (2.5)	41 (2.2)
	重度：30 未満	1 (0.1)	2 (0.1)
投与開始時併用薬	プロトンポンプ阻害薬	619 (32.8)	574 (30.8)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	865 (45.9)	893 (48.0)
	Ca 拮抗薬	850 (45.1)	805 (43.2)
	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	907 (48.1)	904 (48.5)
	インスリン	60 (3.2)	56 (3.0)
CYP2C19 遺伝子多型の表現型	n	1,742	1,719
	EM (extensive metabolizer)	581 (33.4)	582 (33.9)
	IM (intermediate metabolizer)	861 (49.4)	834 (48.7)
	PM (poor metabolizer)	300 (17.2)	300 (17.5)
	IM+PM	1,161 (66.6)	1,137 (66.1)
合併症	なし	25 (1.3)	10 (0.5)
	あり	1,860 (98.7)	1,852 (99.5)
	高血圧症	1,505 (79.8)	1,510 (81.1)
	脂質異常症	1,296 (68.8)	1,305 (70.1)
	慢性腎臓病	74 (3.9)	80 (4.3)
	糖尿病	611 (32.4)	636 (34.2)
特定集団解析対象集団		1,083	1,101

例数 (%)

## iii) 結果

## 有効性

## ① 投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率

投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率は、プラスグレル群 3.9%（73/1,885 例）、クロピドグレル群 3.7%（69/1,862 例）であった（リスク比 1.045、95%信頼区間 0.757~1.443）。クロピドグレル群に対するリスク比の 95%信頼区間上限は 1.443 と非劣性限界 1.35 を上回り、クロピドグレル群に対するプラスグレル群の非劣性は検証されなかった。

## 脳心血管系イベントの発現率

	プラスグレル群	クロピドグレル群 <sup>a)</sup>	リスク比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]
脳心血管系イベント発現率 (例数)	3.9% (73/1,885)	3.7% (69/1,862)	1.045 [0.757~1.443]

a) 69 例のうち 1 例で脳梗塞と心筋梗塞の両方が発現

b) プラスグレル群/クロピドグレル群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

## ② 投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、虚血性脳血管イベント、全虚血性イベント、脳卒中、脳心血管事故の発現率

投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントの発現率は、以下の通りであった。

## 有効性イベントの発現率

	プラスグレル群 (n=1,885)		クロピドグレル群 (n=1,862)		ハザード比 <sup>d)</sup> [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	[95%信頼区間]	発現例数 (%)	[95%信頼区間]	
脳梗塞	69 (3.7)	2.9~4.6	64 (3.4)	2.7~4.4	1.058 [0.753~1.486]
心筋梗塞	4 (0.2)	0.1~0.5	6 (0.3)	0.1~0.7	0.654 [0.184~2.316]
その他の血管死	0 (0.0)	0.0~0.2	0 (0.0)	0.0~0.2	— [ — ]
虚血性脳血管イベント <sup>a)</sup>	82 (4.4)	3.5~5.4	74 (4.0)	3.1~5.0	1.087 [0.794~1.489]
全虚血性イベント <sup>b)</sup>	88 (4.7)	3.8~5.7	80 (4.3)	3.4~5.3	1.079 [0.797~1.461]
脳卒中	73 (3.9)	3.0~4.8	73 (3.9)	3.1~4.9	0.980 [0.709~1.356]
脳心血管事故 <sup>c)</sup>	80 (4.2)	3.4~5.3	80 (4.3)	3.4~5.3	0.980 [0.719~1.337]

a) 脳梗塞、TIA

b) 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症

c) 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

d) プラスグレル群/クロピドグレル群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

## ③ 投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた病型別の脳心血管系イベントの発現率

投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた病型別の脳心血管系イベントの発現率は、以下の通りであった。

## 病型別の脳心血管系イベントの発現率

	プラスグレル群 発現率 (例数)	クロピドグレル群 発現率 (例数)	リスク比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
大血管アテローム硬化	3.8% (21/553)	4.8% (26/546)	0.797 [0.454~1.400]
小血管の閉塞	3.3% (19/583)	3.9% (23/593)	0.840 [0.463~1.526]
その他の原因によるもの	0.0% (0/35)	0.0% (0/49)	— [ — ]
原因不明	4.6% (33/714)	3.0% (20/674)	1.558 [0.903~2.687]

a) プラスグレル群/クロピドグレル群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

## 安全性

## ① 出血性イベントの発現率

投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血の発現率は、プラスグレル群 1.0%、クロピドグレル群 1.2%、生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群 6.1%、クロピドグレル群 5.9%であった。また、投与中止に至る出血性イベントの発現率は、プラスグレル群 1.6%、クロピドグレル群 1.8%、すべての出血性イベントの発現率は、プラスグレル群 32.4%、クロピドグレル群 29.5%であった。

## 出血性イベントの発現率

	プラスグレル群 (n=1,885)	クロピドグレル群 (n=1,862)
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	115 (6.1)	110 (5.9)
生命を脅かす出血及び大出血	20 (1.1)	27 (1.5)
生命を脅かす出血	18 (1.0)	23 (1.2)
大出血	2 (0.1)	4 (0.2)
臨床的に重要な出血	98 (5.2)	83 (4.5)
その他の出血	533 (28.3)	476 (25.6)
投与中止に至る出血性イベント	30 (1.6)	33 (1.8)
すべての出血性イベント <sup>a)</sup>	610 (32.4)	549 (29.5)

出血部位 <sup>b)</sup>	プラスグレル群 (n=1,885)	クロピドグレル群 (n=1,862)
脳出血	8 (0.4)	10 (0.5)
頭蓋内出血 (脳出血を除く)	6 (0.3)	6 (0.3)
消化管	34 (1.8)	40 (2.1)
泌尿器関連	19 (1.0)	15 (0.8)
鼻	13 (0.7)	9 (0.5)
眼	14 (0.7)	13 (0.7)
その他	22 (1.2)	19 (1.0)

a) 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血 発現例数 (%)

b) 同一患者で、同じ出血部位の有害事象が存在した場合、重症度が重い方を集計対象とした。

対象期間：投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで

## ② 副作用

副作用は、プラスグレル群で 32.7% (617/1,885 例)、クロピドグレル群で 31.4% (584/1,862 例) に認められた。主な副作用 (いずれかの群で 1%以上) は、皮下出血 (プラスグレル群 140 例 7.4%、クロピドグレル群 68 例 3.7%)、鼻出血 (89 例 4.7%、59 例 3.2%)、創傷出血 (66 例 3.5%、49 例 2.6%)、結膜出血 (32 例 1.7%、31 例 1.7%)、歯肉出血 (23 例 1.2%、22 例 1.2%)、皮下血腫 (19 例 1.0%、12 例 0.6%)、肝機能異常 (13 例 0.7%、22 例 1.2%)、尿中血陽性 (14 例 0.7%、22 例 1.2%)、網膜出血 (13 例 0.7%、20 例 1.1%)、及び血尿 (13 例 0.7%、20 例 1.1%) であった。

重篤な副作用 (死亡を含む) は、プラスグレル群で 2.4% (45/1,885 例)、クロピドグレル群で 3.3% (62/1,862 例) に認められた。主な重篤な副作用 (いずれかの群で 3 例以上) は、出血性十二指腸潰瘍 (プラスグレル群 3 例 0.2%、クロピドグレル群 3 例 0.2%)、出血性胃潰瘍 (3 例 0.2%、3 例 0.2%)、脳梗塞 (2 例 0.1%、4 例 0.2%)、下部消化管出血 (1 例 0.1%、3 例 0.2%) であった。

試験薬剤との関連のある死亡は、プラスグレル群では心タンポナーデ、肺炎、脳出血が各 1 例、クロピドグレル群ではリンパ腫が 1 例 2 件、血胸、肺の悪性新生物、肝癌、肺腺癌、外傷性頭蓋内出血、脳幹出血、心室細動、死亡 (症例報告書の記載名：死亡 [原因不明])、肝内胆管癌が各 1 例 (リンパ腫 2 件及び肺腺癌は同一患者) であった。



投与中止に至った副作用は、プラスゲレル群で 3.3% (62/1,885 例)、クロピドゲレル群で 4.8% (89/1,862 例) に認められた。主な投与中止に至った副作用 (いずれかの群で 3 例以上) は、肝機能異常 (プラスゲレル群 5 例 0.3%、クロピドゲレル群 5 例 0.3%)、心房細動 (1 例 0.1%、5 例 0.3%)、出血性胃潰瘍 (2 例 0.1%、4 例 0.2%)、脳梗塞 (2 例 0.1%、4 例 0.2%)、胃腸出血 (1 例 0.1%、3 例 0.2%)、肝機能検査異常 (0 例 0.0%、3 例 0.2%) であった。

### 副作用発現状況

	プラスゲレル群 (n=1,885)	クロピドゲレル群 (n=1,862)
総発現例数 (%)	617 (32.7)	584 (31.4)
主な副作用の種類(いずれかの群で 1%以上)	発現例数 (%)	
皮下出血	140 (7.4)	68 (3.7)
鼻出血	89 (4.7)	59 (3.2)
創傷出血	66 (3.5)	49 (2.6)
結膜出血	32 (1.7)	31 (1.7)
歯肉出血	23 (1.2)	22 (1.2)
皮下血腫	19 (1.0)	12 (0.6)
肝機能異常	13 (0.7)	22 (1.2)
尿中血陽性	14 (0.7)	22 (1.2)
網膜出血	13 (0.7)	20 (1.1)
血尿	13 (0.7)	20 (1.1)

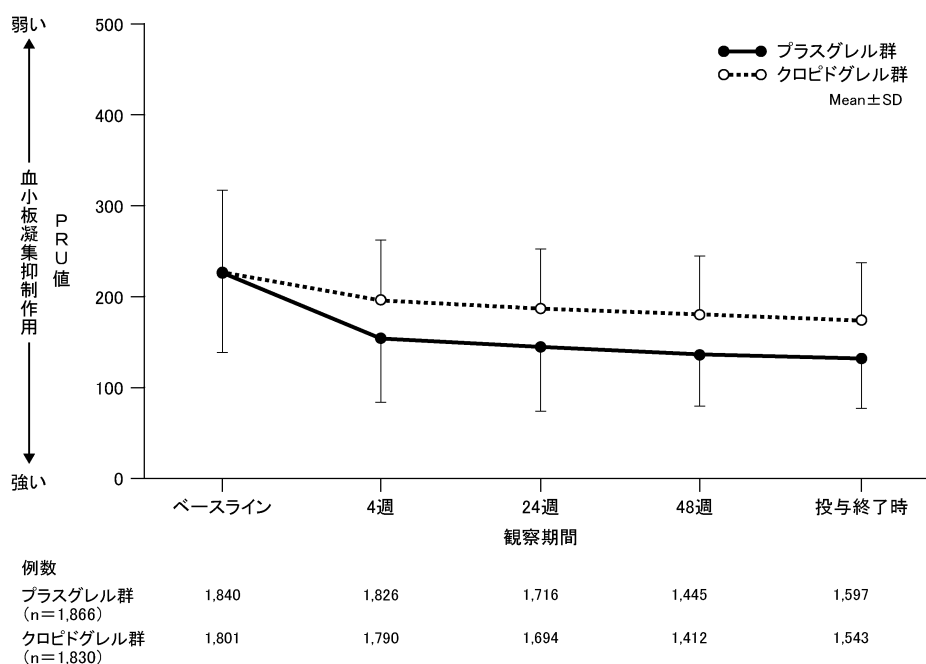
MedDRA/J version 19.0

### 薬力学

#### ① 血小板凝集能の推移 (PRU 値)

プラスゲレル群の PRU 値は、投与開始前  $226.4 \pm 82.53$  から投与 4 週後には  $153.6 \pm 63.80$  を示し、24 週後では  $144.4 \pm 63.56$ 、48 週後では  $135.9 \pm 60.72$ 、投与終了時では  $131.7 \pm 59.70$  であった。クロピドゲレル群の PRU 値は、投与開始前  $225.3 \pm 84.34$  から投与 4 週後には  $196.2 \pm 74.00$  を示し、24 週後では  $186.5 \pm 74.00$ 、48 週後では  $181.8 \pm 71.24$ 、投与終了時では  $173.6 \pm 69.68$  であった。

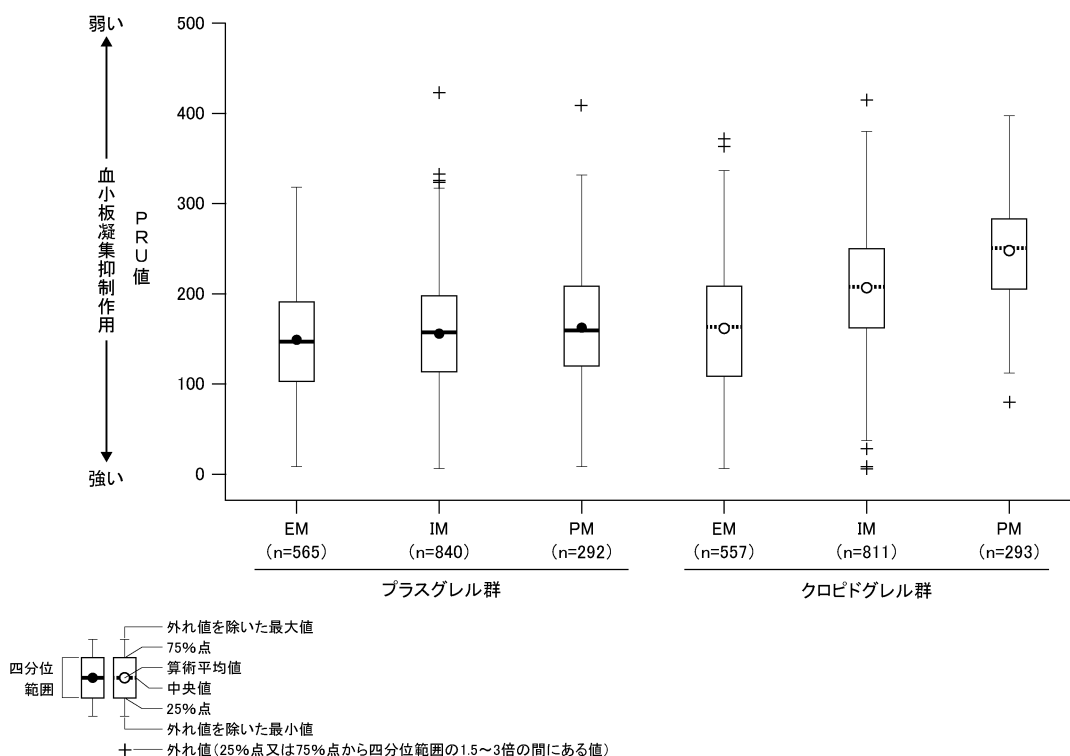
PRU 値の推移



②CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の血小板凝集能 (PRU 値) への影響

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の投与 4 週後における PRU 値は、以下の通りであった。

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値 (投与 4 週後)



投与群		プラスグレル群			クロピドグレル群				
遺伝子多型の表現型		EM	IM	PM	EM	IM	PM		
PRU 値	投与開始前	n	570	843	295	567	813	292	
		平均値±SD	202.7±93.72	233.4±75.20	256.0±63.47	209.3±95.93	226.1±78.80	254.0±66.27	
	投与4週後	n	565	840	292	557	811	293	
			平均値±SD	146.7±62.38	154.5±64.00	164.2±64.92	158.9±73.09	204.0±66.87	246.7±58.20
			中央値	146.0	157.0	159.0	162.0	207.0	249.0
		最小値	3	0	7	3	4	80	
	最大値	322	424	408	372	417	396		

EM (extensive metabolizer) : CYP2C19代謝正常型  
 IM (intermediate metabolizer) : CYP2C19代謝中間型  
 PM (poor metabolizer) : CYP2C19代謝不全型

特定集団解析

①アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子<sup>注)</sup>を有する患者での有効性イベントの発現率抽出条件に該当した患者での投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント(脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死)の発現率は、プラスグレル群 3.4% (37/1,083 例)、クロピドグレル群 4.2% (46/1,101 例)であった。クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比(95%信頼区間)は 0.818 (0.535~1.250)であった。

注) 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往

アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での  
有効性イベントの発現率：特定集団解析

	プラスゲレル群 (n=1,083)		クロピドゲレル群 (n=1,101)		リスク比 <sup>e)</sup> [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	[95%信頼区間]	発現例数 (%)	[95%信頼区間]	
脳心血管系イベント <sup>a)</sup>	37 (3.4)	2.4~4.7	46 (4.2)	3.1~5.5	0.818 [0.535~1.250]
脳梗塞	34 (3.1)	2.2~4.4	44 (4.0)	2.9~5.3	0.786 [0.506~1.219]
心筋梗塞	3 (0.3)	0.1~0.8	2 (0.2)	0.0~0.7	1.525 [0.255~9.108]
その他の血管死	0 (0.0)	0.0~0.3	0 (0.0)	0.0~0.3	— [ — ]
虚血性脳血管イベント <sup>b)</sup>	44 (4.1)	3.0~5.4	53 (4.8)	3.6~6.2	0.844 [0.571~1.248]
全虚血性イベント <sup>c)</sup>	47 (4.3)	3.2~5.7	56 (5.1)	3.9~6.6	0.853 [0.584~1.246]
脳卒中	38 (3.5)	2.5~4.8	48 (4.4)	3.2~5.7	0.805 [0.530~1.222]
脳心血管事故 <sup>d)</sup>	41 (3.8)	2.7~5.1	51 (4.6)	3.5~6.0	0.817 [0.546~1.222]

a) 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死

b) 脳梗塞、TIA

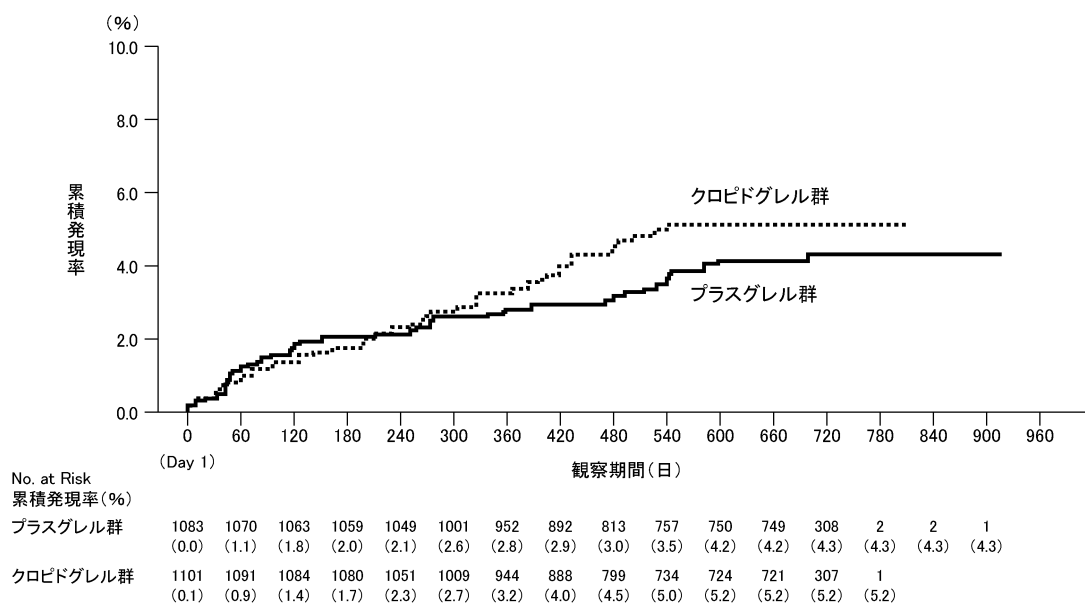
c) 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症

d) 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

e) プラスゲレル群/クロピドゲレル群

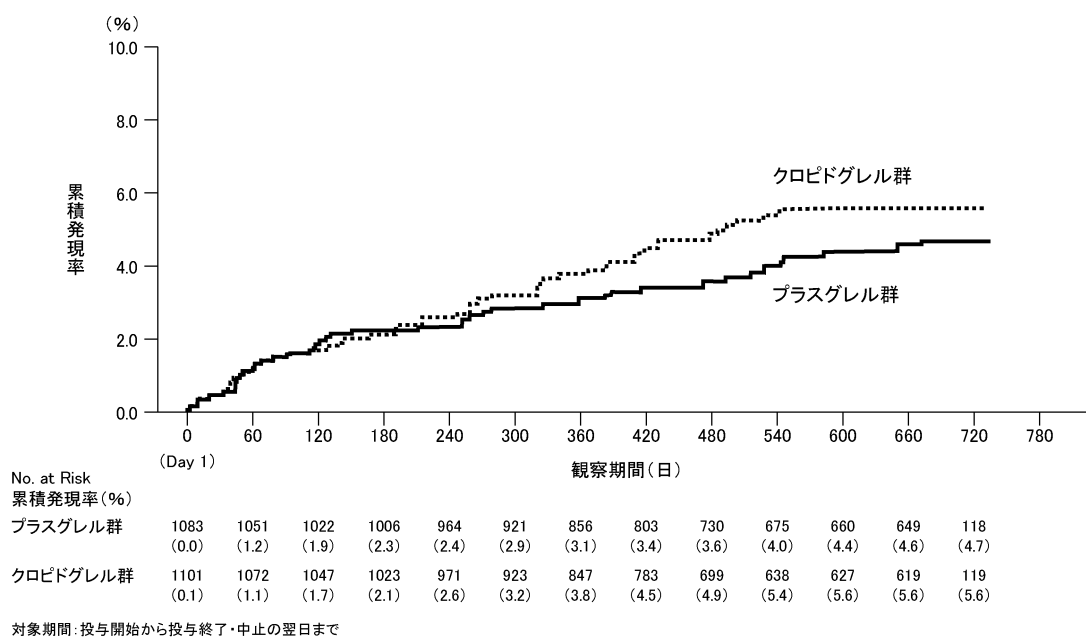
対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での  
脳心血管系イベントの累積発現率：特定集団解析（Kaplan-Meier Plot）



対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での  
虚血性脳血管イベント（脳梗塞、TIA）の累積発現率：特定集団解析（Kaplan-Meier Plot）



②アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での出血性イベントの発現率  
抽出条件に該当した患者での投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベント  
の発現率は、以下の通りであった。

アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での  
出血性イベントの発現率：特定集団解析

	プラスグレル群 (n=1,083)	クロピドグレル群 (n=1,101)
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	68 (6.3)	64 (5.8)
生命を脅かす出血及び大出血	15 (1.4)	16 (1.5)
生命を脅かす出血	14 (1.3)	15 (1.4)
大出血	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床的に重要な出血	55 (5.1)	48 (4.4)
その他の出血	339 (31.3)	289 (26.2)
投与中止に至る出血性イベント	17 (1.6)	20 (1.8)
すべての出血性イベント <sup>a)</sup>	383 (35.4)	336 (30.5)

a) 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血 発現例数 (%)  
対象期間：投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで

e) 脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験 (J305 試験)<sup>11)</sup>

## i) 方法

目的	脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象に、虚血性脳心血管系イベントを指標として、プラスグレルを24～48週間投与したときの有効性についてクロピドグレルを対照薬として検討する。副次的に、出血性イベントを指標として、プラスグレルを24～48週間投与したときの安全性についてクロピドグレルを対照薬として検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	<p>脳梗塞再発のリスク因子を有する 50 歳以上の血栓性脳梗塞患者 234 例（無作為化症例数：235 例）  有効性解析対象：230 例（プラスグレル群 118 例、クロピドグレル群 112 例）  安全性解析対象：234 例（プラスグレル群 120 例、クロピドグレル群 114 例）  薬力学解析対象：222 例（プラスグレル群 113 例、クロピドグレル群 109 例）  遺伝子解析対象：198 例（プラスグレル群 100 例、クロピドグレル群 98 例）</p> <p>&lt;選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣が確認された患者</li> <li>・脳梗塞の病型が TOAST 分類で大血管アテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）のいずれかに該当する患者</li> <li>・以下 i) ～vi) のいずれか 1 つ以上のリスク因子を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 高血圧：収縮期血圧 140mmHg 以上かつ拡張期血圧 90mmHg 以上</li> <li>ii) 糖尿病：HbA1c 6.5%以上</li> <li>iii) 慢性腎臓病：eGFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満又は尿蛋白 1+以上  <math>eGFR (mL/分/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times 年齢^{-0.287}</math>（女性は <math>\times 0.739</math>）</li> <li>iv) 脂質異常症：LDL コレステロール 120mg/dL 以上、かつ HDL コレステロール 40mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150mg/dL 以上</li> <li>v) 薬物治療等により上記 i) ～iv) の数値基準をいずれも満たさない場合、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち 2 つ以上のリスク因子を有する</li> <li>vi) 最終発作発現より前の脳梗塞の既往</li> </ul> </li> <li>・脳梗塞の最終発作から 7 日以上 26 週間以内に投与開始が可能な患者</li> </ul>
投与方法	<p>プラスグレル 3.75mg 又は、クロピドグレル 75mg 又は 50mg を 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した。観察期間は 48 週間と設定し、最短の観察期間は 24 週間とした。</p>  <p>脳梗塞再発のリスク因子<sup>a)</sup>を有する血栓性脳梗塞患者<sup>b)</sup> n=234</p> <p>無作為化</p> <p>プラスグレル群：3.75mg/日 n=120</p> <p>クロピドグレル群：75mg/日又は50mg/日 n=114</p> <p>観察期間 24～48週間</p> <p>後観察期 2週間</p> <p>a) 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往  b) TOAST 分類における大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当</p>
主な除外基準	<p>mRS が Grade 5 以上の患者  頭部 MRI の撮像が不可能な患者  心原性脳塞栓、奇異性脳塞栓、又は無症候性脳梗塞の患者  心房細動又は心原性脳塞栓の原因となる他の心血管系疾患（人工弁、左室内血栓、拡張型心筋症などの TOAST 分類における塞栓源となる高リスクの心疾患）を有する患者  もやもや病、抗リン脂質抗体症候群の患者  症候性非外傷性脳内出血を認める、又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は除く）  くも膜下出血を認める、又はくも膜下出血のリスクが高い患者（5mm 以上の未処置の未破裂脳動脈瘤を有する患者など）  出血している（出血性梗塞、硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血など）又は出血リスクが高い患者（先天性・後天性出血疾患、血液凝固障害、血小板異常、消化性潰瘍など）  直近の脳虚血発作（脳梗塞、TIA）に対し、脳血行再建（CEA、CAS、バイパス術など）の施行を予定している患者</p>

評価項目	<有効性主要評価項目>
	・投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率
	<有効性副次評価項目>
	・投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、虚血性脳血管イベント（脳梗塞、TIA）、全虚血性イベント（脳心血管系イベント、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症）、脳卒中、脳心血管死、全死亡、脳心血管事故（脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞）の発現率
	<安全性評価項目>
・投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、その他の出血、投与中止に至る出血性イベント、すべての出血性イベントの発現率	
・有害事象	
<薬力学評価項目>	
・VerifyNow® P2Y <sub>12</sub> assay による PRU (P2Y <sub>12</sub> reaction unit) 値	
<ファーマコゲノミクス評価項目>	
・CYP2C19 遺伝子上の遺伝子多型頻度	
・遺伝子多型ごとの PRU 値 (VerifyNow® System)	

注) 目標症例数は、クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比の点推定値 1 を下回ることを確認する目的で、虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (J303 試験及び J304 試験) の結果等から投与開始後 48 週間以内のクロピドグレル群での脳心血管系イベント発現率を 4% と見積もり、クロピドグレル群に対するプラスグレル群の真のリスク比を 0.4~0.8 と想定したとき、110 例/群での当該リスク比の点推定値が 1 未満となる確率は 81.2~55.9% となることから、選択基準違反等による FAS 除外の可能性等を考慮して、250 例 (125 例/群) と設定した。

ii) 患者背景

		プラスグレル群 (n=118)	クロピドグレル群 (n=112)
性別	男性	84 (71.2)	79 (70.5)
	女性	34 (28.8)	33 (29.5)
年齢 (歳)	Mean±SD	70.5±9.38	70.0±9.50
	75 歳未満	77 (65.3)	73 (65.2)
	75 歳以上	41 (34.7)	39 (34.8)
体重 (kg)	Mean±SD	62.81±10.957	64.35±11.360
	50kg 以下	16 (13.6)	11 (9.8)
	50kg 超	102 (86.4)	101 (90.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	24.03±3.092	24.46±3.434
喫煙習慣	なし	44 (37.3)	37 (33.0)
	過去にあり	48 (40.7)	52 (46.4)
	あり	26 (22.0)	23 (20.5)
mRS (modified Rankin Scale)	Grade 0	14 (11.9)	18 (16.1)
	Grade 1	27 (22.9)	36 (32.1)
	Grade 2	46 (39.0)	41 (36.6)
	Grade 3	24 (20.3)	6 (5.4)
	Grade 4	7 (5.9)	11 (9.8)
脳梗塞の最終発作に対する血行再建術	なし	109 (92.4)	106 (94.6)
	あり	9 (7.6)	6 (5.4)
	頸動脈ステント留置術	0 (0.0)	0 (0.0)
	頸動脈内膜剥離術	0 (0.0)	1 (0.9)
	バイパス	0 (0.0)	0 (0.0)
	血栓溶解療法	8 (6.8)	3 (2.7)

		プラスグレレル群 (n=118)	クロピドグレレル群 (n=112)
脳梗塞の最終発作から 治療期開始日までの 日数	n	117	112
	7日以上 4週未満	105 (89.7)	102 (91.1)
	4週以上 8週未満	12 (10.3)	10 (8.9)
	8週以上 12週未満	0 (0.0)	0 (0.0)
	12週以上	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞の最終発作の 病型	大血管のアテローム硬化	65 (55.1)	73 (65.2)
	小血管の閉塞	53 (44.9)	39 (34.8)
アテローム性 動脈硬化症の既往歴	なし	90 (76.3)	86 (76.8)
	あり	28 (23.7)	26 (23.2)
	脳梗塞の既往	21 (17.8)	19 (17.0)
	TIA の既往	4 (3.4)	5 (4.5)
	心筋梗塞の既往	5 (4.2)	2 (1.8)
	不安定狭心症の既往	1 (0.8)	1 (0.9)
	慢性閉塞性動脈硬化症の既往	2 (1.7)	1 (0.9)
投与前クレアチニン クリアランス (mL/min)	正常：80 超	37 (31.4)	40 (35.7)
	軽度：50 超 80 以下	65 (55.1)	48 (42.9)
	中等度：30 以上 50 以下	14 (11.9)	18 (16.1)
	重度：30 未満	2 (1.7)	6 (5.4)
投与開始時併用薬	プロトンポンプ阻害薬	72 (61.0)	82 (73.2)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	83 (70.3)	79 (70.5)
	Ca 拮抗薬	51 (43.2)	54 (48.2)
	アンジオテンシンII受容体拮抗薬	40 (33.9)	44 (39.3)
	インスリン	7 (5.9)	9 (8.0)
CYP2C19 遺伝子多型の表現型	n	98	98
	EM (extensive metabolizer)	37 (37.8)	34 (34.7)
	IM (intermediate metabolizer)	42 (42.9)	49 (50.0)
	PM (poor metabolizer)	19 (19.4)	15 (15.3)
	IM+PM	61 (62.2)	64 (65.3)
リスク因子	高血圧 <sup>a)</sup>	89 (75.4)	75 (67.0)
	糖尿病 <sup>b)</sup>	38 (32.2)	41 (36.6)
	慢性腎臓病 <sup>c)</sup>	7 (5.9)	11 (9.8)
	脂質異常症 <sup>d)</sup>	5 (4.2)	3 (2.7)
	2つ以上のリスク <sup>e)</sup>	7 (5.9)	13 (11.6)
	脳梗塞の既往 <sup>f)</sup>	21 (17.8)	19 (17.0)
リスク因子の数 〔上記の e) を除く〕	n	114	101
	1	78 (68.4)	61 (60.4)
	2	27 (23.7)	32 (31.7)
	3	8 (7.0)	8 (7.9)
	4	1 (0.9)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)

a) 収縮期血圧 140mmHg 以上かつ拡張期血圧 90mmHg 以上

例数 (%)

b) HbA1c 6.5%以上

c) eGFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満又は尿蛋白 1+以上

d) LDL コレステロール 120mg/dL 以上、かつ HDL コレステロール 40mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150mg/dL 以上

e) 薬物治療等により a)~d)の数値基準をいずれも満たさないが、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち2つ以上のリスク因子を有する

f) 最終発作発現より前の既往

iii)結果

有効性

① 投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率

投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率は、プラスゲレル群 6.8%（8/118 例）、クロピドゲレル群 7.1%（8/112 例）であった（リスク比 0.949、95%信頼区間 0.369～2.443）。

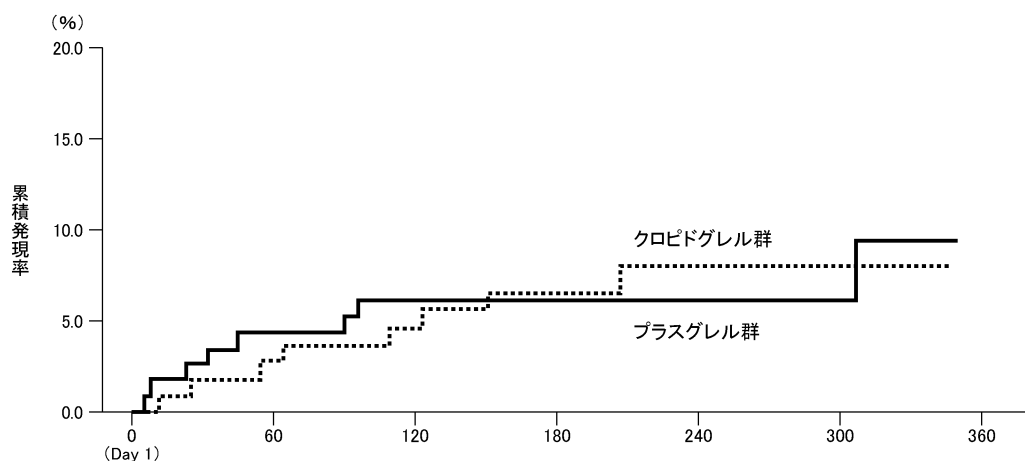
脳心血管系イベントの発現率

	プラスゲレル群	クロピドゲレル群	リスク比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
脳心血管系イベント発現率 (例数)	6.8% (8/118)	7.1% (8/112)	0.949 [0.369～2.443]

a) プラスゲレル群/クロピドゲレル群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

脳心血管系イベントの累積発現率（Kaplan-Meier Plot）



No. at Risk 累積発現率 (%)	観察期間 (日)					
	0	60	120	180	240	300
プラスゲレル群	118 (0.0)	107 (4.3)	102 (6.1)	74 (6.1)	47 (6.1)	29 (6.1)
クロピドゲレル群	112 (0.0)	105 (2.7)	98 (4.6)	73 (6.6)	44 (8.0)	28 (8.0)

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで



② 投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、虚血性脳血管イベント、全虚血性イベント、脳卒中、脳心血管死、全死亡、脳心血管事故の発現率

投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントの発現率は、以下の通りであった。

#### 有効性イベントの発現率

	プラスゲレル群 (n=118)		クロピドゲレル群 (n=112)		リスク比 <sup>d)</sup> [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	[95%信頼区間]	発現例数 (%)	[95%信頼区間]	
脳梗塞	7 (5.9)	2.4~11.8	8 (7.1)	3.1~13.6	0.831 [0.311~2.215]
心筋梗塞	1 (0.8)	0.0~4.6	0 (0.0)	0.0~3.2	— [ — ]
その他の血管死	0 (0.0)	0.0~3.1	0 (0.0)	0.0~3.2	— [ — ]
虚血性脳血管イベント <sup>a)</sup>	7 (5.9)	2.4~11.8	10 (8.9)	4.4~15.8	0.664 [0.262~1.685]
全虚血性イベント <sup>b)</sup>	9 (7.6)	3.5~14.0	10 (8.9)	4.4~15.8	0.854 [0.361~2.024]
脳卒中	7 (5.9)	2.4~11.8	8 (7.1)	3.1~13.6	0.831 [0.311~2.215]
脳心血管死	0 (0.0)	0.0~3.1	0 (0.0)	0.0~3.2	— [ — ]
全死亡	0 (0.0)	0.0~3.1	1 (0.9)	0.0~4.9	— [ — ]
脳心血管事故 <sup>c)</sup>	8 (6.8)	3.0~12.9	8 (7.1)	3.1~13.6	0.949 [0.369~2.443]

a) 脳梗塞、TIA

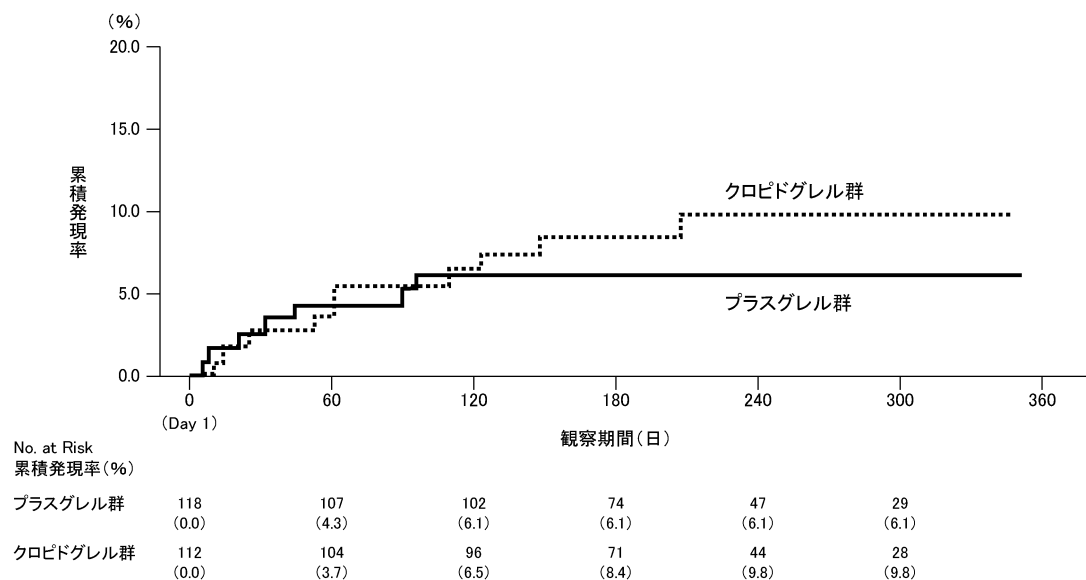
b) 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症

c) 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

d) プラスゲレル群/クロピドゲレル群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

#### 虚血性脳血管イベント（脳梗塞、TIA）の累積発現率（Kaplan-Meier Plot）



## 安全性

## ① 出血性イベントの発現率

投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群 5.0%、クロピドグレル群 3.5%であった。生命を脅かす出血はいずれの投与群でも認められなかった。大出血はプラスグレル群で網膜裂孔が 1 例に認められた。臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群 4.2%、クロピドグレル群 3.5%であった。投与中止に至る出血性イベントは、プラスグレル群で 1.7%に認められた。また、すべての出血性イベントの発現率は、プラスグレル群 19.2%、クロピドグレル群 24.6%であった。

## 出血性イベントの発現率

	プラスグレル群 (n=120)	クロピドグレル群 (n=114)
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	6 (5.0)	4 (3.5)
生命を脅かす出血及び大出血	1 (0.8)	0 (0.0)
生命を脅かす出血	0 (0.0)	0 (0.0)
大出血	1 (0.8)	0 (0.0)
臨床的に重要な出血	5 (4.2)	4 (3.5)
その他の出血	20 (16.7)	25 (21.9)
投与中止に至る出血性イベント	2 (1.7)	0 (0.0)
すべての出血性イベント <sup>a)</sup>	23 (19.2)	28 (24.6)

出血部位 <sup>b)</sup>	プラスグレル群 (n=120)	クロピドグレル群 (n=114)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内出血 (脳出血を除く)	1 (0.8)	0 (0.0)
消化管	0 (0.0)	2 (1.8)
泌尿器関連	2 (1.7)	0 (0.0)
鼻	1 (0.8)	1 (0.9)
眼	1 (0.8)	2 (1.8)
その他	1 (0.8)	0 (0.0)

a) 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血 発現例数 (%)

b) 同一患者で、同じ出血部位の有害事象が存在した場合、重症度が重い方を集計対象とした。

対象期間：投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで

## ② 副作用

副作用は、プラスグレル群で 11.7% (14/120 例)、クロピドグレル群で 14.9% (17/114 例) に認められた。主な副作用 (いずれかの群で 1%以上) は、肝機能異常 (プラスグレル群 1 例 0.8%、クロピドグレル群 3 例 2.6%)、鼻出血 (4 例 3.3%、0 例 0.0%)、皮下出血 (3 例 2.5%、0 例 0.0%)、歯肉出血 (0 例 0.0%、2 例 1.8%)、及び尿中血陽性 (0 例 0.0%、2 例 1.8%) であった。

重篤な副作用は、クロピドグレル群で 3.5% (4/114 例) に認められ、虚血性大腸炎、ラクナ梗塞、B 細胞性リンパ腫、及び慢性骨髄単球性白血病が各 1 例でした。なお、本試験において、プラスグレル群では重篤な副作用は認められなかった。

試験薬剤との関連のある死亡は、本試験では認められなかった。

投与中止に至った副作用は、プラスグレル群で 1.7% (2/120 例)、クロピドグレル群で 1.8% (2/114 例) に認められ、プラスグレル群では発疹及び点状出血が各 1 例、クロピドグレル群ではラクナ梗塞及び発疹が各 1 例であった。

## 副作用発現状況

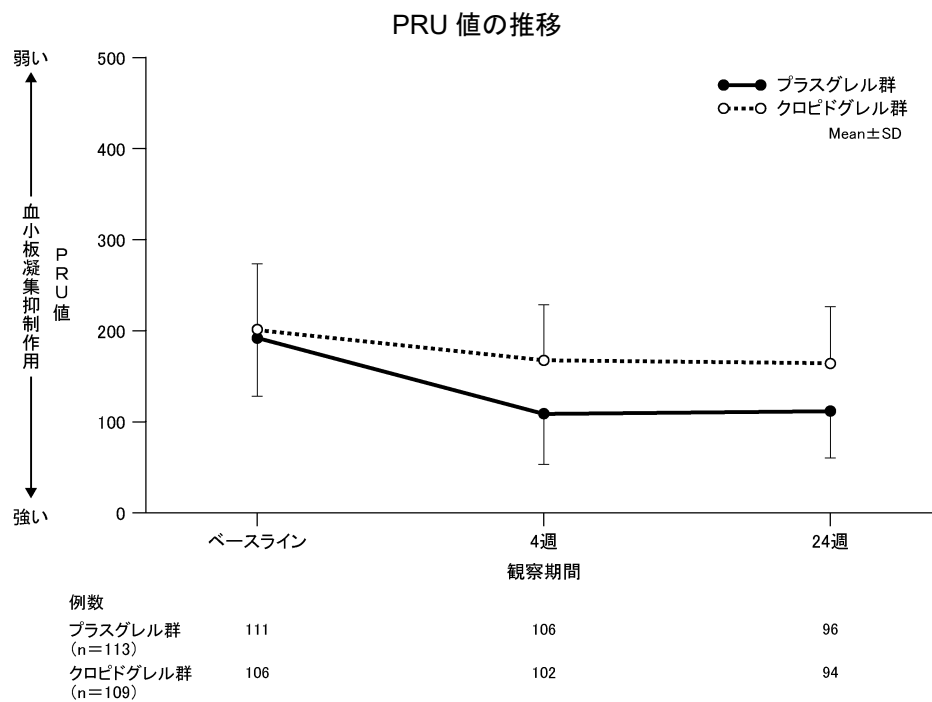
	プラスゲレル群 (n=120)	クロピドゲレル群 (n=114)
総発現例数 (%)	14 (11.7)	17 (14.9)
主な副作用の種類(いずれかの群で1%以上)	発現例数 (%)	
肝機能異常	1 (0.8)	3 (2.6)
鼻出血	4 (3.3)	0 (0.0)
皮下出血	3 (2.5)	0 (0.0)
歯肉出血	0 (0.0)	2 (1.8)
尿中血陽性	0 (0.0)	2 (1.8)

MedDRA/J version 23.0

## 薬力学

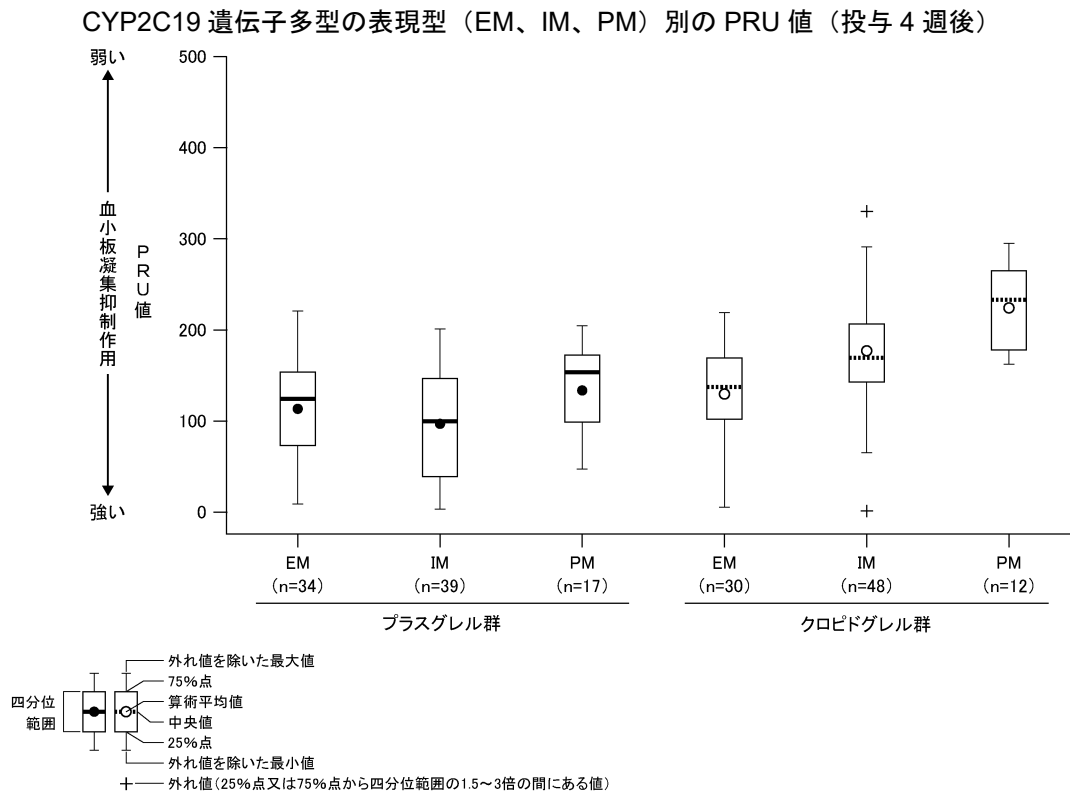
## ① 血小板凝集能の推移 (PRU 値)

プラスゲレル群の PRU 値は、投与開始前  $193.4 \pm 66.98$  から投与 4 週後には  $111.2 \pm 55.77$  を示し、24 週後では  $111.6 \pm 51.70$  であった。クロピドゲレル群の PRU 値は、投与開始前  $203.1 \pm 70.39$  から投与 4 週後には  $168.6 \pm 61.53$  を示し、24 週後では  $166.6 \pm 60.00$  であった。



②CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の血小板凝集能 (PRU 値) への影響

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の投与 4 週後における PRU 値は、以下の通りであった。



投与群		プラスグレル群			クロピドグレル群			
遺伝子多型の表現型		EM	IM	PM	EM	IM	PM	
PRU 値	投与開始前	n	37	41	16	34	47	14
		平均値±SD	190.3±76.22	190.2±62.12	222.5±35.37	190.3±87.84	201.1±62.75	227.6±62.07
	投与4週後	n	34	39	17	30	48	12
		平均値±SD	116.5±47.94	98.5±64.22	135.8±50.06	133.3±56.52	179.0±60.19	225.8±46.30
		中央値	124.5	101.0	153.0	138.0	170.5	233.5
		最小値	8	4	47	5	1	163
最大値	221	202	206	220	331	296		

EM (extensive metabolizer) : CYP2C19代謝正常型  
 IM (intermediate metabolizer) : CYP2C19代謝中間型  
 PM (poor metabolizer) : CYP2C19 代謝不全型

## 2) 安全性試験

## 慢性期脳梗塞患者を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検試験（J201 試験）

## a)方法

目的	慢性期脳梗塞患者を対象に、プラスグレルを12週間投与したときの安全性の検討を主目的とする。また、副次的に有効性及び薬力学を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	<p>20歳以上80歳以下の慢性期脳梗塞患者※1115例</p> <p>有効性解析対象：有効性評価データである脳梗塞や血栓性イベントが発現しなかったため、解析は実施しなかった。</p> <p>安全性解析対象：115例（プラスグレル2.5mg群56例、プラスグレル5mg群59例）</p> <p>薬力学解析対象：115例（プラスグレル2.5mg群56例、プラスグレル5mg群59例）</p> <p>※1 心原性脳塞栓症は除く</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>&lt;選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・頭部画像診断で脳梗塞病変の存在が確認された患者</li> <li>・脳梗塞の最終発作発現後4週間以上経過し、症状の安定している患者</li> </ul> </div>
投与方法	<p>プラスグレル2.5mg又は5mgを1日1回朝食後に経口投与した。観察期間は12週間とした。</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph LR     A[慢性期脳梗塞患者※1 n=115] --&gt; B[無作為化]     B --&gt; C[プラスグレル2.5mg群：2.5mg/日 n=56]     B --&gt; D[プラスグレル5mg群：5mg/日 n=59]     </pre> <p>← 前観察期 2週間 →      ← 観察期間 12週間 →      ← 後観察期 2週間 →</p> </div> <p>※1 心原性脳塞栓症は除く</p>
主な除外基準	<p>観察期開始前4週間以内にTIAの発現を認めた患者</p> <p>mRS Grade 4以上、又はDSM-III-Rの重症度判定が「重度」以上である患者</p> <p>心原性脳塞栓症患者、又は心原性脳塞栓症の原因となる心血管系疾患（心房細動、卵円孔開存など）を有する患者</p> <p>頭蓋内出血を認める、又はその既往歴を有する患者</p> <p>5mm以上の未破裂脳動脈瘤の存在が確認されている患者</p>
評価項目	<p>&lt;安全性主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験薬剤との因果関係を否定できない有害事象〔自覚症状・他覚所見などの発現又は悪化（以下、「自覚症状・他覚所見」）、臨床検査値異常変動〕</li> </ul> <p>&lt;安全性副次評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての出血性有害事象</li> </ul> <p>&lt;有効性評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳梗塞※2再発率</li> </ul> <p>※2 新規の虚血性局所神経症状が24時間以上継続し、CT又はMRIで脳梗塞病変の存在が確認された場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、TIA、不安定狭心症による入院、冠動脈・頸動脈又は末梢血管の血行再建術施行）の発現率</li> </ul>

注）本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日、虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制では3.75mg/日である。

## b)患者背景

		プラスグレル2.5mg群 (n=56)	プラスグレル5mg群 (n=59)
性別	男性	38 (67.9)	45 (76.3)
	女性	18 (32.1)	14 (23.7)
年齢 (歳)	Mean±SD	67.4±7.6	69.3±6.8
	65歳未満	20 (35.7)	10 (16.9)
	65歳以上	36 (64.3)	49 (83.1)
体重 (kg)	Mean±SD	60.78±9.06	62.81±10.61
	50kg以下	7 (12.5)	10 (16.9)
	50kg超	49 (87.5)	49 (83.1)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	23.99±2.38	24.51±2.82
脳梗塞の最終発作から 治療期開始日までの日数	Mean±SD	246.2±220.2	165.4±159.3
脳梗塞の最終発作の 病型	アテローム血栓性	13 (23.2)	17 (28.8)
	ラクナ梗塞	42 (75.0)	40 (67.8)
	病型不明	1 (1.8)	2 (3.4)
閉塞血管領域 (複数選択あり)	内頸動脈	2 (3.6)	5 (8.5)
	椎骨脳底動脈	23 (41.1)	13 (22.0)
	前大脳動脈	1 (1.8)	0 (0.0)
	中大脳動脈	28 (50.0)	35 (59.3)
	後大脳動脈	7 (12.5)	5 (8.5)
	その他	0 (0.0)	1 (1.7)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
未破裂脳動脈瘤	なし	55 (98.2)	59 (100.0)
	あり (5mm未満)	1 (1.8)	0 (0.0)
	あり (5mm以上)	0 (0.0)	0 (0.0)
遺伝性出血性疾患	なし	56 (100.0)	59 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	なし	56 (100.0)	59 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)
出血素因	なし	56 (100.0)	59 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	なし	43 (76.8)	46 (78.0)
	あり	13 (23.2)	13 (22.0)
合併症の数	5未満	48 (85.7)	45 (76.3)
	5以上	8 (14.3)	14 (23.7)

例数 (%)

## c)結果

## i)安全性

## ①副作用

副作用は、プラスグレル 2.5mg 群で 21.4% (12/56 例)、5mg 群で 32.2% (19/59 例) に認められた。副作用のうち自覚症状・他覚所見は、プラスグレル 2.5mg 群で 8.9% (5/56 例)、5mg 群で 11.9% (7/59 例) に認められ、主な事象 (プラスグレル投与群全体での発現例数が 2 例以上) は、皮下血腫、創傷、皮下出血 (いずれもプラスグレル 2.5mg 群 1 例 1.8% 及び 5mg 群 1 例 1.7%) 及び鼻出血 (プラスグレル 5mg 群 2 例 3.4%) であった。副作用のうち臨床検査値異常変動は、プラスグレル 2.5mg 群で 14.3% (8/56 例)、5mg 群で 20.3% (12/59 例) に認められ、主な臨床検査値異常変動 (プラスグレル投与群全体での発現例数が 2 例以上) は、潜血陽性 (プラスグレル 2.5mg 群 4 例 7.1%、5mg 群 5 例 8.5%)、尿中血陽性 (プラスグレル 2.5mg 群 1 例 1.8%、5mg 群 7 例 11.9%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (いずれもプラスグレル 2.5mg 群 2 例 3.6%) であった。

重篤な有害事象は、プラスグレル 2.5mg 群及び 5mg 群の各 1 例に第 3 脳神経麻痺が認められた。死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラスグレル 2.5mg 群及び 5mg 群の各 1 例に第 3 脳神経麻痺が認められた。

## 副作用発現状況

		プラスグレル 2.5mg 群 (n=56)	プラスグレル 5mg 群 (n=59)
総発現例数 (%)		12 (21.4)	19 (32.2)
主な副作用の種類 (プラスグレル投与群全体での発現例数が 2 例以上)		発現例数 (%)	
他 自 覚 症 所 状 ・ 見 状	皮下血腫	1 (1.8)	1 (1.7)
	創傷	1 (1.8)	1 (1.7)
	鼻出血	0 (0.0)	2 (3.4)
	皮下出血	1 (1.8)	1 (1.7)
異 臨 常 床 変 検 動 査 値	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	0 (0.0)
	尿中血陽性	1 (1.8)	7 (11.9)
	潜血陽性	4 (7.1)	5 (8.5)

MedDRA/J version 10.0

②出血性有害事象

すべての出血性有害事象は、プラスグレル 2.5mg 群で 17.9% (10/56 例)、5mg 群で 30.5% (18/59 例) に認められた。

「大出血」、「臨床的に重要な出血」に分類される出血性有害事象は認められず、すべて「その他の出血」に分類される事象であった。また、投与中止に至った出血性有害事象は認められなかった。

出血分類別の出血性有害事象発現状況

出血分類	器官別大分類	基本語	プラスグレル 2.5mg群 (n=56)	プラスグレル 5mg群 (n=59)
大出血	(該当事象なし)			
臨床的に重要な出血	(該当事象なし)			
その他の出血	胃腸障害	痔出血	1 (1.8)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.7)
	傷害、中毒および処置合併症	引っかき傷	0 (0.0)	1 (1.7)
		皮下血腫	1 (1.8)	1 (1.7)
		擦過傷	0 (0.0)	1 (1.7)
		処置後出血	0 (0.0)	1 (1.7)
		創傷	3 (5.4)	2 (3.4)
	臨床検査	尿中血陽性	1 (1.8)	8 (13.6)
		潜血陽性	4 (7.1)	5 (8.5)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	2 (3.6)	2 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	1 (1.8)	1 (1.7)	

MedDRA/J version 10.0

発現例数 (%)

【国内第Ⅱ相二重盲検試験 (J201 試験) における出血性有害事象の定義】

分類	定義
大出血	・致死的な出血 ・頭蓋内出血
臨床的に重要な出血	大出血には該当しないが、治験責任医師等が治験薬の投与を中止する必要があると判断した出血
その他の出血	大出血にも臨床的に重要な出血にも該当しない出血性有害事象

ii)有効性

有効性評価項目である脳梗塞の再発及び血栓性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、TIA、不安定狭心症による入院、冠動脈・頸動脈又は末梢血管の血行再建術施行）が認められた患者はいなかった。



## (5) 患者・病態別試験

1) 高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験（J304 試験）<sup>2)</sup>

## a) 方法

目的	高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象に、プラスグレルの長期投与時の安全性について、クロピドグレルを対照薬として検討する。副次的に、脳心血管系イベント抑制効果を検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	<p>75 歳以上又は／及び体重 50kg 以下の虚血性脳血管障害患者*654 例  有効性解析対象：654 例  （プラスグレル 3.75mg 群 216 例、プラスグレル 2.5mg 群 215 例、クロピドグレル 50mg 群 223 例）  安全性解析対象：654 例  （プラスグレル 3.75mg 群 216 例、プラスグレル 2.5mg 群 215 例、クロピドグレル 50mg 群 223 例）  薬力学解析対象：643 例  （プラスグレル 3.75mg 群 214 例、プラスグレル 2.5mg 群 213 例、クロピドグレル 50mg 群 216 例）  遺伝子解析対象：586 例  （プラスグレル 3.75mg 群 196 例、プラスグレル 2.5mg 群 195 例、クロピドグレル 50mg 群 195 例）</p> <p>※ 心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く</p> <p>&lt;選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳梗塞の最終発作からの経過期間が 4 週間以上の患者</li> <li>・頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣の存在が確認された患者</li> <li>・病型を TOAST 分類に基づき分類可能な患者</li> </ul>
投与方法	<p>前観察期 2 週間（少なくとも 3 日間）後、プラスグレル 3.75mg 又は 2.5mg あるいはクロピドグレル 50mg を 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した。観察期間は 48 週間とした。</p> <p>※ 心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞は除く</p>
主な除外基準	<p>mRS が Grade 5 以上の患者  頭部 MRI の撮像が不可能な患者  心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、又は無症候性脳梗塞の患者  心房細動又は心原性脳塞栓症の原因となるその他の心血管系疾患（人工弁、左室内血栓、拡張型心筋症などの TOAST 分類での塞栓源となる高リスクの心疾患）を有する患者  急性冠症候群（不安定狭心症、心筋梗塞症）に対する冠動脈内ステント治療歴などを有し、アスピリンと ADP 受容体拮抗薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能）  脳梗塞症又は TIA に対する治療として、脳血行再建術（CEA、CAS、バイパス術など）を施行し、複数の抗血小板薬の併用投与が必要な患者（ただし、抗血小板剤 1 剤での治療が可能になった場合は登録可能）  脳内出血を認める又はその既往を有する患者（MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は登録可能）  くも膜下出血を認める又はくも膜下出血のリスクが高い患者（5mm 以上の未処置の未破裂脳動脈瘤を有する患者など）  出血している又は出血リスクが高い患者（出血性梗塞、硝子体出血、網膜出血、喀血、吐血、血尿、血便、下血、痔出血、先天性・後天性出血疾患、血液凝固障害、血小板異常など）</p>

V. 治療に関する項目

評価項目	<安全性主要評価項目>
	・投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた臨床上重要な出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）の発現率
	<安全性副次評価項目>
	・投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、その他の出血、投与中止に至る出血性イベント、すべての出血性イベントの発現率
	・有害事象
	<有効性評価項目>
・投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、虚血性脳血管イベント（脳梗塞、TIA）、全虚血性イベント（脳心血管系イベント、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症）、脳卒中、脳心血管事故（脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞）の発現率	
<薬力学評価項目>	
・VerifyNow® P2Y <sub>12</sub> assay による PRU (P2Y <sub>12</sub> reaction unit) 値	
<ファーマコゲノミクス評価項目>	
・CYP2C19 遺伝子上の遺伝子多型頻度	
・遺伝子多型ごとの PRU 値 (VerifyNow® System)	

注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制では 3.75mg/日である。

b)患者背景

		プラスグレル 3.75mg 群 (n=216)	プラスグレル 2.5mg 群 (n=215)	クロピドグレル 50mg 群 (n=223)
性別	男性	119 (55.1)	121 (56.3)	127 (57.0)
	女性	97 (44.9)	94 (43.7)	96 (43.0)
年齢 (歳)	Mean±SD	76.1±7.55	76.7±6.99	76.4±7.27
	65 歳未満	15 (6.9)	13 (6.0)	11 (4.9)
	65 歳以上 75 歳未満	29 (13.4)	23 (10.7)	41 (18.4)
	75 歳以上	172 (79.6)	179 (83.3)	171 (76.7)
体重 (kg)	Mean±SD	54.96±8.901	55.87±9.140	56.01±9.703
	50kg 以下	85 (39.4)	74 (34.4)	87 (39.0)
	50kg 超	131 (60.6)	141 (65.6)	136 (61.0)
年齢及び体重	75 歳以上 50kg 超	131 (60.6)	141 (65.6)	136 (61.0)
	75 歳未満 50kg 以下	44 (20.4)	36 (16.7)	52 (23.3)
	75 歳以上 50kg 以下	41 (19.0)	38 (17.7)	35 (15.7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	22.95±2.891	23.12±2.891	22.90±3.046
喫煙習慣	なし	98 (45.4)	103 (47.9)	99 (44.4)
	過去にあり	107 (49.5)	93 (43.3)	105 (47.1)
	あり	11 (5.1)	19 (8.8)	19 (8.5)
mRS (modified Rankin Scale)	Grade 0	52 (24.1)	63 (29.3)	72 (32.3)
	Grade 1	113 (52.3)	108 (50.2)	106 (47.5)
	Grade 2	31 (14.4)	26 (12.1)	32 (14.3)
	Grade 3	13 (6.0)	17 (7.9)	10 (4.5)
	Grade 4	7 (3.2)	1 (0.5)	3 (1.3)
脳梗塞の最終発作に対する 血行再建術	なし	201 (93.1)	194 (90.2)	205 (91.9)
	あり	15 (6.9)	21 (9.8)	18 (8.1)
	頸動脈ステント留置術	4 (1.9)	3 (1.4)	8 (3.6)
	頸動脈内膜剥離術	2 (0.9)	5 (2.3)	2 (0.9)
	バイパス	2 (0.9)	5 (2.3)	1 (0.4)
	血栓溶解療法	7 (3.2)	8 (3.7)	6 (2.7)

		プラスグレル 3.75mg 群 (n=216)	プラスグレル 2.5mg 群 (n=215)	クロピドグレル 50mg 群 (n=223)
脳梗塞の最終発作から治療期開始日までの日数	4 週以上 12 週未満	51 (23.6)	59 (27.4)	61 (27.4)
	12 週以上 26 週未満	36 (16.7)	25 (11.6)	27 (12.1)
	26 週以上 52 週未満	23 (10.6)	19 (8.8)	21 (9.4)
	52 週以上	106 (49.1)	112 (52.1)	114 (51.1)
脳梗塞の最終発作の病型	大血管のアテローム硬化	64 (29.6)	70 (32.6)	78 (35.0)
	小血管の閉塞	82 (38.0)	84 (39.1)	69 (30.9)
	他の病因によるもの	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
	病因が明らかでないもの	69 (31.9)	58 (27.0)	74 (33.2)
動脈硬化性疾患の既往歴	なし	169 (78.2)	163 (75.8)	178 (79.8)
	あり	47 (21.8)	52 (24.2)	45 (20.2)
	脳梗塞の既往	30 (13.9)	36 (16.7)	29 (13.0)
	TIA の既往	16 (7.4)	16 (7.4)	13 (5.8)
	急性心筋梗塞の既往	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
	不安定狭心症の既往	1 (0.5)	4 (1.9)	2 (0.9)
	慢性閉塞性動脈硬化症の既往	5 (2.3)	2 (0.9)	5 (2.2)
投与前クレアチニンクリアランス (mL/min)	n	216	215	222
	正常：80 超	24 (11.1)	20 (9.3)	29 (13.1)
	軽度：50 超 80 以下	147 (68.1)	145 (67.4)	151 (68.0)
	中等度：30 以上 50 以下	39 (18.1)	48 (22.3)	40 (18.0)
	重度：30 未満	6 (2.8)	2 (0.9)	2 (0.9)
投与開始時併用薬	プロトンポンプ阻害薬	59 (27.3)	66 (30.7)	74 (33.2)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	92 (42.6)	79 (36.7)	87 (39.0)
	Ca 拮抗薬	115 (53.2)	116 (54.0)	121 (54.3)
	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	107 (49.5)	113 (52.6)	116 (52.0)
	インスリン	10 (4.6)	6 (2.8)	4 (1.8)
CYP2C19 遺伝子多型の表現型	n	196	195	195
	EM (extensive metabolizer)	66 (33.7)	58 (29.7)	62 (31.8)
	IM (intermediate metabolizer)	94 (48.0)	106 (54.4)	97 (49.7)
	PM (poor metabolizer)	36 (18.4)	31 (15.9)	36 (18.5)
	IM+PM	130 (66.3)	137 (70.3)	133 (68.2)
合併症	なし	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
	あり	215 (99.5)	215 (100.0)	222 (99.6)
	高血圧症	177 (81.9)	176 (81.9)	175 (78.5)
	脂質異常症	141 (65.3)	121 (56.3)	131 (58.7)
	慢性腎臓病	16 (7.4)	8 (3.7)	7 (3.1)
	糖尿病	66 (30.6)	71 (33.0)	66 (29.6)
特定集団解析対象集団		136	NA	138

NA : not applicable

例数 (%)

c)結果

i)安全性

① 投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた臨床重要出血性イベント  
(生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血) の発現率

投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた臨床重要出血性イベント (生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血) の発現率は、プラスゲレル 3.75mg 群 4.2%、プラスゲレル 2.5mg 群 1.9%、クロピドグレル 50mg 群 3.6%であった。

臨床重要出血性イベントの発現率

	プラスゲレル 3.75mg 群	プラスゲレル 2.5mg 群	クロピドグレル 50mg 群
臨床重要出血性イベント 発現率 (例数)	4.2% (9/216)	1.9% (4/215)	3.6% (8/223)

対象期間：投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで

② 出血性イベントの発現率

投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血の発現率は、プラスゲレル 3.75mg 群 1.4%、プラスゲレル 2.5mg 群 0.5%、クロピドグレル 50mg 群 0.0%、生命を脅かす出血及び大出血の発現率はそれぞれ 1.4%、0.9%、0.0%、投与中止に至る出血性イベントの発現率はそれぞれ 2.3%、0.9%、2.2%、すべての出血性イベントの発現率はそれぞれ 31.9%、24.7%、23.3%であった。

出血性イベントの発現率

	プラスゲレル 3.75mg 群 (n=216)	プラスゲレル 2.5mg 群 (n=215)	クロピドグレル 50mg 群 (n=223)
臨床重要出血性イベント <sup>a)</sup>	9 (4.2)	4 (1.9)	8 (3.6)
生命を脅かす出血及び大出血	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
生命を脅かす出血	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
大出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床的に重要な出血	6 (2.8)	2 (0.9)	8 (3.6)
その他の出血	65 (30.1)	51 (23.7)	48 (21.5)
投与中止に至る出血性イベント	5 (2.3)	2 (0.9)	5 (2.2)
すべての出血性イベント <sup>b)</sup>	69 (31.9)	53 (24.7)	52 (23.3)

出血部位 <sup>c)</sup>	プラスゲレル 3.75mg 群 (n=216)	プラスゲレル 2.5mg 群 (n=215)	クロピドグレル 50mg 群 (n=223)
脳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内 (脳出血を除く)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
消化管	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.3)
泌尿器関連	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
その他	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)

a) 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血 発現例数 (%)

b) 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血

c) 同一患者で、同じ出血部位の有害事象が存在した場合、重症度が重い方を集計対象とした。

対象期間：投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで

③副作用

副作用は、プラスゲレル 3.75mg 群で 30.6% (66/216 例)、プラスゲレル 2.5mg 群で 22.3% (48/215

例)、クロピドグレル 50mg 群で 24.7% (55/223 例) に認められた。主な副作用 (いずれかの群で 2% 以上) は、皮下出血 (プラスグレル 3.75mg 群 23 例 10.6%、プラスグレル 2.5mg 群 12 例 5.6%、クロピドグレル 50mg 群 11 例 4.9%)、創傷出血 (9 例 4.2%、5 例 2.3%、1 例 0.4%)、鼻出血 (8 例 3.7%、6 例 2.8%、2 例 0.9%)、結膜出血 (5 例 2.3%、3 例 1.4%、1 例 0.4%)、及び皮下血腫 (2 例 0.9%、4 例 1.9%、5 例 2.2%) であった。

重篤な副作用は、プラスグレル 3.75mg 群で 3.7% (8/216 例)、プラスグレル 2.5mg 群で 2.8% (6/215 例)、クロピドグレル 50mg 群で 3.1% (7/223 例) に認められ、プラスグレル 3.75mg 群では硬膜下血腫が 2 例、肺炎、膀胱癌、てんかん、くも膜下出血、失神、狭心症、出血性胃潰瘍が各 1 例 (てんかん及び出血性胃潰瘍は同一患者)、プラスグレル 2.5mg 群では巨赤芽球性貧血、心タンポナーデ、大動脈瘤、出血性腸憩室、急性腎不全、出血時間延長が各 1 例、クロピドグレル 50mg 群では硬膜下血腫が 2 例、腎盂の悪性新生物、狭心症、心房細動、メレナ、外傷性出血、外傷性頭蓋内出血が各 1 例であった (外傷性出血及び外傷性頭蓋内出血は同一患者)。

投与中止に至った副作用は、プラスグレル 3.75mg 群で 2.8% (6/216 例)、プラスグレル 2.5mg 群で 3.7% (8/215 例)、クロピドグレル 50mg 群で 6.7% (15/223 例) に認められ、プラスグレル 3.75mg 群では硬膜下血腫が 2 例、膀胱癌、くも膜下出血、狭心症、鼻出血、及び尿路出血が各 1 例 (膀胱癌及び尿路出血は同一患者)、プラスグレル 2.5mg 群では回転性めまい、心タンポナーデ、出血性腸憩室、薬物性肝障害、皮脂欠乏性湿疹、そう痒症、急性腎不全、及び白血球数減少が各 1 例、クロピドグレル 50mg 群では硬膜下血腫が 2 例、狭心症、心房細動、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、不眠症、抑うつ症状 (不眠症及び抑うつ症状は同一患者)、外傷性頭蓋内出血、肝機能検査異常、腎盂の悪性新生物、鼻出血、結膜出血 (鼻出血及び結膜出血は同一患者)、異常感、腹部不快感、下痢、薬疹、及び肝酵素上昇が各 1 例であった。

試験薬剤との関連のある死亡は、本試験では認められなかった。

#### 副作用発現状況

	プラスグレル 3.75mg 群 (n=216)	プラスグレル 2.5mg 群 (n=215)	クロピドグレル 50mg 群 (n=223)
総発現例数 (%)	66 (30.6)	48 (22.3)	55 (24.7)
主な副作用の種類 (いずれかの群で 2%以上)	発現例数 (%)		
皮下出血	23 (10.6)	12 (5.6)	11 (4.9)
創傷出血	9 (4.2)	5 (2.3)	1 (0.4)
鼻出血	8 (3.7)	6 (2.8)	2 (0.9)
結膜出血	5 (2.3)	3 (1.4)	1 (0.4)
皮下血腫	2 (0.9)	4 (1.9)	5 (2.2)

MedDRA/J version 17.1

ii)有効性

投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント、虚血性脳血管イベント、全虚血性イベント、脳卒中、脳心血管事故の発現率

投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントの発現率は、以下の通りであった。

有効性イベントの発現率

	プラスグレル 3.75mg 群 (n=216)		プラスグレル 2.5mg 群 (n=215)		クロピドグレル 50mg 群 (n=223)	
	発現例数 (%)	[95% 信頼区間]	発現例数 (%)	[95% 信頼区間]	発現例数 (%)	[95% 信頼区間]
脳心血管系イベント <sup>a)</sup>	0 (0.0)	0.0~1.7	7 (3.3)	1.3~6.6	8 (3.6)	1.6~6.9
脳梗塞	0 (0.0)	0.0~1.7	7 (3.3)	1.3~6.6	6 (2.7)	1.0~5.8
心筋梗塞	0 (0.0)	0.0~1.7	0 (0.0)	0.0~1.7	2 (0.9)	0.1~3.2
その他の血管死	0 (0.0)	0.0~1.7	0 (0.0)	0.0~1.7	0 (0.0)	0.0~1.6
虚血性脳血管イベント <sup>b)</sup>	0 (0.0)	0.0~1.7	8 (3.7)	1.6~7.2	6 (2.7)	1.0~5.8
全虚血性イベント <sup>c)</sup>	0 (0.0)	0.0~1.7	8 (3.7)	1.6~7.2	8 (3.6)	1.6~6.9
脳卒中	1 (0.5)	0.0~2.6	7 (3.3)	1.3~6.6	6 (2.7)	1.0~5.8
脳心血管事故 <sup>d)</sup>	1 (0.5)	0.0~2.6	7 (3.3)	1.3~6.6	8 (3.6)	1.6~6.9

	ハザード比 [95%信頼区間]	
	プラスグレル 3.75mg 群/ クロピドグレル 50mg 群	プラスグレル 2.5mg 群/ クロピドグレル 50mg 群
脳心血管系イベント <sup>a)</sup>	0.000 [0.000~ - ]	0.895 [0.324~2.467]
脳梗塞	0.000 [0.000~ - ]	1.193 [0.401~3.549]
心筋梗塞	0.000 [0.000~ - ]	0.000 [0.000~ - ]
その他の血管死	- [ - ]	- [ - ]
虚血性脳血管イベント <sup>b)</sup>	0.000 [0.000~ - ]	1.364 [0.473~3.932]
全虚血性イベント <sup>c)</sup>	0.000 [0.000~ - ]	1.023 [0.384~2.726]
脳卒中	0.165 [0.020~1.371]	1.193 [0.401~3.549]
脳心血管事故 <sup>d)</sup>	0.124 [0.015~0.989]	0.895 [0.324~2.467]

a) 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死

b) 脳梗塞、TIA

c) 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症

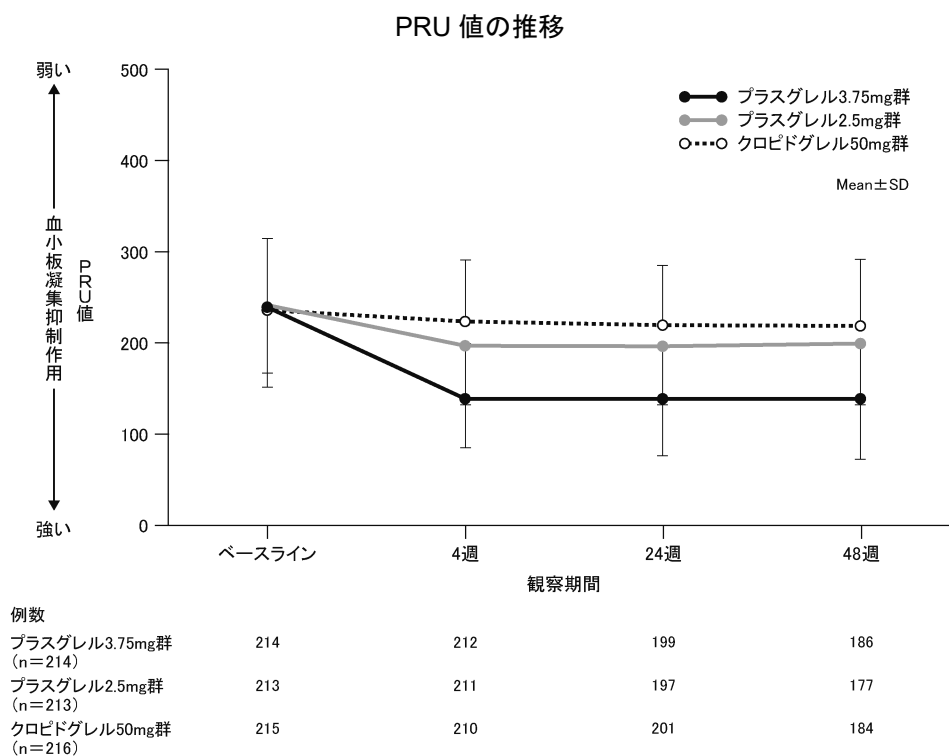
d) 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

## iii)薬力学

## ①血小板凝集能の推移 (PRU 値)

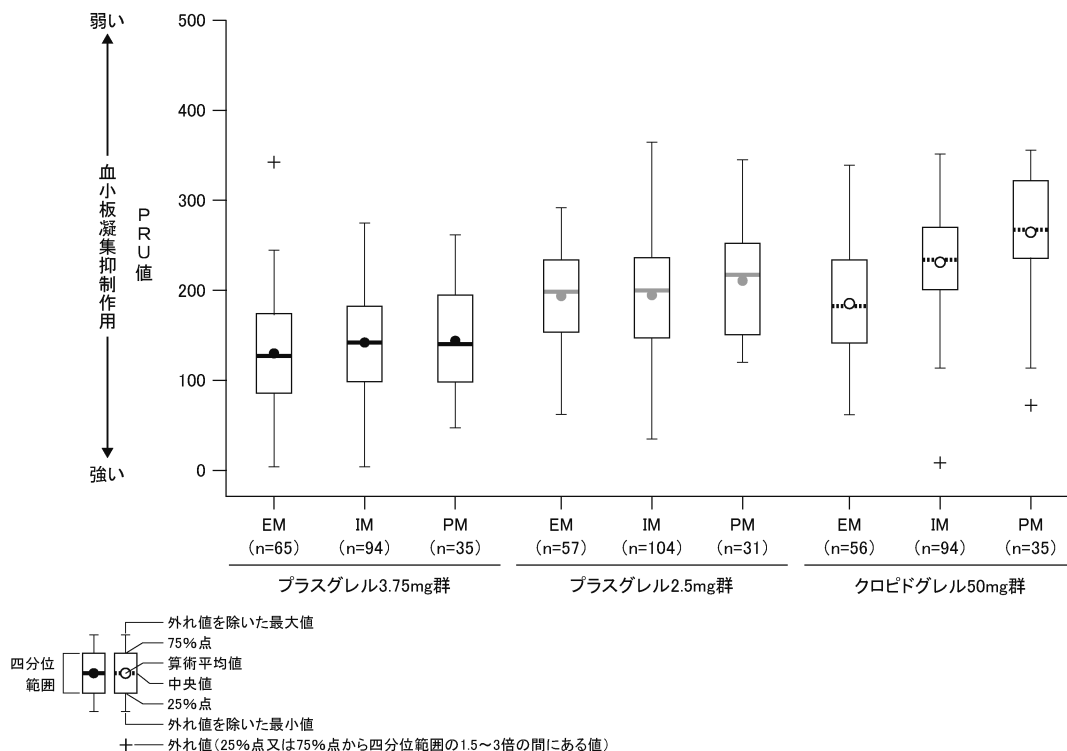
PRU 値は、プラスグレル 3.75mg 群、プラスグレル 2.5mg 群、クロピドグレル 50mg 群で、投与開始前ではそれぞれ  $238.9 \pm 83.73$ 、 $241.2 \pm 71.79$ 、 $235.6 \pm 79.10$  であった。投与 4 週後ではそれぞれ  $139.0 \pm 59.83$ 、 $196.6 \pm 61.77$ 、 $223.2 \pm 65.57$ 、24 週後では  $138.6 \pm 64.23$ 、 $196.1 \pm 65.13$ 、 $219.3 \pm 63.61$ 、48 週後では  $138.7 \pm 65.02$ 、 $199.3 \pm 64.09$ 、 $218.4 \pm 70.58$  であった。



②CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の血小板凝集能 (PRU 値) への影響

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の投与 4 週後における PRU 値は、以下の通りであった。

CYP2C19 遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別の PRU 値 (投与 4 週後)



投与群		プラスゲレル 3.75mg 群			プラスゲレル 2.5mg 群			クロピドゲレル 50mg 群			
遺伝子多型の表現型		EM	IM	PM	EM	IM	PM	EM	IM	PM	
PRU 値	投与開始前	n	66	94	35	58	105	31	59	95	36
		平均値±SD	202.6±94.70	257.0±72.70	262.1±68.44	226.7±76.13	242.3±72.12	270.5±58.20	210.2±92.23	234.6±71.16	282.3±51.71
	投与4週後	n	65	94	35	57	104	31	56	94	35
		平均値±SD	128.9±66.20	141.8±57.36	144.0±57.43	190.3±54.19	193.5±66.81	209.4±60.94	185.8±68.86	231.5±54.99	264.5±64.35
		中央値	127.0	141.5	140.0	198.0	199.0	218.0	183.5	234.5	267.0
		最小値	3	3	47	63	34	121	63	9	73
最大値	342	275	262	291	364	344	338	352	356		

EM (extensive metabolizer) : CYP2C19代謝正常型  
 IM (intermediate metabolizer) : CYP2C19代謝中間型  
 PM (poor metabolizer) : CYP2C19代謝不全型

iv) 特定集団解析 (プラスゲレル 3.75mg 投与患者及びクロピドゲレル 50mg 投与患者)

①アテローム血栓性脳梗塞及びバクナ梗塞で再発リスク因子<sup>注)</sup>を有する患者での有効性イベントの発現率  
 抽出条件に該当した患者での投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント (脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死) の発現率は、プラスゲレル 3.75mg 群では発現はなく、クロピドゲレル 50mg 群 2.9% (4/138 例) であった。プラスゲレル 3.75mg 群では脳卒中及び脳心血管事故が各 0.7% (各 1 例) であった。

注) 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往



アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での  
有効性イベントの発現率：特定集団解析\*

	プラスグレル 3.75mg 群 (n=136)		クロピドグレル 50mg 群 (n=138)		リスク比 <sup>e)</sup> [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	[95% 信頼区間]	発現例数 (%)	[95% 信頼区間]	
脳心血管系イベント <sup>a)</sup>	0 (0.0)	0.0~2.7	4 (2.9)	0.8~7.3	— [ — ]
脳梗塞	0 (0.0)	0.0~2.7	3 (2.2)	0.5~6.2	— [ — ]
心筋梗塞	0 (0.0)	0.0~2.7	1 (0.7)	0.0~4.0	— [ — ]
その他の血管死	0 (0.0)	0.0~2.7	0 (0.0)	0.0~2.6	— [ — ]
虚血性脳血管イベント <sup>b)</sup>	0 (0.0)	0.0~2.7	3 (2.2)	0.5~6.2	— [ — ]
全虚血性イベント <sup>c)</sup>	0 (0.0)	0.0~2.7	4 (2.9)	0.8~7.3	— [ — ]
脳卒中	1 (0.7)	0.0~4.0	3 (2.2)	0.5~6.2	0.338 [0.036~3.211]
脳心血管事故 <sup>d)</sup>	1 (0.7)	0.0~4.0	4 (2.9)	0.8~7.3	0.254 [0.029~2.241]

a) 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死

b) 脳梗塞、TIA

c) 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症

d) 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

e) プラスグレル3.75mg群/クロピドグレル50mg群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

※特定集団解析のプラスグレル群はプラスグレル 3.75mg 投与患者のみ

②アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での出血性イベントの発現率  
抽出条件に該当した患者での投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた出血性イベント  
の発現率は、以下の通りであった。

アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での  
出血性イベントの発現率：特定集団解析\*

	プラスグレル 3.75mg 群 (n=136)	クロピドグレル 50mg 群 (n=138)
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	7 (5.1)	6 (4.3)
生命を脅かす出血及び大出血	2 (1.5)	0 (0.0)
生命を脅かす出血	2 (1.5)	0 (0.0)
大出血	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床的に重要な出血	5 (3.7)	6 (4.3)
その他の出血	35 (25.7)	35 (25.4)
投与中止に至る出血性イベント	5 (3.7)	4 (2.9)
すべての出血性イベント <sup>a)</sup>	39 (28.7)	37 (26.8)

a) 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血

発現例数 (%)

対象期間：投与開始から投与終了・中止後14日目まで

※特定集団解析のプラスグレル群はプラスグレル 3.75mg 投与患者のみ

## (6)治療的使用

## 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

## ①急性冠症候群患者を対象とした投与初期の使用実態に関する特定使用成績調査（終了）

目的	市場導入初期の本剤に関する使用実態下での情報を得るとともに、日常診療下における本剤短期間使用での安全性（未知の副作用の検出、副作用の発生状況）及び有効性に関する問題点を早期に把握すること。
対象患者	本剤投与時点で以下の基準に合致する患者 (1) 本剤を初めて投与する PCI 適用予定もしくは PCI 適用後の急性冠症候群（ACS）患者 (2) 発売開始から調査期間終了日の 1 ヶ月前までに本剤の投与を開始した患者
調査方法	連続調査方式
症例数	調査票回収症例数 749 例、安全性評価対象症例数 732 例
調査期間等	調査期間：2014 年 5 月 27 日～2015 年 1 月 26 日、観察期間：1 ヶ月以上
調査項目	患者背景、臨床所見、本剤及び併用薬剤の投与状況、初回 CAG 所見、本剤適用の初回 PCI、PCI・CABG 以外の侵襲的手技、臨床経過・臨床検査値、心血管イベント・有害事象（出血性有害事象含む）
調査結果	副作用発現割合は 8.6%（63/732 例）であり、承認時までの副作用発現割合より低く、特定の副作用の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。また、重篤な副作用発現割合は 3.4%（25/732 例）であった。 出血性有害事象の発現割合は 6.4%（47/732 例）であり、「胃腸障害」の割合が 2.7%（20/732 例）と最も高く、TIMI 出血分類では「大出血」が 1.6%（12/732 例）、「小出血」が 2.0%（15/732 例）であった。 出血性有害事象の発現で有意な関連が認められた主な要因は、性別、年齢、体重、Killip 分類、腎疾患合併の有無、本剤投与開始前のクレアチニンクリアランス値であった。 主要心血管イベント（MACE）の発現割合は、本剤の治療中に 1.9%、観察期間終了時に 3.1%であった。

## ②虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（終了）

目的	本剤に関する使用実態下での情報を得るとともに、日常診療下における本剤の長期使用での安全性（未知の副作用の検出、副作用の発生状況）及び有効性に関する問題点を把握すること。
対象患者	以下の基準に合致する患者 (1) 本剤を初めて投与する PCI が適用される下記の虚血性心疾患患者 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） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 (2) 本剤投与開始から 30 日以内に PCI を施行する予定の患者 (3) 契約期間内（施設毎の契約書に基づく契約期間）かつ 2016 年 5 月 31 日までに本剤の投与を開始した患者 (4) 長期使用を予定している患者
調査方法	連続調査方式
症例数	調査票回収症例数 4,270 例、安全性評価対象症例数 4,155 例
調査期間等	調査期間：2015 年 6 月 1 日～2018 年 5 月 31 日、観察期間：2 年間
調査項目	患者背景、臨床所見、本剤及び併用薬剤の投与状況、初回 CAG 所見、本剤適用の初回 PCI、本剤投与開始後の段階的 PCI、PCI・CABG 以外の侵襲的手技、臨床経過・臨床検査値、心血管イベント・有害事象（出血性有害事象含む）

調査結果	<p>副作用発現割合は 7.8% (323/4,155 例) であり、その多くは出血関連事象であった。重篤な副作用の発現割合は 2.9% (119/4,155 例) であった。</p> <p>本剤投与中 (本剤投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの期間) の出血性有害事象の発現割合は 6.2% (257/4,155 例) であった。</p> <p>TIMI 出血分類では、「大出血」が 1.2% (48/4,155 例)、「小出血」が 1.0% (43/4,155 例) であり、「大出血」が多く発現した器官別大分類 (SOC) は、脳出血が該当する神経系障害が 21 例、消化管出血が該当する胃腸障害が 18 例であった。</p> <p>MACE の発現割合は、本剤の治療中 2.2%、観察期間終了時に 3.1%であった。</p>
------	---

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

血栓性脳梗塞患者及び虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 3 試験（J303 試験、J304 試験、及び J305 試験）の併合解析

1) 方法：併合解析

目的	虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 2 試験（J303 試験及び J304 試験）での特定集団解析を踏まえ、J303 試験、J304 試験に加え、血栓性脳梗塞患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 J305 試験の併合解析を実施し、プラスグレルが有効と考えられる患者集団で有効性が一貫していることを確認する。また、プラスグレルが適用可能な患者集団で安全性が一貫していることを確認する。
対象	血栓性脳梗塞患者及び虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 3 試験（J303 試験、J304 試験及び J305 試験）における脳梗塞再発リスク因子 a)を有する血栓性脳梗塞患者 b)2,688 例（プラスグレル群 1,337 例、クロピドグレル群 1,351 例） a) 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病又は最終発作前の脳梗塞既往 b) TOAST 分類における大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当
方法	併合解析の対象とした投与量は、プラスグレル群では J305 試験での投与量であり、かつ推奨用量である 3.75mg を、クロピドグレル群では臨床使用されているすべての投与量（75mg 及び 50mg）を対象とした。それぞれ 1 日 1 回原則朝食後に経口投与した。
評価項目	<有効性評価項目> ・投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、虚血性脳血管イベント（脳梗塞、TIA）、全虚血性イベント（脳心血管系イベント、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症）、脳卒中、脳心血管事故（脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞）の発現率 <安全性評価項目> ・投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、その他の出血、投与中止に至る出血性イベント、すべての出血性イベントの発現率 ・有害事象

2) 患者背景：併合解析

併合解析対象集団			J303 試験		J304 試験		J305 試験	
			プラスグレル群 (n=1,083)	クロピドグレル群 (n=1,101)	プラスグレル 3.75mg群 (n=136)	クロピドグレル群 (n=138)	プラスグレル群 (n=118)	クロピドグレル群 (n=112)
リスク因子	高血圧	あり	918 (84.8)	938 (85.2)	120 (88.2)	116 (84.1)	103 (87.3)	100 (89.3)
		なし	165 (15.2)	163 (14.8)	16 (11.8)	22 (15.9)	15 (12.7)	12 (10.7)
	脂質異常症	あり	782 (72.2)	810 (73.6)	95 (69.9)	85 (61.6)	55 (46.6)	58 (51.8)
		なし	301 (27.8)	291 (26.4)	41 (30.1)	53 (38.4)	63 (53.4)	54 (48.2)
	慢性腎臓病 (CKD)	あり	52 (4.8)	55 (5.0)	13 (9.6)	4 (2.9)	8 (6.8)	14 (12.5)
		なし	1,031 (95.2)	1,046 (95.0)	123 (90.4)	134 (97.1)	110 (93.2)	98 (87.5)
	糖尿病	あり	381 (35.2)	399 (36.2)	45 (33.1)	47 (34.1)	47 (39.8)	51 (45.5)
		なし	702 (64.8)	702 (63.8)	91 (66.9)	91 (65.9)	71 (60.2)	61 (54.5)
	脳梗塞の既往	あり	155 (14.3)	153 (13.9)	24 (17.6)	20 (14.5)	21 (17.8)	19 (17.0)
		なし	928 (85.7)	948 (86.1)	112 (82.4)	118 (85.5)	97 (82.2)	93 (83.0)

併合解析対象集団		J303 試験		J304 試験		J305 試験	
		プラスグレル群 (n=1,083)	クロピドグレル群 (n=1,101)	プラスグレル 3.75mg群 (n=136)	クロピドグレル群 (n=138)	プラスグレル群 (n=118)	クロピドグレル群 (n=112)
上記リスク 因子の 該当数	1	264 (24.4)	261 (23.7)	33 (24.3)	49 (35.5)	40 (33.9)	35 (31.3)
	2	494 (45.6)	486 (44.1)	61 (44.9)	53 (38.4)	47 (39.8)	38 (33.9)
	3	267 (24.7)	298 (27.1)	30 (22.1)	27 (19.6)	25 (21.2)	26 (23.2)
	4	55 (5.1)	52 (4.7)	8 (5.9)	9 (6.5)	5 (4.2)	12 (10.7)
	5	3 (0.3)	4 (0.4)	4 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)

例数 (%)

## 3) 結果

## a) アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での有効性：併合解析

投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント、虚血性脳血管イベント、全虚血性イベント、脳卒中、脳心血管事故の発現率

抽出条件に該当した患者での投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率は、プラスグレル群 3.4%（45/1,337 例）、クロピドグレル群 4.3%（58/1,351 例）であった。クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比（95%信頼区間）は 0.784（0.535～1.149）であった。

## 有効性イベントの発現率：併合解析

	プラスグレル群 <sup>e)</sup> (n=1,337)		クロピドグレル群 <sup>f)</sup> (n=1,351)		リスク比 <sup>g)</sup> [95%信頼区間]	ハザード比 <sup>g)</sup> [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	[95% 信頼区間]	発現例数 (%)	[95% 信頼区間]		
脳心血管系イベント <sup>a)</sup>	45 (3.4)	2.5～4.5	58 (4.3)	3.3～5.5	0.784 [0.535～1.149]	0.771 [0.522～1.138]
脳梗塞	41 (3.1)	2.2～4.1	55 (4.1)	3.1～5.3	0.753 [0.506～1.121]	0.741 [0.494～1.110]
心筋梗塞	4 (0.3)	0.1～0.8	3 (0.2)	0.0～0.6	1.347 [0.302～6.008]	1.323 [0.296～5.914]
その他の血管死	0 (0.0)	0.0～0.3	0 (0.0)	0.0～0.3	— [ — ]	— [ — ]
虚血性脳血管イベント <sup>b)</sup>	51 (3.8)	2.9～5.0	66 (4.9)	3.8～6.2	0.781 [0.546～1.116]	0.767 [0.532～1.106]
全虚血性イベント <sup>c)</sup>	56 (4.2)	3.2～5.4	70 (5.2)	4.1～6.5	0.808 [0.574～1.139]	0.794 [0.559～1.129]
脳卒中	46 (3.4)	2.5～4.6	59 (4.4)	3.3～5.6	0.788 [0.540～1.150]	0.774 [0.526～1.138]
脳心血管事故 <sup>d)</sup>	50 (3.7)	2.8～4.9	63 (4.7)	3.6～5.9	0.802 [0.558～1.153]	0.788 [0.543～1.142]

a) 脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死

b) 脳梗塞、TIA

c) 脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）、TIA、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症

d) 脳心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

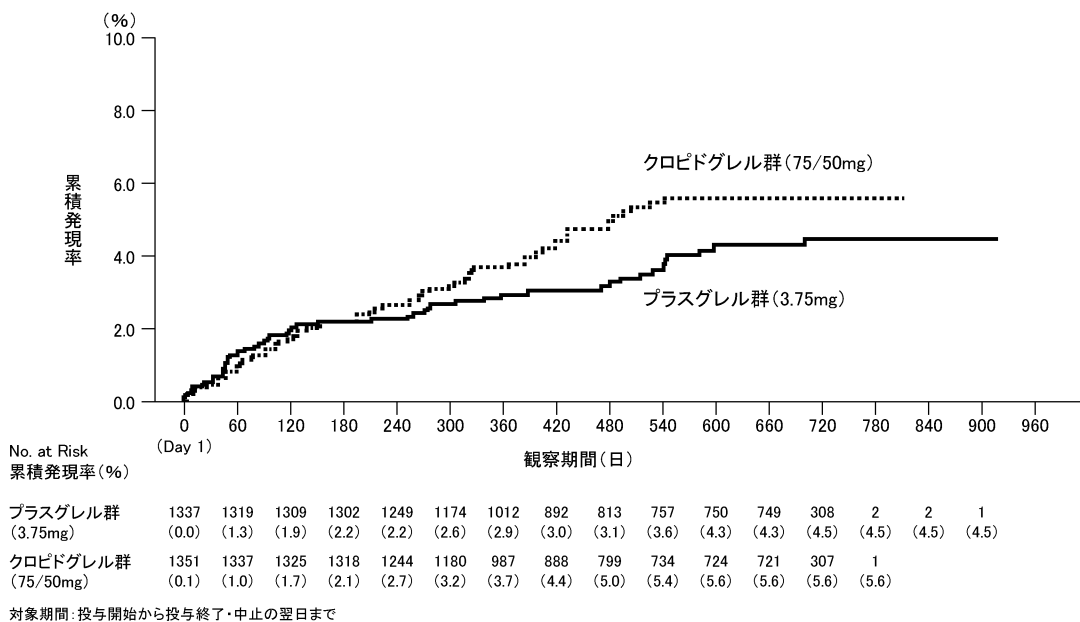
e) 各試験のプラスグレル3.75mg群を併合した群

f) 各試験のクロピドグレル75mg群及び50mg群を併合した群

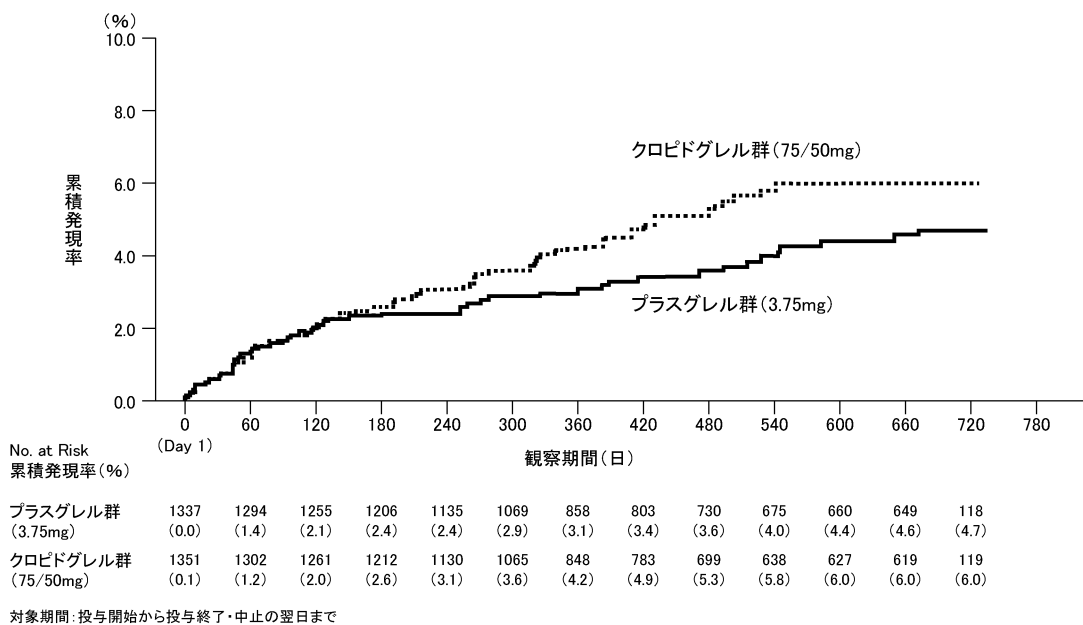
g) プラスグレル群/クロピドグレル群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

脳心血管系イベントの累積発現率：併合解析 (Kaplan-Meier Plot)



虚血性脳血管イベント（脳梗塞、TIA）の累積発現率：併合解析 (Kaplan-Meier Plot)



b) アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での有効性：併合解析（部分集団：CYP2C19 遺伝子多型の表現型別）

抽出条件に該当した患者での投与終了・中止の翌日までに認められた CYP2C19 遺伝子多型の表現型（EM、IM、PM、IM+PM、不明）別の脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）の発現率は以下の通りであった。

CYP2C19 遺伝子多型の表現型（EM、IM、PM、IM+PM、不明）別の脳心血管系イベントの発現率：併合解析

	プラスグレル群 <sup>a)</sup> (n=1,337)			クロピドグレル群 <sup>b)</sup> (n=1,351)			ハザード比 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]
	n	発現例数 (%)	[95%信頼区間]	n	発現例数 (%)	[95%信頼区間]	
CYP2C19 遺伝子多型の表現型							
EM	418	13 (3.1)	1.7~5.3	423	14 (3.3)	1.8~5.5	0.924 [0.434~1.967]
IM	589	18 (3.1)	1.8~4.8	597	19 (3.2)	1.9~4.9	0.930 [0.488~1.772]
PM	217	6 (2.8)	1.0~5.9	210	15 (7.1)	4.1~11.5	0.396 [0.153~1.020]
IM + PM	806	24 (3.0)	1.9~4.4	807	34 (4.2)	2.9~5.8	0.694 [0.411~1.170]
不明	113	8 (7.1)	3.1~13.5	121	10 (8.3)	4.0~14.7	0.856 [0.338~2.170]

EM (extensive metabolizer) : CYP2C19 代謝正常型

IM (intermediate metabolizer) : CYP2C19 代謝中間型

PM (poor metabolizer) : CYP2C19 代謝不全型

a) 各試験のプラスグレル 3.75mg 群を併合した群

b) 各試験のクロピドグレル 75mg 群及び 50mg 群を併合した群

c) プラスグレル群/クロピドグレル群

c) アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で再発リスク因子を有する患者での安全性：併合解析

出血性イベントの発現率

抽出条件に該当した患者での投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群 6.0% (80/1,337 例)、クロピドグレル群 5.5% (74/1,351 例) であった。

出血性イベントの発現率：併合解析

	プラスグレル群 <sup>b)</sup> (n=1,337)	クロピドグレル群 <sup>c)</sup> (n=1,351)
生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血	80 (6.0)	74 (5.5)
生命を脅かす出血及び大出血	18 (1.3)	16 (1.2)
生命を脅かす出血	16 (1.2)	15 (1.1)
大出血	2 (0.1)	1 (0.1)
臨床的に重要な出血	64 (4.8)	58 (4.3)
その他の出血	394 (29.5)	349 (25.8)
投与中止に至る出血性イベント	24 (1.8)	24 (1.8)
すべての出血性イベント <sup>a)</sup>	444 (33.2)	401 (29.7)

a) 生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血、及びその他の出血

発現例数 (%)

b) 各試験のプラスグレル 3.75mg 群を併合した群

c) 各試験のクロピドグレル 75mg 群及び 50mg 群を併合した群

対象期間：投与開始から投与終了・中止後 14 日目まで

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩、チカグレロル）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

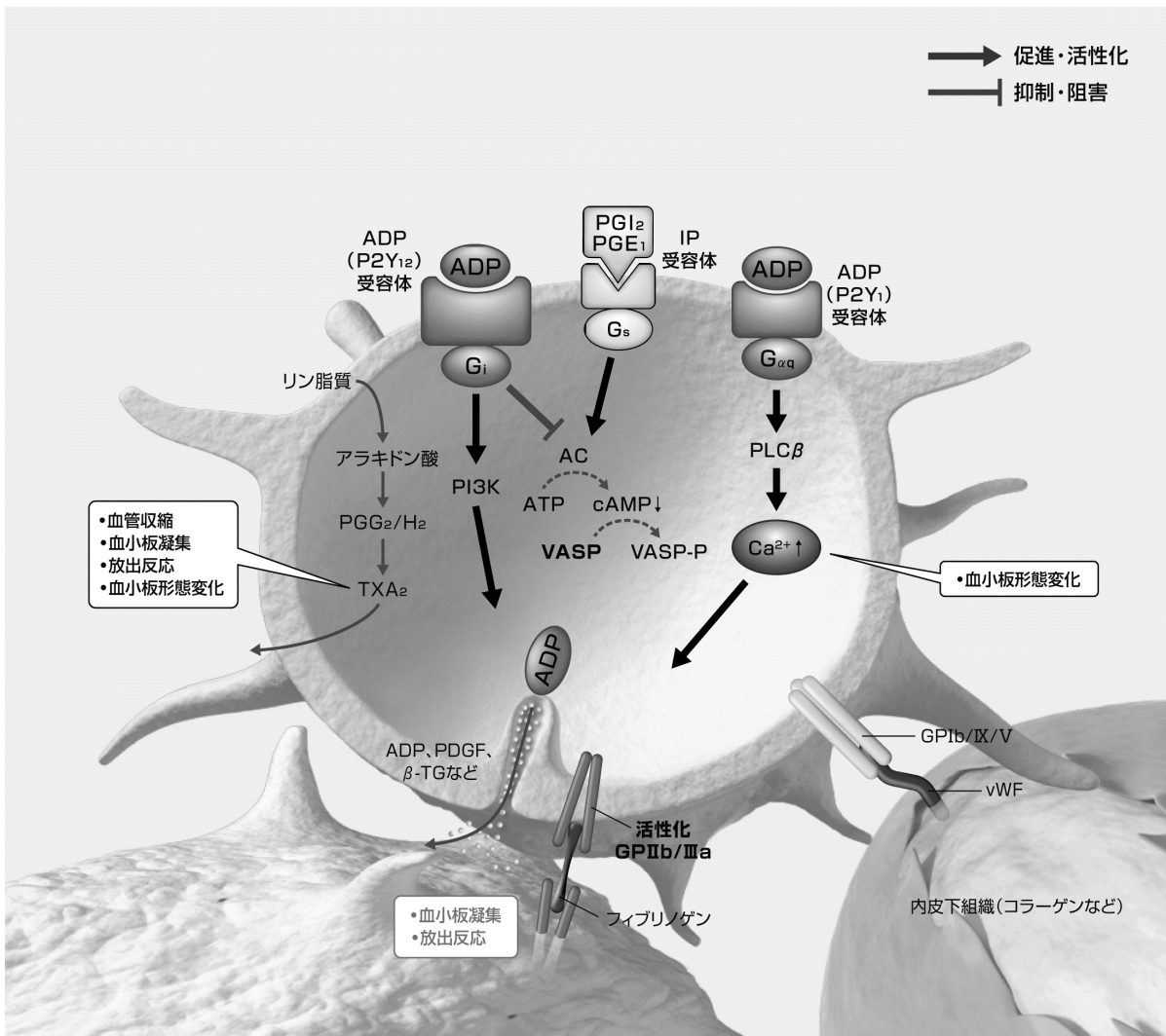
2. 薬理作用

プラスグレル塩酸塩は、プロドラッグであり、代謝物の R-138727（構造式は「VI.2(2)5 活性代謝物の薬理作用（*in vitro* 試験）」、「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照）が活性を有する。

(1)作用部位・作用機序<sup>12~15)</sup>

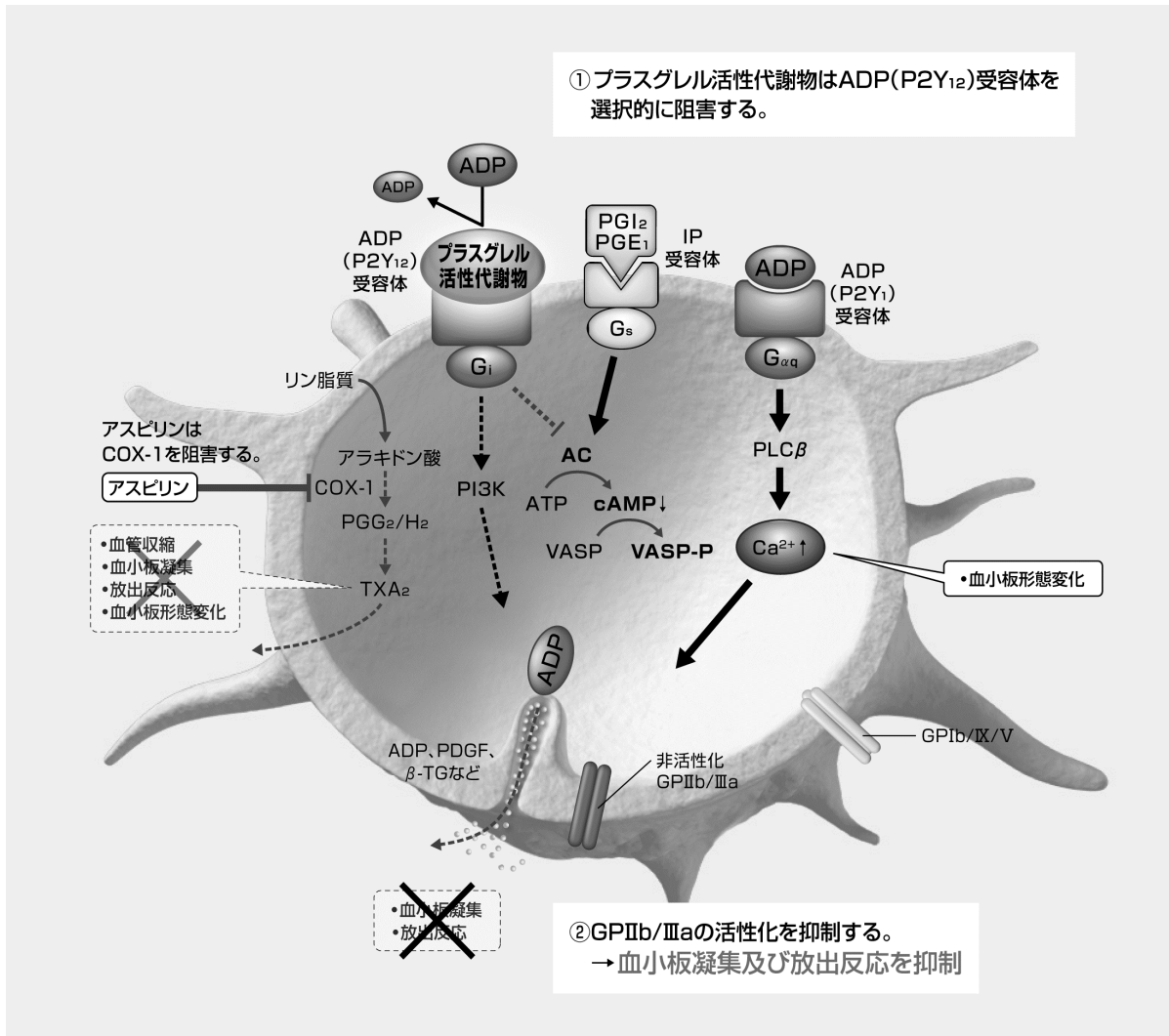
プラスグレル塩酸塩はプロドラッグであり、生体内で活性代謝物に変換された後、血小板膜上の ADP 受容体（P2Y<sub>12</sub>）を選択的かつ非可逆的に阻害することで血小板凝集を抑制する。

ADP による血小板活性化のメカニズム





プラスグレル塩酸塩の作用機序



ADP : アデノシン二リン酸  
 AC : アデニル酸シクラーゼ  
 ATP : アデノシン三リン酸  
 β-TG : β-トロンボグロブリン  
 cAMP : 環状アデノシン一リン酸  
 COX-1 : シクロオキシゲナーゼ-1  
 G<sub>αq</sub>、G<sub>i</sub>、G<sub>s</sub> : G 蛋白質  
 GPI b/IX/V、GPII b/IIIa : 血小板膜糖蛋白

PDGF : 血小板由来成長因子  
 PG : プロスタグランジン  
 PI3K : ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ  
 PLC : ホスホリパーゼ C  
 TXA<sub>2</sub> : トロンボキサン A<sub>2</sub>  
 VASP : 血管拡張因子刺激性リン酸化蛋白質  
 vWF : フォン・ウィルブランド因子

監修：一般財団法人 近畿健康管理センター・三重事業部 診療所長 西川 政勝 先生

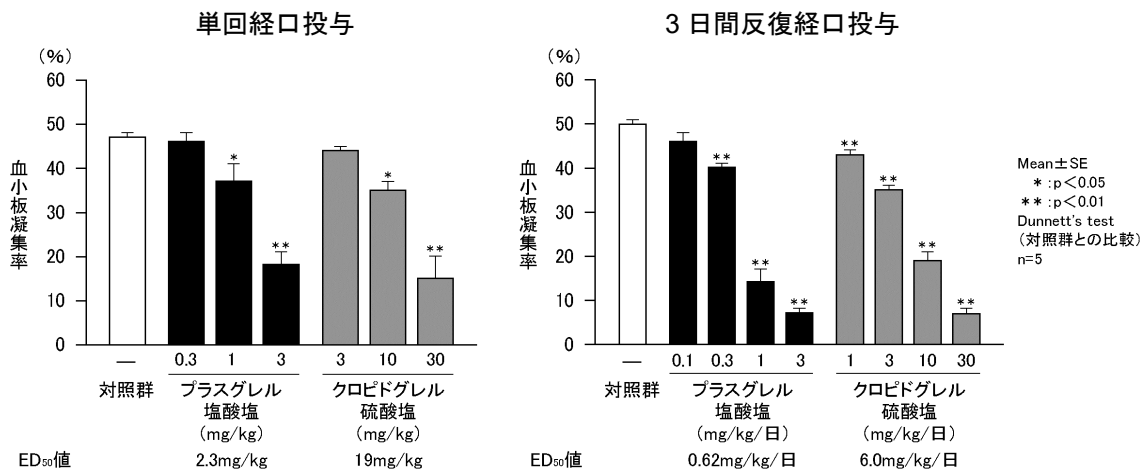
(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 抗血小板作用<sup>4,12,15,16)</sup>

各種実験動物（ラット、イヌ、サル）に経口投与したプラスグレルは、ADPにより惹起される血小板凝集を抑制した。

ラット

プラスグレル塩酸塩は、投与量の増加に伴い血小板凝集抑制作用を示し、その作用は反復投与により累積し、ED<sub>50</sub>値は2.3mg/kg（単回投与）及び0.62mg/kg（3日間反復投与）であった。



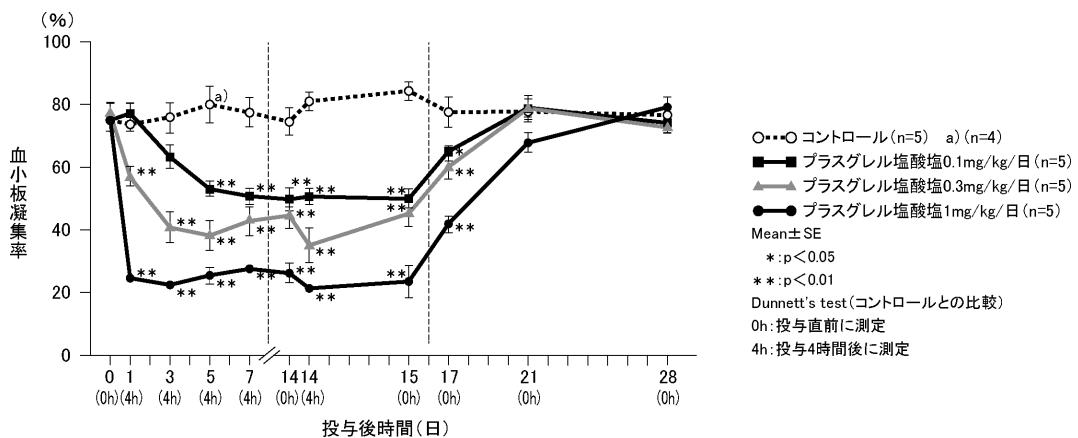
方法：

ラット（Sprague-Dawley、雄性、8週齢、各群5例）にプラスグレル塩酸塩（単回投与：0.3~3mg/kg、反復投与：0.1~3mg/kg/日）及びクロピドグレル硫酸塩（遊離塩基として、単回投与：3~30mg/kg、反復投与：1~30mg/kg/日）を単回経口投与及び3日間反復経口投与した。最終投与4時間後に採血し、ADP惹起血小板凝集を測定した。

サル

プラスグレル塩酸塩はADP（20μM）惹起血小板凝集を用量依存的に抑制した（Spearmanの相関解析、p<0.0001）。プラスグレル塩酸塩の抑制作用は累積的であり、投与1日目~5日目に定常状態に達したあと、その抑制作用は投与14日目（最終投与日）までほぼ一定に持続した。

ADP（20μM）惹起血小板凝集に対するプラスグレル塩酸塩の抑制作用

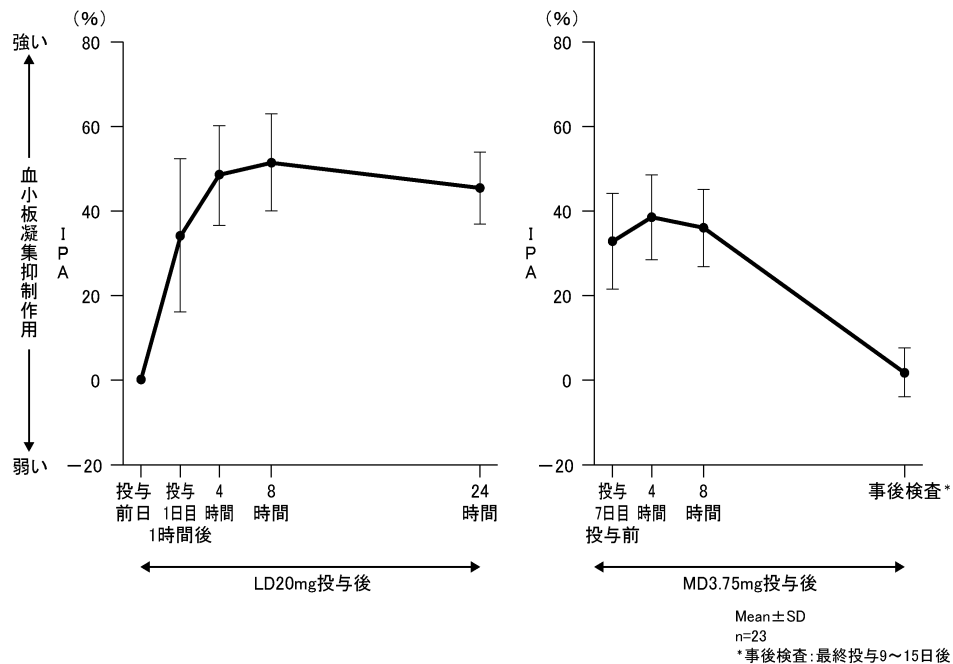


方法：

カニクイザル（雄性、4~6才、各群5例）にプラスグレル塩酸塩（0.1、0.3及び1mg/kg/日）を1日1回14日間反復経口投与した。投与前、投与期間中及び投与期間後に採血し、ADP及びコラーゲン惹起血小板凝集を測定した。

## ヒト 4,5)

日本人健康成人 23 例に初回負荷用量としてプラスグレル 20mg を初日に投与し、翌日から維持用量 3.75mg/日を 6 日間投与したとき、血小板凝集抑制作用（血小板活性化の抑制）は、初回負荷投与 1 時間後から速やかに発現した。20mg の初回負荷用量により、血小板凝集抑制率（IPA、20 $\mu$ M ADP 惹起）は、初回負荷投与 1 時間後に 34%、8 時間後に最高値 52%を示し、維持用量投与期間中はほぼ同様な値で推移した。

IPA の推移 (ADP20 $\mu$ M)

## 方法:

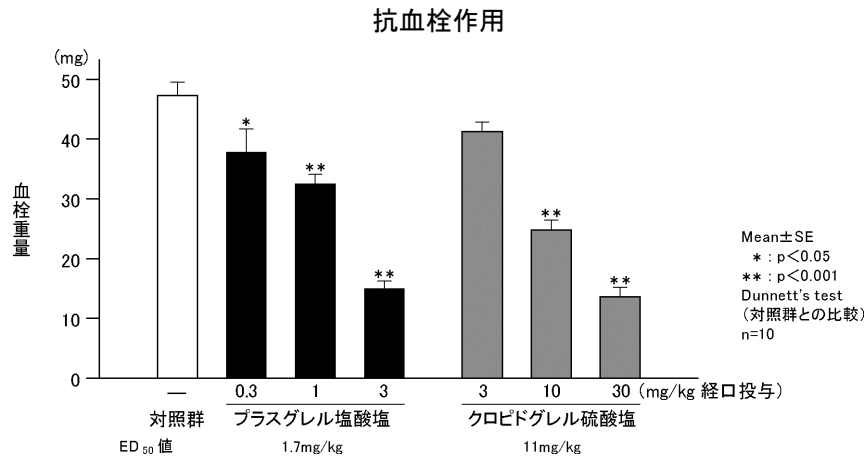
投与 1 日目にプラスグレル 20mg、投与 2~7 日目はプラスグレル 3.75mg を 1 日 1 回経口投与した。

2) 抗血栓作用<sup>12,16)</sup>

ラット動静脈シャント血栓モデル及び電気刺激による動脈血栓モデルにおいて、プラスグレルは経口投与により、用量に依存して血栓形成を抑制した。

## 動静脈シャント血栓モデル (ラット)

プラスグレル塩酸塩 (0.3~3mg/kg) は、投与量の増加に伴い血栓形成を抑制し、0.3mg/kg から有意な抑制作用が認められた。血栓形成抑制率は 0.3、1、3mg/kg で、それぞれ 21 $\pm$ 9%、32 $\pm$ 4%、69 $\pm$ 3%であり、プラスグレル塩酸塩の ED<sub>50</sub> 値 (50%有効用量) は 1.7mg/kg であった。本モデルにおけるプラスグレルの抗血栓作用は、アスピリンとの併用により増強された。

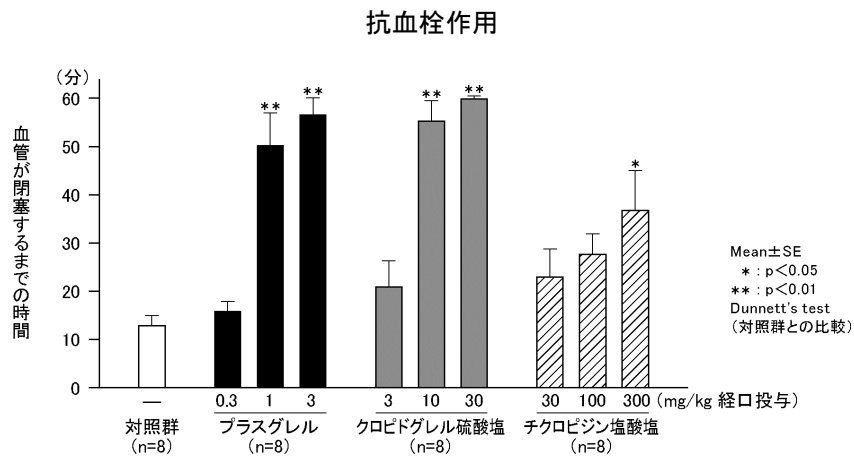


**方法 :**

ラット (Sprague-Dawley、雄性、7~9 週齢、各群 10 例) にプラスグレル塩酸塩 (0.3~3mg/kg) 及びクロピドグレル硫酸塩 (遊離塩基として 3~30mg/kg) を単回経口投与した。投与 4 時間後に頸動脈と頸静脈の間に設置したシャントに 30 分間血液を循環させ、シャント内に留置した絹糸に付着した血栓重量を測定した。

**動脈血栓モデル (電気刺激法、単回投与) (ラット)**

プラスグレル (0.3~3mg/kg) は、投与量の増加に伴い血管が閉塞するまでの時間を延長させた。



**方法 :**

ラット (Sprague-Dawley、雄性、8~9 週齢、各群 8 例) にプラスグレル (0.3~3mg/kg) 、クロピドグレル硫酸塩 (3~30mg/kg) 、チクロピジン塩酸塩 (30~300mg/kg) を単回経口投与した。投与 4 時間後に頸動脈を電気刺激し、内皮を傷害することによって進行性の血栓を形成させ、形成された血栓により血管が閉塞するまでの時間を測定した。

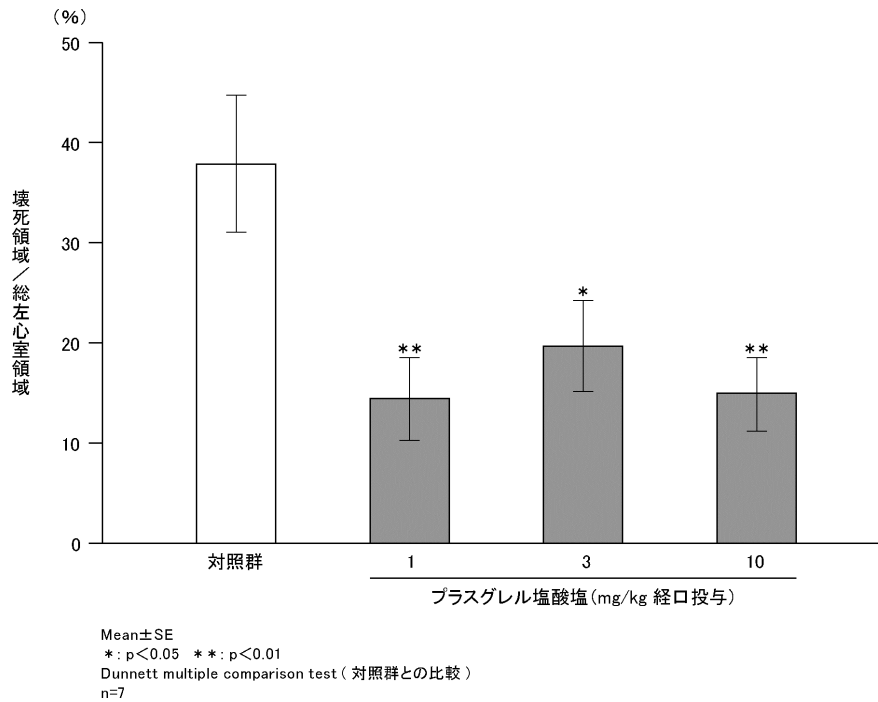
**3) 病態モデルにおける作用 <sup>15,17)</sup>**

ラット心筋梗塞モデルにおいて、プラスグレル塩酸塩を経口投与すると、心筋梗塞サイズが減少した。プラスグレルは経口投与により、ラット血栓性及び塞栓性脳梗塞モデルにおいて脳梗塞サイズを減少させ、ラット末梢動脈閉塞症モデルにおいて下肢の病変進行を抑制した。

**血栓性疾患モデル (心筋梗塞モデル) (ラット)**

プラスグレル塩酸塩は、心筋梗塞サイズ (壊死領域/総左心室領域) を有意に減少させた。

## 心筋梗塞に対する作用



## 方法：

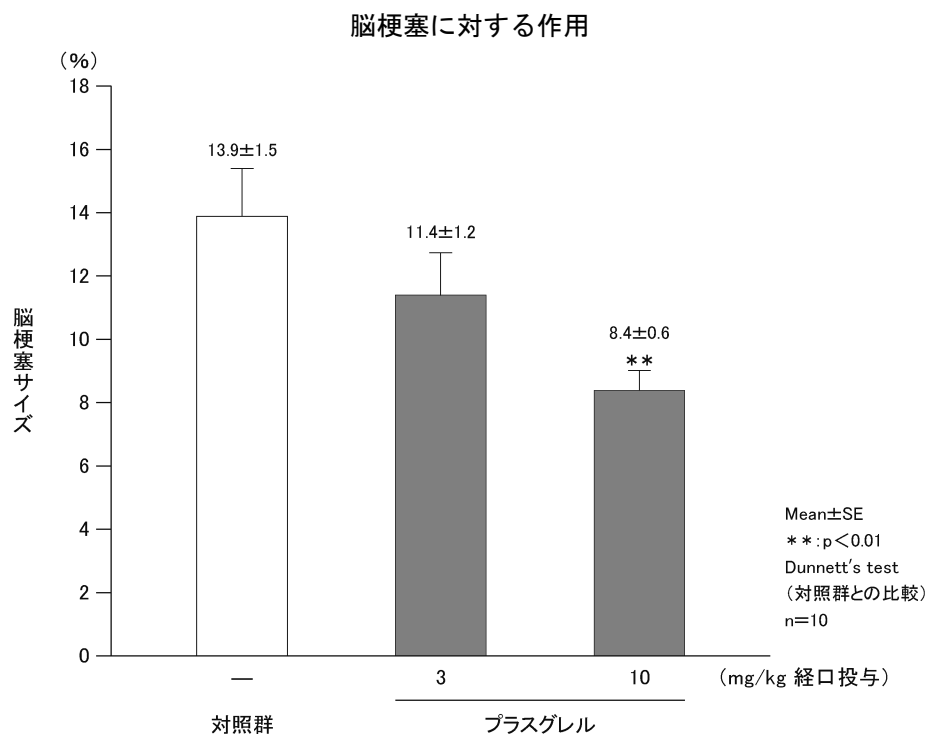
ラット (Sprague-Dawley、雄性、各群 7 例) の心筋梗塞モデルに、プラスグレル塩酸塩 (1、3 及び 10mg/kg) を単回経口投与した。投与 2 時間後に、ラットの左冠動脈回旋枝と前下行枝の分岐部に緑色光を照射した状態でローズベンガル (20mg/kg) を静脈内投与することにより、血栓形成を誘発させた。光照射 24 時間後にラットの心臓を摘出し、総左心室及び壊死領域の体積を定量した。

## 末梢性動脈閉塞症モデル (ラット)

ラット大腿動脈にラウリン酸を注入すると、末梢性動脈閉塞症と似た病理学的病変を生じる。プラスグレルをラウリン酸投与の前日から 11 日間反復経口投与した結果、病変の進行を用量に依存して有意に抑制した。

血栓性脳梗塞モデル（ラット）<sup>17)</sup>

プラスゲレル（10mg/kg）は、脳梗塞サイズを有意に減少させた。



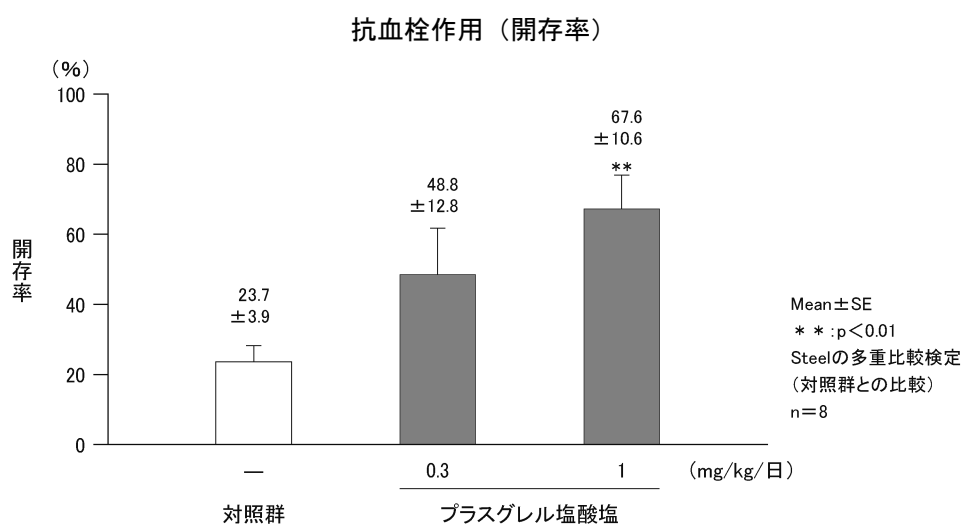
方法：

ラット（Sprague-Dawley、雄性、8～9週齢、267～343g、各群10例）にプラスゲレル（3及び10mg/kg）を単回経口投与した。投与4時間後に、中大脳動脈に緑色光を照射した状態でローズベンガル（20mg/kg）を静脈内投与することにより、血栓形成を誘発させた。光照射24時間後に脳を摘出し、正常、虚血及び梗塞領域の体積を定量して脳梗塞の大きさを測定した。

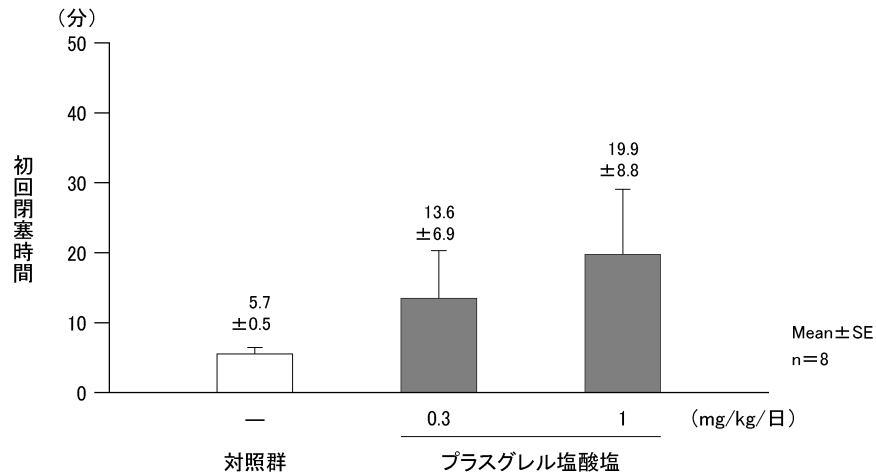
血栓性脳梗塞モデル（サル）<sup>18)</sup>

i) 抗血栓作用

プラスゲレル塩酸塩は、1mg/kg/日で中大脳動脈の開存率を有意に増加させた。また、初回閉塞時間は以下の通りであった。



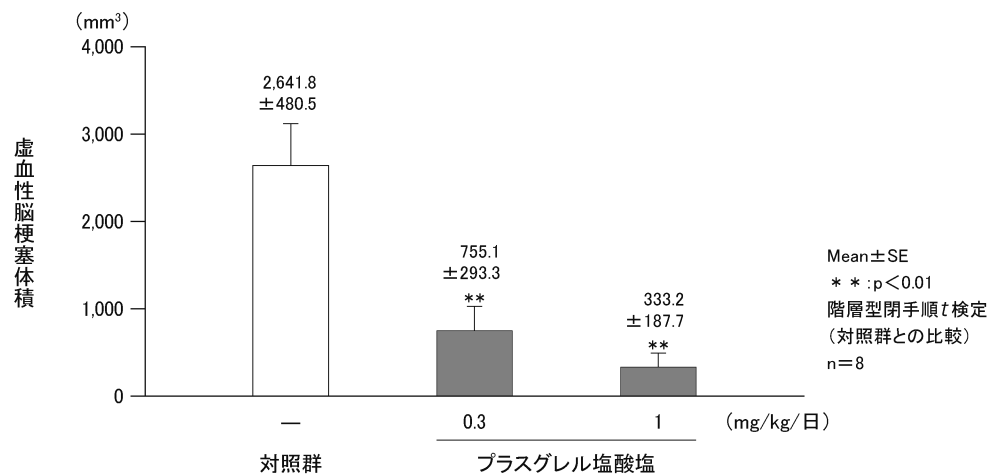
## 抗血栓作用（初回閉塞時間）



## ii) 脳梗塞に対する作用

プラスゲレル塩酸塩（0.3 及び 1mg/kg/日）は、虚血性脳梗塞体積を有意に減少させた。部位別の解析では、基底核及び白質において虚血性脳梗塞体積を有意に減少させた。

## 虚血性脳梗塞（合計）に対する作用



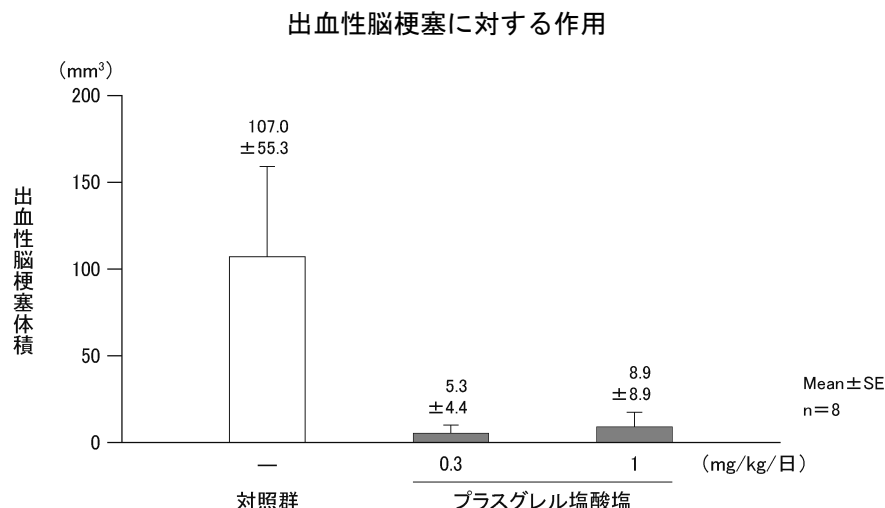
## 部位別の虚血性脳梗塞に対する作用

	対照群	プラスゲレル 0.3mg/kg/日	プラスゲレル 1mg/kg/日
基底核 (mm³)	1742.9 ± 261.8	592.4 ± 256.3 **	209.6 ± 139.4 **
白質 (mm³)	304.6 ± 109.5	27.1 ± 18.1 *	10.7 ± 7.0 *
皮質 (mm³)	594.4 ± 232.8	135.7 ± 31.6	112.9 ± 48.8

Mean ± SE、n=8

\* p<0.05、\*\* p<0.01、対照群（媒体投与）との比較  
階層型閉手順 t 検定

出血性脳梗塞体積は以下の通りであった。



### iii) 神経症状スコアに対する影響

プラスグレル塩酸塩 (0.3 及び 1mg/kg/日) は、神経症状スコア (合計) を有意に減少させた。評価項目別の解析では、意識障害、知覚系、運動系及び筋統御系の各項目においても有意に減少させた。

**神経症状スコアに対する作用**

	対照群	プラスグレル 0.3mg/kg/日	プラスグレル 1mg/kg/日
意識障害	7 ± 0	3 ± 1**	2 ± 1**
知覚系	9 ± 1	3 ± 1*	0 ± 0**
運動系	11 ± 2	5 ± 2*	2 ± 2**
筋統御系	7 ± 1	3 ± 1**	2 ± 1**
合計	33 ± 3	14 ± 4*	6 ± 3**

Mean ± SE, n=8

\*p<0.05、\*\*p<0.01、対照群 (媒体投与) との比較  
Steel の多重比較検定

#### 方法：

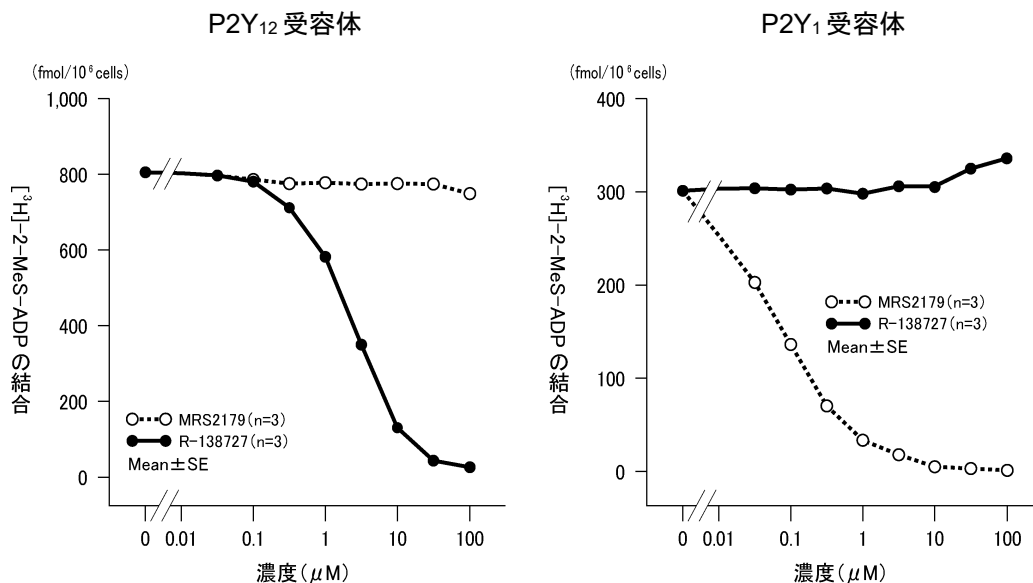
カニクイザル (雄性、4~7才、各群 8例) にプラスグレル塩酸塩 (0.3 及び 1mg/kg/日) を 1日 1回 3日間反復経口投与した。最終投与 4時間後に、麻酔下にて眼底骨を除去、硬膜を剥離し、中大脳動脈に緑色光を照射した状態でローズベンガル (20mg/kg) を静脈内投与することにより、血栓形成を誘発させた。光照射開始後 1時間中大脳動脈の血流を測定し、血栓形成の指標として血管の開存率及び初回閉塞時間を算出した。光照射 24時間後に Kito らの方法<sup>a)</sup>により神経症状を評価した後、脳を摘出し、部位別に脳梗塞体積を測定した。

a) Kito G, et al. : J Neurosci Methods. 2001;105(1):45-53

#### 4) ADP 受容体 (P2Y<sub>12</sub>) 選択性の検討 (in vitro 試験)

R-138727 は、CHO K-1 細胞上に発現させたヒト P2Y<sub>12</sub> 受容体への [<sup>3</sup>H]-2-MeS-ADP の結合を強力かつ濃度に依存して阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 2.5 μM であった。MRS2179 は 110 μM までの濃度では P2Y<sub>12</sub> 受容体への作用を示さなかった。一方、MRS2179 は、ヒト P2Y<sub>1</sub> 受容体に対する [<sup>3</sup>H]-2-MeS-ADP 結合を強力に阻害したが、R-138727 は、100 μM までの濃度でヒト P2Y<sub>1</sub> 受容体への結合を阻害しなかった。



CHO K-1 細胞上に発現させた P2Y<sub>12</sub> 受容体又は P2Y<sub>1</sub> 受容体に対する結合阻害作用

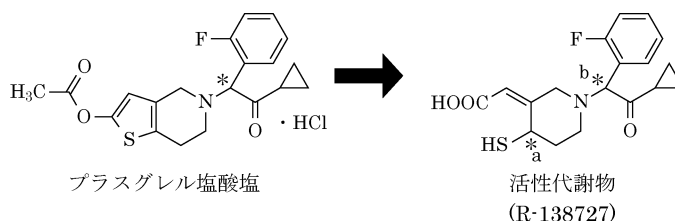
## 方法：

遺伝子組換え型ヒト P2Y<sub>1</sub> 受容体及びヒト P2Y<sub>12</sub> 受容体をそれぞれチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO K-1 細胞上に発現させ、プラスグレル塩酸塩活性代謝物 R-138727 (0.030~100 μM) を添加し、ADP 受容体に対する放射性リガンドである [<sup>3</sup>H]-2-MeS-ADP の受容体に対する結合を測定した。また、選択的 P2Y<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である MRS2179 (0.033~110 μM) を対照薬として用いた。

## 5) 活性代謝物の薬理作用 (in vitro 試験)

プラスグレル塩酸塩は、生体内で活性代謝物 R-138727 に代謝され薬効を発現する。R-138727 の血小板凝集抑制作用は非可逆的であることが示唆された。また、R-138727 は、次図に示すように 2 種の不斉炭素を有するため 4 種の立体異性体から成っている。R-138727 を構成する 4 種の立体異性体 R-125687、R-125688、R-125689 及び R-125690 のヒト血小板凝集に対する作用を検討した結果、ADP 惹起血小板凝集を濃度依存的に抑制したが、IC<sub>50</sub> 値 (ADP 5 μM) はそれぞれ 83 μM、150 μM、2.2 μM 及び 0.39 μM で、R-125690 が最も強い作用を示した。プラスグレル塩酸塩は生体内で R-138727 に代謝されて薬効を発現し、その薬効の主体は R-138727 を構成する 4 種の立体異性体のうち R-125690 と考えられた。

## プラスグレル塩酸塩と活性代謝物 R-138727 の構造式



化合物		Sulfur-bearing position(a)	Benzylic position(b)	
R-138727	R-99224	R-125688	S	R
		R-125690	R	S
	R-100364	R-125689	R	R
		R-125687	S	S

注) R-138727 は 2 種の不斉炭素 (\*a 及び\*b) を有するため 4 種の立体異性体から成る

(3)作用発現時間・持続時間

作用発現時間

<ヒトデータ>

ヒトにおける血小板凝集抑制作用については「VI.2.(2) 1) 抗血小板作用 ヒト」を参照。

<動物データ>

プラスグレル塩酸塩（プラスグレルとして 3mg/kg）をラットに単回経口投与した試験では、投与 1 時間後で血小板凝集抑制作用はほぼ最大となり、その後投与 12 時間後まで作用が持続した。

作用持続時間

<動物データ>

プラスグレル塩酸塩をイヌ及びサルに 14 日間反復投与した試験では、血小板凝集抑制作用が累積的に発現し、定常状態に達した後、投与期間を通して持続した。投与期間終了後、血小板凝集能が完全に回復するには 7 日間を要した。

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照)

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

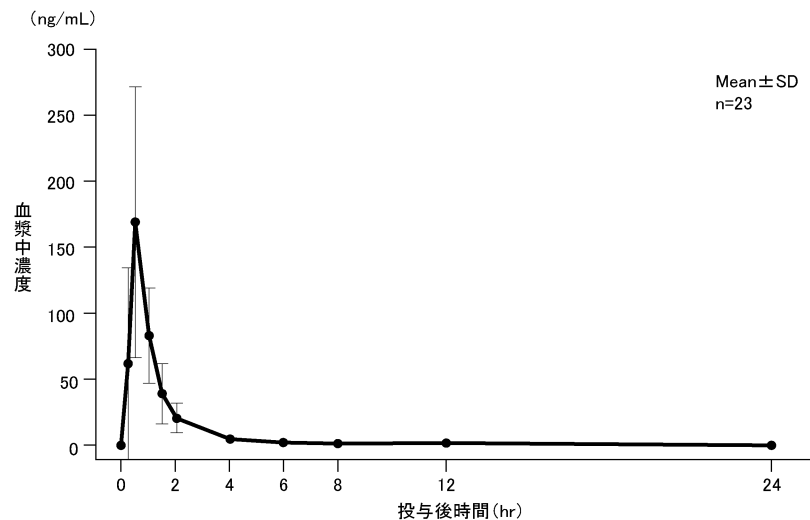
プラスグレルは経口投与後に速やかに代謝されるため、血漿中に本剤の未変化体は検出されず、活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度を測定した。

健康成人

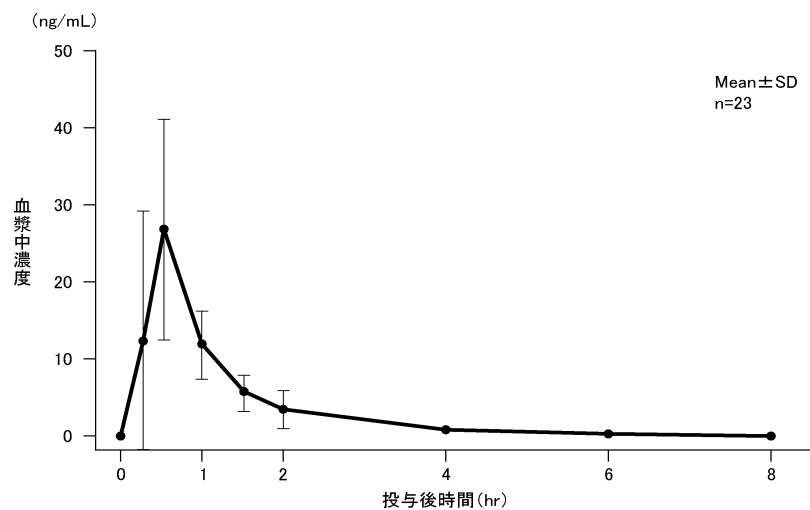
1) プラスグレル錠<sup>4,5)</sup>

健康成人に、投与 1 日目にプラスグレル 20mg 及び投与 2~7 日目にプラスグレル 3.75mg を 1 日 1 回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。

## 20mg 投与時（投与 1 日目）の活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度推移



## 3.75mg 投与時（投与 7 日目）の活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度推移



活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

投与量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
20mg (投与 1 日目)	23	177.1±96.3	0.6±0.2	185.1±66.5	4.9±5.8
3.75mg (投与 7 日目)	23	29.2±15.5	0.6±0.4	26.3±9.2	0.9±0.4

Mean±SD

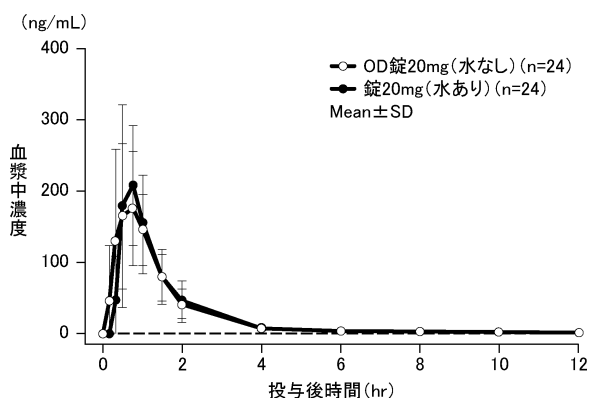
C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度 T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間 AUC<sub>last</sub> : 定量可能な最終時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積  
t<sub>1/2</sub> : 終末相の消失半減期

2) プラスグレル OD 錠<sup>19)</sup>

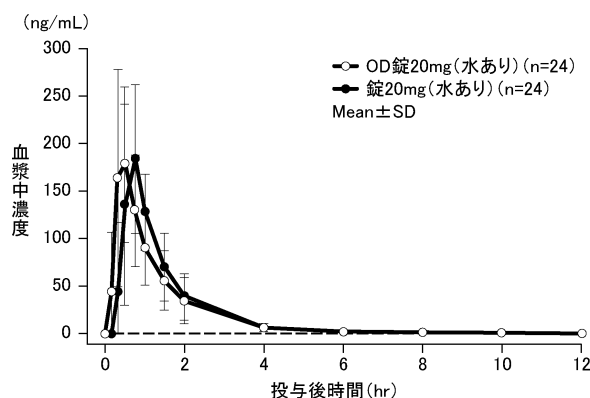
健康成人男性にプラスグレル OD 錠 20mg 1 錠 (水なし又は水で服用) 又はプラスグレル錠 20mg\*<sup>1</sup> 1 錠 (水で服用) を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与したとき、活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを比較した。プラスグレル OD 錠 20mg を水なしで服用したとき、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> の幾何最小二乗平均値の比の両側 90% 信頼区間は 0.80~1.25 の範囲内であった。水で服用したとき、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> の幾何最小二乗平均値の比は 0.90~1.11 の範囲内で、かつ、溶出試験で両剤の溶出挙動は類似していた。したがって、プラスグレル錠 20mg\*<sup>1</sup> とプラスグレル OD 錠 20mg は生物学的に同等であることが確認された\*<sup>2</sup>。

20mg 単回経口投与時の活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度推移 (空腹時)

OD 錠 20mg を水なしで服用



OD 錠 20mg を水で服用



プラスゲレル OD 錠 20mg (水なしで服用) 又はプラスゲレル錠 20mg\*<sup>1</sup> (水で服用) を単回経口投与時の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ (空腹時)

投与量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
OD錠20mg (水なしで服用)	24	244±84.8	0.733±0.354	275±50.3	4.11±0.830
錠20mg* <sup>1</sup> (水で服用)	24	258±113	0.729±0.194	280±63.7	4.02±1.09

Mean±SD

プラスゲレル OD 錠 20mg (水で服用) 又はプラスゲレル錠 20mg\*<sup>1</sup> (水で服用) を単回経口投与時の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ (空腹時)

投与量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
OD錠20mg (水で服用)	24	218±91.2	0.583±0.374	230±57.7	3.95±1.13
錠20mg* <sup>1</sup> (水で服用)	24	223±82.0	0.816±0.309	234±46.4	3.96±0.921

Mean±SD

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度 T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間 AUC<sub>0-12h</sub>: 投与開始 12 時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積

t<sub>1/2</sub>: 終末相の消失半減期

\*1 2019 年に販売中止、2021 年 3 月末日で経過措置期間が満了した。

\*2 本生物学的同等性試験は、『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号) 別紙 4 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン』及び『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号) 別紙 1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』に準じて実施した。

### (3)中毒域

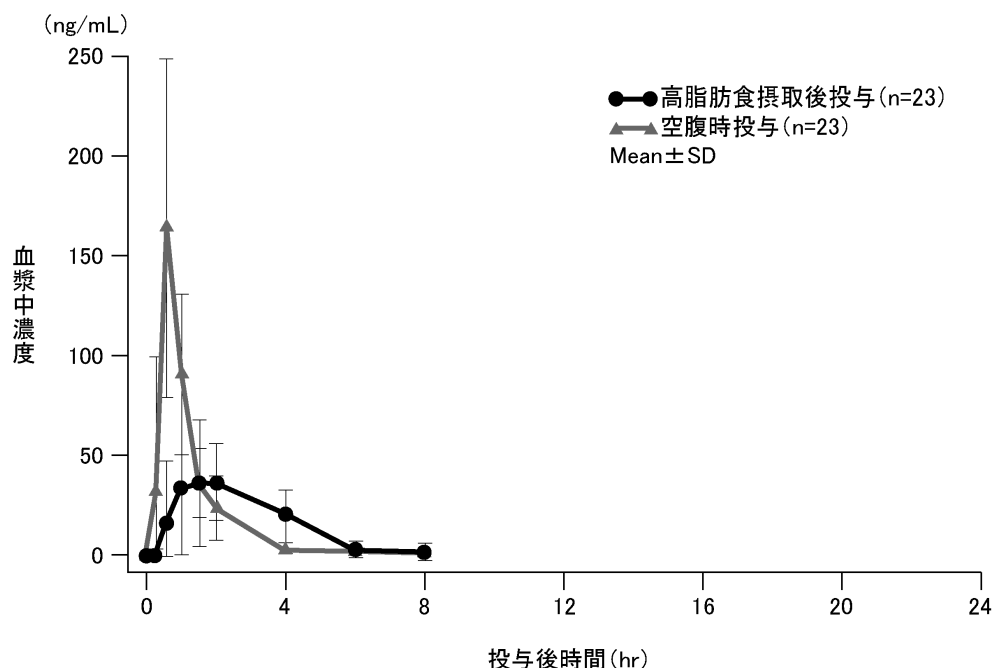
該当資料なし

### (4)食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

健康成人男性 23 例にプラスゲレル 20mg をクロスオーバー法にて空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の薬物動態は、空腹時では食後投与と比較して C<sub>max</sub> が約 3.3 倍に増加したが、AUC に顕著な差は認められなかった(「V.5.(2)3 食事 PK 試験 (CS0747S-A-J112)」参照)。

空腹時及び高脂肪食摂取後での 20mg 単回投与時の活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度推移



空腹時及び高脂肪食摂取後単回経口投与時の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

パラメータ	空腹時投与 (n=23)	高脂肪食摂取後投与 (n=23)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	168.887 (45.2)	51.214 (57.6)
AUC <sub>0-8h</sub> (ng・hr/mL)	167.427 (29.7)	129.748 (36.6)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	170.410 (29.6)	146.380 (57.0)
T <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup>	0.500 (0.25~1.00)	2.000 (0.50~4.00)
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.835 (51.1)	1.357 (80.6)

a) 中央値 (最小値~最大値)

幾何平均値 (幾何 CV%)

AUC<sub>0-8h</sub>: 投与開始 8 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>0-inf</sub>: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

2) 併用薬の影響

<外国人データ>

① ケトコナゾールとの相互作用

プラスグレル塩酸塩と CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与について検討した。

健康成人を対象に、投与 1 日にプラスグレル塩酸塩 60mg (初回負荷用量)、投与 2~6 日目はプラスグレル塩酸塩 15mg (維持用量) を 1 日 1 回経口投与した。ケトコナゾールは併用 3 日前より 1 日 400mg を投与した。その結果、併用投与により、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較して活性代謝物 R-138727 の C<sub>max</sub> は 60mg 及び 15mg 投与で約 46% 及び約 34% 低下したが、AUC<sub>0-24h</sub> への影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制率 (20µM ADP 惹起) は 60mg 及び 15mg 投与時のいずれもケトコナゾール併用による影響は認められなかった。

プラスグレル塩酸塩単独投与時及びケトコナゾール併用投与時の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

プラスグレル塩酸塩投与量	パラメータ	プラスグレル塩酸塩単独 (n=18)	プラスグレル塩酸塩 +ケトコナゾール (n=18)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] <sup>a)</sup>
60mg	C <sub>max</sub> (ng/mL)	465.4	252.8	0.54 [0.45~0.66]
	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・hr/mL)	452.5	402.6	0.89 [0.80~0.99]
	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr)	0.50	0.51	0.00* [0.00~0.50]
15mg	C <sub>max</sub> (ng/mL)	89.7	59.6	0.66 [0.56~0.79]
	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・hr/mL)	91.0	97.1	1.07 [0.97~1.18]
	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr)	0.50	0.50	0.00* [0.00~0.20]

a) AUC 及び C<sub>max</sub> の同等性を示す 90%信頼区間の事前設定範囲は、それぞれ 0.8~1.25 及び 0.75~1.33

b) T<sub>max</sub> は中央値又は中央値の差 (\*) を示す

AUC<sub>0-24h</sub>: 投与開始 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

② リファンピシンとの相互作用

プラスグレル塩酸塩と CYP3A、CYP2B6 の誘導剤であるリファンピシンとの併用投与について検討した。健康成人を対象に、投与 1 日目にプラスグレル塩酸塩 60mg (初回負荷用量)、投与 2~6 日目はプラスグレル塩酸塩 10mg (維持用量) を 1 日 1 回経口投与した。リファンピシンは併用 8 日前より 1 日 600mg を投与した。その結果、併用投与により、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較して活性代謝物 R-138727 の薬物動態及び血小板凝集抑制率 (20µM ADP 惹起) に影響は認められなかった。

プラスグレル塩酸塩単独投与時及びリファンピシン併用投与時の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

プラスグレル塩酸塩投与量	パラメータ	プラスグレル塩酸塩単独 (n=30)	プラスグレル塩酸塩+リファンピシン (n=29)	幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
60mg	C <sub>max</sub> (ng/mL)	362	368	1.02 [0.856~1.21]
	AUC <sub>last</sub> (ng・hr/mL)	431	417	0.966 [0.898~1.04]
	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	0.500	0.520	-0.02* [-0.250~0]
10mg	C <sub>max</sub> (ng/mL)	44.1	38.9	0.883 [0.747~1.05]
	AUC <sub>last</sub> (ng・hr/mL)	48.1	48.3	1.00 [0.933~1.08]
	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	0.500	0.500	0* [0~0.470]

a) T<sub>max</sub> は中央値又は中央値の差 (\*) を示す

③ ランソプラゾールとの相互作用<sup>20)</sup>

プラスグレル塩酸塩とプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールとの併用投与について検討した。健康成人に、ランソプラゾール 30mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、7 日目にプラスグレル塩酸塩 60mg を併用投与した。その結果、併用投与により、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較して活性代謝物 R-138727 の C<sub>max</sub> が約 29%低下したが、T<sub>max</sub>、AUC への影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制率 (20 $\mu$ M ADP 惹起) への併用による影響は認められなかった。

プラスグレル塩酸塩単独投与時及びランソプラゾール併用投与時の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

パラメータ	プラスグレル塩酸塩単独 (n=24)	プラスグレル塩酸塩+ランソプラゾール (n=24)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] <sup>a)</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	570	406	0.711 [0.622~0.813]
AUC <sub>last</sub> (ng・hr/mL)	589	511	0.869 [0.823~0.916]
T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr)	0.5	0.509	p=0.342*

\* : Wilcoxon の符号順位和検定

a) AUC 及び C<sub>max</sub> の同等性を示す 90%信頼区間の事前設定範囲は、それぞれ 0.8~1.25 及び 0.75~1.33

b) T<sub>max</sub> は中央値を示す

④ ラニチジンとの相互作用<sup>21)</sup>

プラスグレル塩酸塩と H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤であるラニチジンとの併用投与について検討した。健康成人に、ラニチジン 150mg を 1 日 2 回 9 日間経口投与し、2 日目にプラスグレル塩酸塩 60mg (初回負荷用量) を単回投与し 3 日目から 9 日目まで 10mg (維持用量) を 1 日 1 回併用投与した。その結果、併用投与では、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較して 60mg 投与において活性代謝物 R-138727 の C<sub>max</sub> が約 14%低下したが、T<sub>max</sub>、AUC への影響は認められなかった。10mg 投与では C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC への影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制率 (20 $\mu$ M ADP 惹起) への併用による影響は認められなかった。

プラスグレル塩酸塩単独投与時及びラニチジン併用投与時の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

プラスグレル塩酸塩投与量	パラメータ	プラスグレル塩酸塩単独 (n=23)	プラスグレル塩酸塩 +ラニチジン (n=22)	幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
60mg	C <sub>max</sub> (ng/mL)	470	402	0.856 [0.704~1.04]
	AUC <sub>last</sub> (ng・hr/mL)	511	460	0.901 [0.835~0.971]
	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	0.50	0.50	0* [-0.25~0]
10mg	C <sub>max</sub> (ng/mL)	77.6	79.4	1.02 [0.894~1.17]
	AUC <sub>last</sub> (ng・hr/mL)	73.0	71.8	0.983 [0.931~1.04]
	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	0.50	0.50	0* [-0.20~0]

a) T<sub>max</sub> は中央値又は中央値の差 (\*) を示す

⑤ ワルファリンとの相互作用

健康成人に、ワルファリン 15mg を単回投与した。14 日間のウォッシュアウト期間後、投与 1 日目にプラスグレル塩酸塩 60mg (初回負荷用量)、2~11 日目はプラスグレル塩酸塩 10mg (維持用量) を 1 日 1 回経口投与し、投与 6 日目 (維持用量投与中) にワルファリン 15mg を併用投与した。プラスグレル塩酸塩とワルファリンの併用により、ワルファリンの INR (international normalized ratio) 及びプロトロンビン時間 (PT ; prothrombin time) への影響は認められなかった。一方で、プラスグレル塩酸塩単独投与と比べて、併用投与 12 及び 24 時間後では出血時間は同様であったが、48 時間後では出血時間が延長した。

ワルファリン単独投与時及びプラスグレル塩酸塩とワルファリン併用投与時の INR 及び PT の薬学パラメータ

パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比 [90%信頼区間]
	プラスグレル塩酸塩 10mg +ワルファリン 15mg (n=14)	ワルファリン 15mg (n=14)	
INR <sub>max</sub>	1.40	1.38	1.01 [0.942~1.09]
PT <sub>max</sub> (秒)	18.8	17.8	1.05 [0.972~1.14]

INR<sub>max</sub> 及び PT<sub>max</sub> の同等性を示す 90%信頼区間の事前設定範囲は 0.8~1.25

プラスグレル塩酸塩単独投与時及びプラスグレル塩酸塩とワルファリン併用投与時の出血時間

時間	出血時間の幾何平均値の比 [90%信頼区間] <sup>a)</sup>	比 [90%信頼区間]	p 値
	プラスグレル塩酸塩 10mg+ワルファリン 15mg (n=14)	(プラスグレル塩酸塩+ワルファリン) /投与前 <sup>b)</sup>	
投与前 <sup>b)</sup>	1.50 [1.32~1.71]	—	—
12	1.47 [1.29~1.66]	0.974 [0.815~1.16]	0.804
24	1.71 [1.51~1.94]	1.14 [0.951~1.36]	0.235
48	2.04 [1.80~2.32]	1.36 [1.14~1.62]	0.005

a) 出血時間の比 = 出血時間 / 投与 1 日目の投与前の出血時間

Wilcoxon の符号順位和検定

b) 投与前: 投与 6 日目のプラスグレル塩酸塩 10mg+ワルファリン 15mg 投与前  
(投与 5 日目のプラスグレル塩酸塩単独投与から 24 時間後)

注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制では 3.75mg/日である。



## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

ノンコンパートメントモデルにて解析した。

## (2)吸収速度定数

プラスグレル塩酸塩を空腹時に経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の初回通過代謝による吸収速度定数 (K12) は約  $3.84\text{hr}^{-1}$  であった。食後投与では、空腹時投与と比べて K12 は約 62% 低値であった (母集団薬物動態解析による推定値)。

## (3)消失速度定数

健康成人にプラスグレル塩酸塩 20mg を単回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の消失速度定数 (幾何平均値) は約  $0.200\text{hr}^{-1}$  であった。

## (4)クリアランス

該当資料なし

## (5)分布容積

該当資料なし

## (6)その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

## (1)解析方法

Depot コンパートメントへの吸収には 0 次過程、活性代謝物 R-138727 には循環血中の R-95913 からの代謝と初回通過代謝を考慮した 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデル、R-95913 には 1 次吸収/1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルを設定した。

## (2)パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の対象試験は、虚血性脳血管障害患者を対象とした 1 試験、慢性期脳梗塞症患者を対象とした 2 試験、PCI を施行予定の ACS 患者を対象とした 1 試験、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象とした 3 試験及び健康被験者を対象とした 8 試験である。初回申請時に構築した母集団薬物動態/薬力学モデルに、慢性期脳梗塞症患者及び虚血性脳血管障害患者を対象に実施した臨床試験データを追加してモデルを更新した。体重は、プラスグレル塩酸塩投与後の血漿中活性代謝物 R-138727 濃度の経時推移に最も大きい影響を及ぼす共変量と考えられた。R-138727 のクリアランス (CL20) は体重にほぼ比例し、低体重被験者は高体重被験者よりも CL20 が低かった。また、体重は R-95913 のクリアランス (CL32) 及び分布容積 (V3) とも相関があり、低体重被験者は高体重被験者よりも CL32 及び V3 が低かった。体重 40 及び 100kg の脳血管障害患者にプラスグレル 3.75mg を投与したときの R-138727 の AUC は、体重 60kg の脳血管障害患者と比較して、それぞれ 36.8% 上昇及び 35.7% 低下した。これと対応して、体重 40 及び 100kg の脳血管障害患者にプラスグレル 3.75mg を投与したときの定常状態時の IPA の投与前値は、体重 60kg の脳血管障害患者と比較して、それぞれ 14.1% 上昇及び 26.6% 低下した。しかし、体重による薬物動態の変動に伴う薬力学指標の差異は、脳血管疾患患者での薬力学の被験者間のばらつきの範囲内である。また、R-138727 の曝露 (定常状態時の  $\text{AUC}_{\text{tau}}$ ) 上昇によって全出血性イベント発現率がやや上昇するものの、全出血性イベントに対して低体重 (50kg 以下) はリスク因子ではなかった。

したがって、体重は R-138727 の薬物動態に影響するが、薬力学及び全出血性イベントに対して大きな影響を及ぼさず、臨床的意義のある差ではないと考えられる。

年齢は R-95913 のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼすが、R-138727 の薬物動態パラメータには影響を及ぼさなかった。体重分布が重なる範囲では、年齢 75 歳以上及び 75 歳未満の被験者での R-138727 の定

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

常状態時の  $AUC_{tau}$  の分布に顕著な差は認められず、プラスグレル塩酸塩投与後の血漿中 R-138727 濃度及び薬力学の経時推移に及ぼす年齢の影響はわずかであった。また、高齢（75 歳以上）は全出血性イベント発現のリスク因子ではなかった。したがって、年齢は R-95913 の薬物動態に影響するが、臨床的意義はないと考えられる。

プラスグレル塩酸塩の吸収は、空腹時投与と比べて食後投与で遅延した。食後投与では、空腹時投与と比べて R-138727 の吸収速度定数及び R-95913 の吸収速度定数が低値であり、Depot コンパートメントへの 0 次吸収時間が長かった。シミュレーションの結果、空腹時投与と比較して、食後投与での R-138727 の  $C_{max}$  は約 40% 低下し、R-138727 の  $T_{max}$  はやや遅延した（空腹投与時 0.5 時間、食後投与時 1 時間）。R-138727 の AUC は食事の影響を受けず、空腹時投与及び食後投与での薬力学の経時推移の差はわずかであった。したがって、食事の有無は R-138727 の薬物動態に影響するが、プラスグレル 3.75mg 投与後の血小板凝集抑制レベルに大きな差を生じさせず、臨床的意義はないと考えられる。そのため、プラスグレル塩酸塩は空腹時又は食後に投与可能である。

R-138727 及び R-95913 の薬物動態は、性別、肝機能、腎機能、喫煙習慣、アスピリン併用の有無、病態、並びに CYP（2B6、2C19、2C9、及び 3A5）の遺伝子多型により顕著な影響を受けなかった。

### 4. 吸 収

#### <外国人データ>

プラスグレル塩酸塩を健康被験者に経口投与したときの吸収率は、少なくとも 79% であった（「Ⅶ.7.排泄」参照）。

#### バイオアベイラビリティ

##### <動物データ（ラット）>

ラットにプラスグレルを経口投与した際の R-138727 の絶対バイオアベイラビリティは約 25% であった（活性代謝物を静脈内投与したときの R-138727 の AUC との比較に基づく）。

### 5. 分 布

#### (1)血液－脳関門通過性

「Ⅶ.5.(5)その他の組織への移行性」参照

#### (2)血液－胎盤関門通過性

##### <動物データ（ラット）>

絶食した妊娠 13 及び 18 日目のラット（各時点 n=3）に  $^{14}C$ -プラスグレル 5mg/kg を単回経口投与し、投与 1、24、48 時間後における親動物及び胎児の組織中放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィにより測定した。

投与 1 時間後における胎児の放射能濃度は親動物の血中濃度の 0.3 倍程度であり、その濃度は投与 48 時間後には 3~4% まで低下した。この結果から、プラスグレルの代謝物は、わずかに胎盤を通過することが示された。

<sup>14</sup>C-プラスグレル単回経口投与時の胎児における組織中放射能濃度推移（ラット）

組織		放射能濃度 (ng eq. of プラスグレル/g tissue)					
		13日目			18日目		
		1hr	24hr	48hr	1hr	24hr	48hr
親動物	血液	3,680 (1.00)	436 (1.00)	252 (1.00)	5,663 (1.00)	539 (1.00)	250 (1.00)
	羊水	NS	NS	NS	205 (0.04)	202 (0.37)	ND
	乳腺	1,584 (0.43)	131 (0.30)	92 (0.37)	3,276 (0.58)	620 (1.15)	259 (1.04)
	卵巣	3,360 (0.91)	292 (0.67)	102 (0.40)	4,379 (0.77)	324 (0.60)	113 (0.45)
	胎盤	2,197 (0.60)	205 (0.47)	139 (0.55)	4,051 (0.72)	361 (0.67)	119 (0.48)
	子宮	2,762 (0.75)	330 (0.76)	167 (0.66)	4,034 (0.71)	308 (0.57)	159 (0.64)
	卵巣囊液	239 (0.06)	45 (0.10)	ND	NS	NS	NS
胎児	血液	NS	NS	NS	1,795 (0.32)	131 (0.24)	46 (0.18)
	脳	NS	NS	NS	1,114 (0.20)	62 (0.12)	ND
	心臓	NS	NS	NS	1,453 (0.26)	115 (0.21)	ND
	腎	NS	NS	NS	1,647 (0.29)	125 (0.23)	ND
	肺	NS	NS	NS	1,580 (0.28)	97 (0.18)	34 (0.14)
	肝	NS	NS	NS	1,869 (0.33)	324 (0.60)	82 (0.33)

ND：検出せず

NS：測定せず

括弧内の数値は、親動物の血液に対する組織中濃度の比

## (3) 乳汁への移行性

## ＜動物データ（ラット）＞

授乳期のラット（n=3）に<sup>14</sup>C-プラスグレル 5mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、24、48、72 時間後における乳汁中の放射能濃度を液体シンチレーション計数法により測定した。

投与 24 時間までの放射能の乳汁中濃度と血漿中濃度の比は 1.72～4.78、投与後 48 時間では 0.58 であった。放射能の半減期は授乳ラットの乳汁中で 9.5 時間、血漿中で 18 時間であった。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

## ＜動物組織内濃度データ（ラット）＞

ラットに<sup>14</sup>C-プラスグレルを単回経口投与した場合、組織中放射能濃度は多くの組織で投与 1 時間後に最高値を示し、胃、小腸、肝臓、腎臓及び膀胱では血液中よりも高い放射能濃度を認めた。これらに加え、投与 72 時間後では甲状腺及び大動脈でも血液中よりも高い放射能濃度を認めた。その他の組織では、血液中と同程度かそれ以下であった。また、反復投与した場合、投与 14 日目には組織への分布がほぼ定常状態に達した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<sup>14</sup>C-プラスグレル単回経口投与時の組織中放射能濃度推移（ラット）

組織	放射能濃度 (ng eq. of プラスグレル/g tissue)							
	1hr	2hr	4hr	8hr	12hr	24hr	48hr	72hr
血液	2,411	1,417	1,161	922	673	304	271	165
大脳	189	104	140	49	27	20	23	11
小脳	198	53	111	34	53	13	3	9
延髄	201	90	147	60	35	20	11	6
脊髄	127	81	111	55	43	18	54	9
脳下垂体	776	646	434	514	282	304	211	60
眼球	99	45	74	14	13	0	0	0
ハーダー腺	1,320	508	424	339	197	158	54	31
甲状腺	2,392	1,883	1,290	1,384	1,053	808	400	244
下顎腺	1,190	508	442	304	152	84	80	54
下顎リンパ節	674	348	355	241	200	36	31	79
胸腺	637	269	245	167	96	77	71	54
心臓	1,295	634	503	399	215	123	89	62
肺	2,445	1,575	1,245	948	519	360	243	162
肝臓	17,308	8,578	6,326	4,577	3,046	1,708	997	744
腎臓	6,648	3,371	3,456	2,116	1,298	762	560	497
副腎	2,312	968	761	612	372	210	151	108
脾臓	1,106	522	498	715	205	141	86	68
膵臓	1,329	676	742	411	215	141	74	23
脂肪	393	211	276	164	43	46	23	9
褐色脂肪	1,190	646	387	347	157	107	94	111
腸間膜リンパ節	1,638	834	692	907	721	181	109	99
骨格筋	658	286	274	181	114	79	31	31
大腿骨	124	247	113	146	69	28	9	48
皮膚	1,011	553	450	279	173	110	89	111
骨髄	1,032	421	505	393	306	169	74	34
大動脈	2,825	1,667	1,311	629	729	821	331	491
睾丸	532	244	200	135	98	56	40	37
精巣上体	943	334	361	258	152	82	40	37
前立腺	1,369	516	484	359	154	146	120	57
精囊	964	744	590	477	271	184	114	62
包皮腺	1,156	929	671	457	303	289	154	45
胃	2,955	806	645	2,484	497	348	137	82
小腸	16,511	14,346	16,926	7,819	10,319	1,253	1,005	889
盲腸	1,378	8,042	18,190	18,198	12,065	7,160	1,131	1,206
膀胱	374,623	176,484	94,108	1,174	12,411	13,155	5,614	1,053

Mean n=8

(6)血漿蛋白結合率

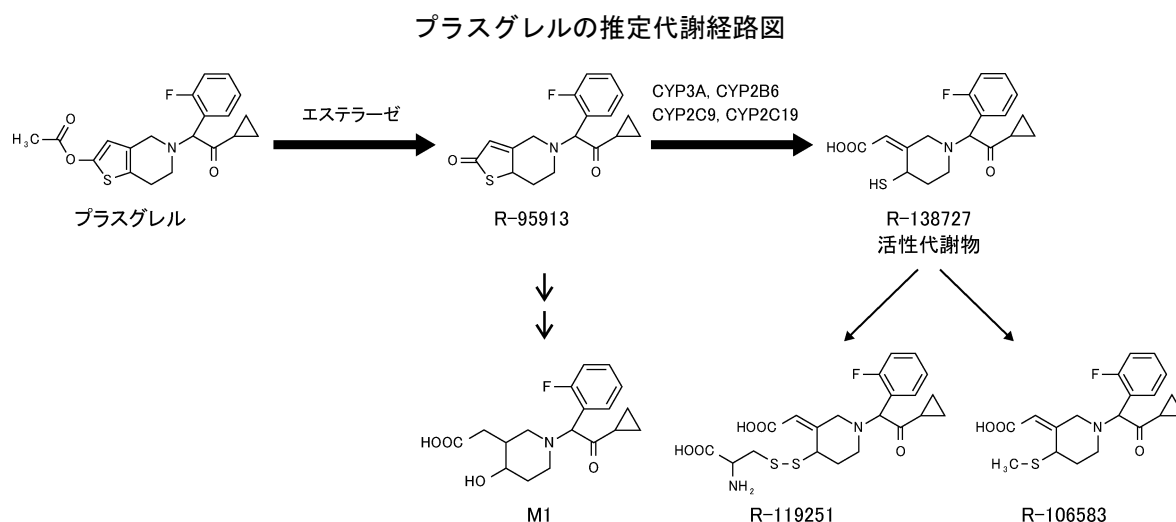
4%ヒト血清アルブミン (HSA) に活性代謝物 R-138727 を 100 及び 500ng/mL の濃度で添加し、超遠心法により HSA に対する活性代謝物 R-138727 の蛋白結合率を算出した結果、活性代謝物 R-138727 のヒト血清アルブミンに対する結合率は両濃度とも約 98%であった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

経口投与されたプラスグレル塩酸塩は、小腸細胞でヒトカルボキシルエステラーゼにより速やかに R-95913 に代謝され、さらに小腸及び肝臓の薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) により代謝され、活性代謝物で

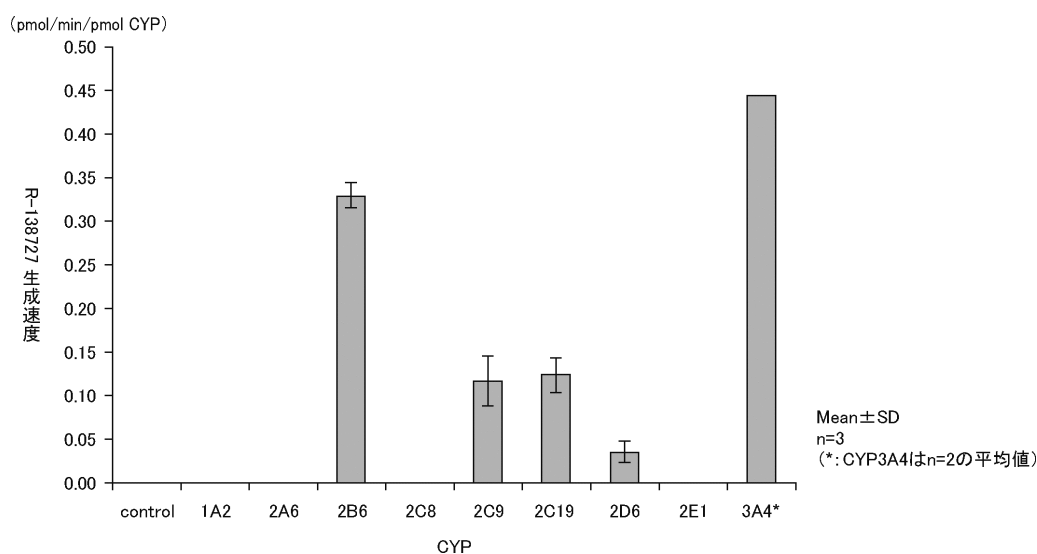
ある R-138727 が生成する。 *in vitro* 試験から R-138727 への代謝には、CYP3A 及び CYP2B6 が主たる酵素として関与することが示唆されている。



## (2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

プラスグレルから R-95913 に代謝される反応には、小腸細胞のヒトカルボキシルエステラーゼ（human carboxylesterase : hCE、分子種は主として hCE2）が関与すると考えられた。R-95913 から活性代謝物 R-138727 が生成する反応に関与する CYP 分子種を、9 種の発現 CYP 酵素分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4）及びヒト肝ミクロソームを用いて検討した。20 $\mu$ M の R-95913 を基質としたときの各発現酵素による R-138727 の生成速度は次図に示したように、CYP3A4 > CYP2B6 > CYP2C9  $\approx$  CYP2C19 の順であった。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2B6 のモノクローナル抗体で CYP2B6 活性を阻害した場合又はケトコナゾールで CYP3A4 活性を阻害した場合、R-138727 の生成は阻害されたが、一方、CYP2C9 活性又は CYP2C19 活性を阻害した場合は、R-138727 の生成は十分に抑制されなかった。以上、R-95913 から活性代謝物 R-138727 が生成する反応には、CYP3A4、CYP2B6 が主酵素として関与し、その他に CYP2C9 及び CYP2C19 の関与も認められた (*in vitro* 試験)（「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照）。

R-95913 (20 $\mu$ M) を基質とした時の R-138727 の生成速度



(3)初回通過効果の有無及びその割合

「Ⅶ.2.薬物速度論的パラメータ」及び「Ⅶ.3.母集団（ポピュレーション）解析」参照

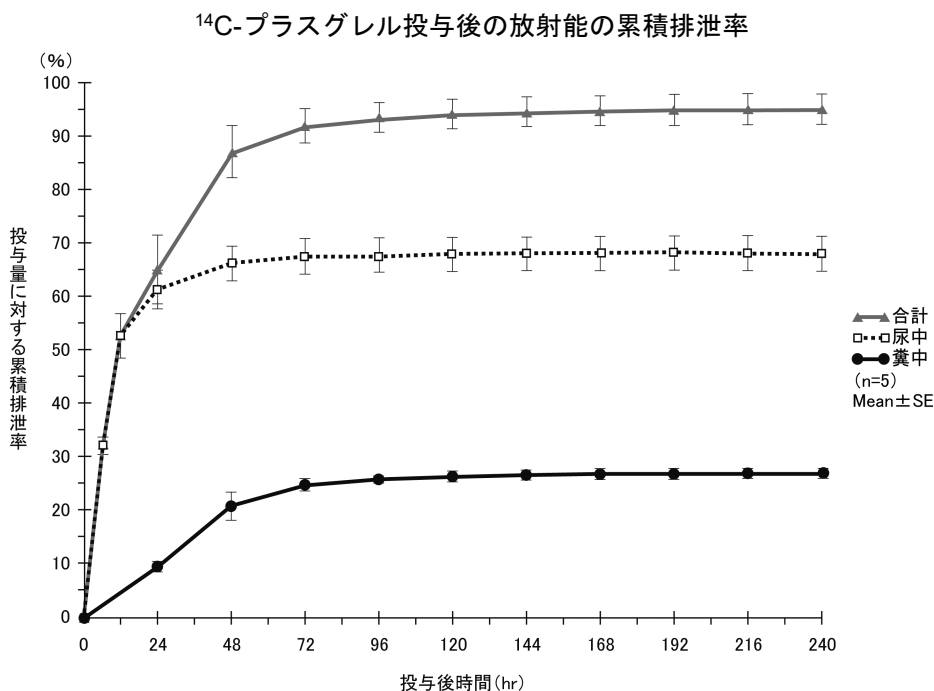
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「Ⅵ.2.(2) 5) 活性代謝物の薬理作用（*in vitro* 試験）」及び「Ⅶ.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

7. 排 泄

<外国人データ>

健康成人男性に <sup>14</sup>C-プラスグレル 15mg を単回経口投与した場合、投与 240 時間以内に放射能の累積排泄率は 95%以上に達し、放射能の約 68%が尿中から、約 27%が糞中から排泄された。



注 1) 投与 1 日目の糞中排泄率は 24 時間の値として記載 (n=2)  
 注 2) 本剤の承認用量は初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日である。

8. トランスポーターに関する情報

MDR1 を発現させたブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞を用いた検討により、プラスグレルとその代謝物 (R-95913 及び活性代謝物 R-138727) の方向性輸送には、MDR1 (P-gp) が関与しないことが示された (*in vitro* 試験)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

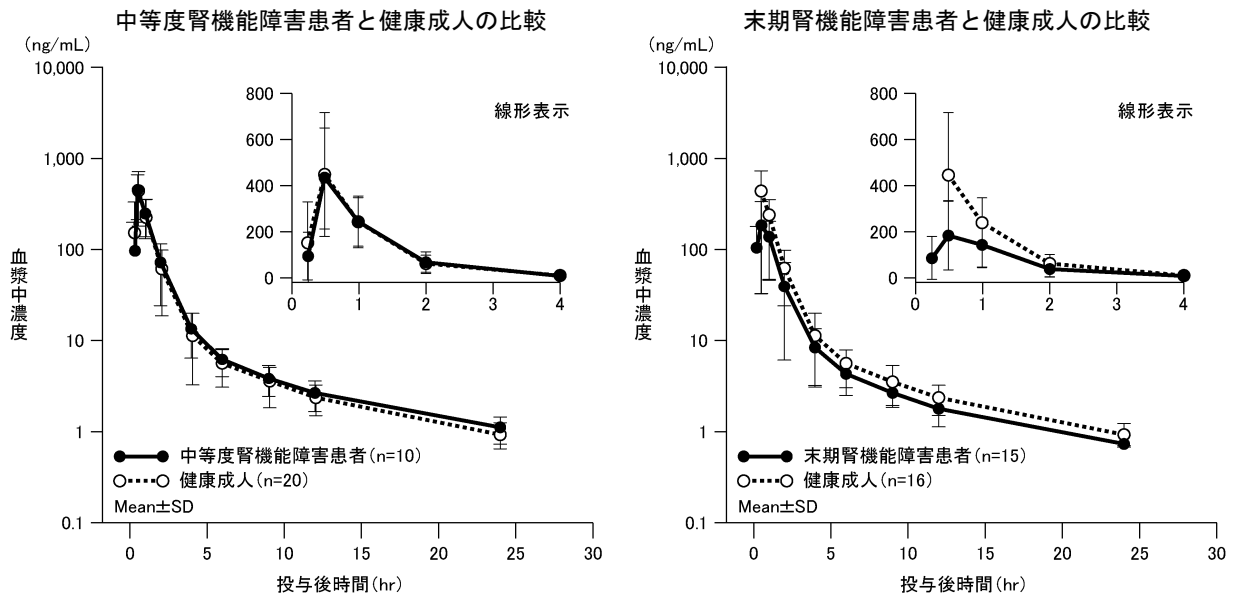
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

<外国人データ<sup>22)</sup>>

中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30～50mL/min）にプラスグレル 60mg を単回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の薬物動態は、健康成人と比較して差は認められなかった。透析を必要とする末期腎機能障害患者では、健康成人と比較して活性代謝物 R-138727 の AUC が約 31～47%及び C<sub>max</sub> が約 20～52%低下した。

腎機能障害患者と健康成人の活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度の比較（外国人データ）



腎機能障害患者と健康成人の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	患者	n	幾何最小二乗平均値 [90%信頼区間]	健康成人に対する 幾何最小二乗平均値 の比	90%信頼区間
C <sub>max</sub> (ng/mL)	健康成人	20	433 [350~536]	0.88	0.67~1.28
	中等度腎機能障害患者	10	385 [285~519]		
AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	健康成人	20	506 [438~584]	0.91	0.71~1.18
	中等度腎機能障害患者	10	464 [378~569]		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	健康成人	16	404.3 [288.4~566.7]	0.492	0.314~0.769
	末期腎機能障害患者	15	198.8 [144.3~273.9]		
AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	健康成人	16	444.5 [359.8~549.2]	0.579	0.457~0.733
	末期腎機能障害患者	15	257.3 [211.7~312.6]		

AUC<sub>0-t</sub> : 投与開始 t 時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積

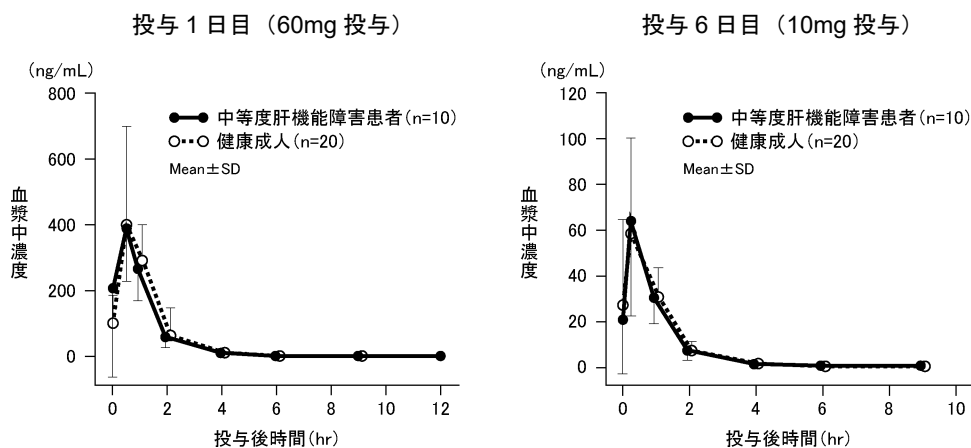
注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制では 3.75mg/日である。

(2)肝機能障害患者

<外国人データ<sup>23)</sup>>

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B\*）10 例に、投与 1 日目にプラスグレル 60mg 及び投与 2～6 日目にプラスグレル 10mg を 1 日 1 回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の薬物動態は、健康成人と比較して差は認められなかった。

肝機能障害患者と健康成人における活性代謝物 R-138727 血漿中濃度推移（外国人データ）



肝機能障害患者と健康成人の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

パラメータ		健康成人 (n=20)	中等度肝機能 障害患者 (n=10)	健康成人に対する 幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
投与 1 日目 (60mg 投与)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	403 (62.1)	368 (49.8)	0.912 [0.664~1.25]
	AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	477 (29.5)	466 (38.7)	0.917 [0.836~1.14]
	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	0.50 (0.50~1.00)	0.50 (0.25~0.50)	
投与 6 日目 (10mg 投与)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	51.8 (90.3)	59.3 (62.9)	1.14 [0.779~1.68]
	AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	56.9 (66.3)	61.5 (43.2)	1.08 [0.760~1.54]
	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	0.50 (0.25~2.00)	0.50 (0.50~1.00)	

a) 中央値（範囲）

幾何平均値（% CV）

注）本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制では 3.75mg/日である。

\* Child-Pugh 分類

肝性脳症、腹水、血清総ビリルビン値、血清アルブミン、プロトロンビン時間の 5 項目から肝臓の障害度を評価する。各項目の点数を合計し、5～6 点は A、7～9 点は B、10～15 点は C と分類する。

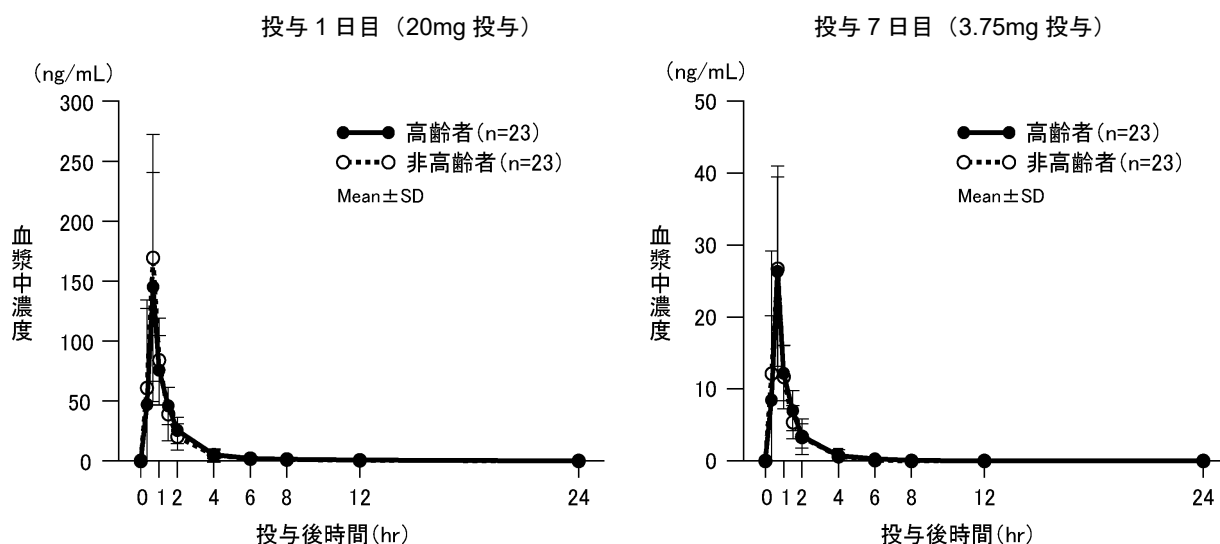
	1 点	2 点	3 点
血清アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
血清総ビリルビン (mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
プロトロンビン時間（延長の秒数） 又はプロトロンビン時間の INR	<4 <1.70	4~6 1.7~2.3	>6 >2.30
腹水（臨床症状）	なし	軽度	中等度
脳症のグレード	なし	1 又は 2	3 又は 4



(3)高年齢者<sup>4,5)</sup>

高年齢者（75歳以上）を対象に、投与1日目にプラスゲレル 20mg 及び投与2～7日目にプラスゲレル 3.75mg を1日1回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の薬物動態は、非高年齢者と比較して差は認められなかった（「V.5.(2)4 高年齢者 PK/PD 試験 (CS0747S-B-J110)」参照）。

## 高年齢者と非高年齢者における活性代謝物 R-138727 血漿中濃度推移



## 高年齢者と非高年齢者における活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

パラメータ	投与1日目：20mg 投与				投与7日目：3.75mg 投与			
	n	高年齢者	n	非高年齢者	n	高年齢者	n	非高年齢者
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22	134.331 (62.1)	23	153.319 (62.1)	23	25.227 (44.7)	23	24.942 (68.7)
AUC <sub>last</sub> (ng・hr/mL)	22	173.515 (34.7)	23	174.523 (35.9)	23	26.041 (31.2)	23	24.673 (38.8)
T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	22	0.568 (0.269)	23	0.587 (0.234)	23	0.587 (0.278)	23	0.609 (0.360)
t <sub>1/2</sub> (hr)	23	4.361 (60.9)	23	3.456 (90.3)	23	0.982 (65.7)	22	0.835 (50.5)

a) Mean (SD)

幾何平均値 (幾何 CV%)

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）〔出血を助長するおそれがある。〕

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

2.1 本剤は抗血小板剤であり、出血している患者に本剤を投与した場合に、出血を助長するおそれがある。出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）には本剤を投与しないこと。

2.2 本剤の成分（有効成分又は添加剤）に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

## 〈効能共通〉

- 8.1 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14 日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることができない場合は重大な出血のリスクが高まるので十分に観察すること。また、手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。[11.1.1、17.1.1 参照]
- 8.2 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止等を考慮すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 出血を示唆する臨床症状が疑われた場合には、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。[11.1.1 参照]
- 8.5 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。[11.1.2 参照]

## 〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

- 8.6 初回負荷投与時に出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[11.1.1 参照]
- 8.7 冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、本剤の血小板凝集抑制作用による出血のリスクが高まるので、穿刺部位等からの出血に十分注意すること。非 ST 上昇心筋梗塞患者を対象とした海外臨床試験において、海外での初回負荷用量を PCI 施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前及び PCI 施行時に分割投与した場合に、更なる有効性は認められず PCI 施行に関連した重大な出血リスクが増大したとの報告がある<sup>24)</sup>。[11.1.1 参照]
- 8.8 ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書の「警告」「有害事象」の項を必ず参照すること。

## 解説：

- 8.1 本剤は抗血小板剤であり、本剤を投与中に手術した場合は、出血を増長するおそれがある。冠動脈バイパス術（CABG）等の血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には 14 日以上十分な休薬期間を設定することが望ましいが、十分な休薬期間を設定できない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び待機的 PCI 対象試験において、プラスグレルの最終投与後 14 日以内に CABG が施行された患者は 13 例であり、集計可能な患者での CABG に関連した「大出血及び小出血」の発現率は 92.3%であった。投与終了翌日までに CABG を施行した場合を除くと、休薬期間は 6 日間 1 例、8 日間 2 例、12 日間 2 例、14 日間 1 例であった。

## 最終投与後 14 日以内に CABG が施行された患者における出血性イベント

	ACS-PCI 対象試験 (n=10)	待機的 PCI 対象試験 (n=3)	計 (n=13)
大出血	7	2	9
小出血	2	1	3
大出血+小出血	9	3	12 (92.3)

発現例数 (%)

- 8.2 及び 8.3 本剤を投与する際に最も注意しなければならない副作用は出血である。本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク（出血する可能性が高い患者、腎機能障害のある患者、低体重の患者、高齢者等）及び手術後の状態を考慮し、出血又は出血の増悪がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与による出血を示唆する臨床症状が疑われた場合には、直ちに血球検査等の適切な検査を実施すること（「Ⅷ.8.副作用」参照）。
- 8.4 本剤は抗血小板剤であり、投与中は出血しやすくなる。患者には、本剤服用中は血が止まりにくく、通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡すること、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう十分に指導すること。
- 8.5 チェノピリジン系薬剤では、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）が発現することが報告されている。本剤では、国内外の製造販売後において本剤との因果関係を否定できない TTP の発現が報告されていることから設定した。投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること（「Ⅷ.8.副作用 (1)重大な副作用と初期症状」参照）。
- 8.6 初回負荷投与によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分に考慮するよう、注意喚起した。
- 8.7 非 ST 上昇心筋梗塞患者を対象とした海外臨床試験（ACCOAST\*試験<sup>24)</sup>において、本邦における承認用量とは異なるが、初回負荷用量 60mg を冠動脈造影後に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前後にそれぞれ 30mg 投与した場合に、穿刺部位等からの PCI 施行に関連した出血リスクが増大したとの報告がある。冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、出血のリスクが高まるので、十分注意すること。
- \*) A Comparison of prasugrel at the time of percutaneous Coronary intervention Or as pretreatment At the time of diagnosis in patients with non-ST elevation myocardial infarction
- 注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日、虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制では 3.75mg/日である。
- 8.8 冠動脈ステントの添付文書に、ステント留置後の抗血小板療法に関する注意が記載されているため、ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 〈効能共通〉
- 9.1.1 出血傾向及びその素因のある患者（頭蓋内出血の既往のある患者）  
出血を生じるおそれがある。
- 9.1.2 高血圧が持続する患者  
本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。出血のリスクが高まる。
- 9.1.3 他のチェノピリジン系薬剤（クロピドグレル等）に対し過敏症の既往歴のある患者  
本剤投与後に血管浮腫を含む過敏症を発現するおそれがある。
- 9.1.4 低体重の患者（体重 50kg 以下）  
年齢、腎機能等の他の出血リスク因子及び血栓性イベントの発現リスクを評価した上で、必要に応じて減量も考慮すること。出血の危険性が増大するおそれがある。〔7.4、7.6、17.1.4 参照〕
- 〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
- 9.1.5 脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者  
海外臨床試験で、臨床用量を超える高用量において出血の危険性が増大したとの報告がある。〔17.1.2 参照〕

## 解説：

- 9.1.1 本剤は抗血小板剤であり、出血する可能性が高い患者に本剤を投与した場合は、出血を生じるおそれがあるので、出血に十分注意しながら慎重に投与すること。
- 9.1.2 高血圧が持続している患者では出血の危険性が增大する可能性があるため、高血圧が持続している患者に本剤を投与する場合には、出血に十分注意しながら慎重に投与すること。
- 9.1.3 海外自発報告において、他のチエノピリジン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者で、本剤投与後に血管浮腫を含む過敏症の発現が報告されている。他のチエノピリジン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者には、過敏症の発現に注意し、慎重に投与すること。
- 9.1.4 「V.4.用法及び用量に関連する注意」解説 7.4 及び 7.6 参照
- 9.1.5 海外で実施した急性冠症候群を対象とした臨床試験で、脳梗塞又は TIA の既往のある患者では大出血及び小出血の発現率が高かったことから設定した。脳梗塞又は TIA の既往のある患者に本剤を投与する場合には、出血に十分注意しながら慎重に投与すること。
- 海外では、有効性及び出血性イベントの複合エンドポイントに関する事後の解析結果から、脳梗塞又は TIA の既往はリスク因子であることが判明し、禁忌に設定されている。
- なお、国内で実施した第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、脳梗塞の既往のある患者（脳梗塞発症後 6 ヶ月以内の患者、75 歳以上の患者、抗凝固療法が必要な患者を除く）、TIA の既往のある患者、無症候性脳梗塞を合併した患者を対象に含めたが、これらの患者で出血リスクが高まる傾向は認められなかった。

## (2)腎機能障害患者

## 9.2 腎機能障害患者

## 9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

出血の危険性が增大するおそれがある。

## 解説：

国内臨床試験では、透析を受けている患者又は高度の腎機能障害のある患者は対象から除外した。高度の腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、出血に十分注意しながら慎重に投与すること。

## (3)肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。

## 解説：

高度の肝機能障害患者では凝固因子の産生が低下し、出血の危険性が增大する可能性がある。高度の肝機能障害患者に本剤を投与する場合には、出血に十分注意しながら慎重に投与すること。

## (4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。

解説：

妊婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

動物実験（ラット）で、胎児への移行が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること（「VII.5.分布 (2)血液－胎盤関門通過性」参照）。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。

解説：

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。授乳婦に投与する場合には治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること（「VII.5.(3)乳汁への移行性」参照）。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

生理機能が低下しているため、出血の危険性が増大するおそれがある。

解説：

一般に高齢者では、生理機能が低下していることにより、副作用が発現しやすくなることが考えられる。高齢者に本剤を投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

## 7. 相互作用

## (1)併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ワルファリン、ヘパリン、エドキサバン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプララーゼ等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン、ナプロキセン等		

## 解説：

これらの薬剤との併用は、相互に抗血栓作用を増強すると考えられ、これにより出血の危険性を増大させるおそれがあるので、本剤との併用には注意すること（「VII.1.(4) 2)併用薬の影響」参照）。

## 8. 副作用

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1)重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 出血（1.0%）

頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、消化管出血、心嚢内出血等の出血があらわれることがある。〔8.1-8.4、8.6、8.7 参照〕

## 11.1.2 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）

TTP の初期症状（倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等）が認められた場合には、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の処置を行うこと。〔8.5 参照〕

## 11.1.3 過敏症（頻度不明）

血管浮腫を含む過敏症があらわれることがある。

## 11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

## 11.1.5 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明）

解説：

11.1 特に注意が必要な副作用について、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

11.1.1 国内第Ⅲ相試験（ACS-PCI 対象試験：J301 試験、待機的 PCI 対象試験：J302 試験、J303 試験、J305 試験）において、総症例 3,060 例中 31 例（1.0%）に重大な出血が認められた。

重大な出血に関連した有害事象

器官別大分類/基本語	全体 N=3,060 n (%)	虚血性心疾患領域 N=1,055 n (%)	虚血性脳血管障害領域 N=2,005 n (%)
副作用発現患者	31 ( 1.0 )	13 ( 1.2 )	18 ( 0.9 )
神経系障害	7 ( 0.2 )	3 ( 0.3 )	4 ( 0.2 )
脳幹出血	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
脳出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
脳室内出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
被殻出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
くも膜下出血	2 ( 0.1 )	2 ( 0.2 )	0 ( 0.0 )
心臓障害	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
心タンポナーデ	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
心嚢内出血	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
血管障害	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
血腫	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
胃腸障害	13 ( 0.4 )	3 ( 0.3 )	10 ( 0.5 )
出血性胃潰瘍	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
出血性十二指腸潰瘍	3 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	3 ( 0.1 )
上部消化管出血	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
胃出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
胃十二指腸出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
下部消化管出血	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
メレナ	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
食道潰瘍出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
食道静脈瘤出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
肝胆道系障害	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
肝損傷	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
腎および尿路障害	2 ( 0.1 )	2 ( 0.2 )	0 ( 0.0 )
血尿	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
腎損傷	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
一般・全身障害および投与部位の状態	3 ( 0.1 )	3 ( 0.3 )	0 ( 0.0 )
血管穿刺部位血腫	3 ( 0.1 )	3 ( 0.3 )	0 ( 0.0 )
傷害、中毒および処置合併症	4 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	3 ( 0.1 )
硬膜下血腫	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
前腕骨折	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
処置による出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )

MedDRA/J Ver. 23.1

11.1.2 国内及び海外の臨床試験において、プラスグレル投与群での血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の報告はなかったが、国内外の製造販売後において認められた。本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験において重篤な過敏症が 1 例報告され、国内外の製造販売後においても認められた。



本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 及び 11.1.5 本剤と同様の血小板凝集抑制作用を有する抗血小板剤を投与された患者において、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症が報告されている。国内第Ⅲ相試験においても重篤な副作用が報告されており、本剤投与時には注意が必要と考え、設定した。

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	0.1～1%未満
血液		貧血、血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少
出血傾向	皮下出血（8.3%）、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、歯肉出血、結膜出血、創傷出血	便潜血、痔出血、処置による出血、血腫、咯血、胃腸出血、網膜出血、出血、上部消化管出血、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、紫斑、硝子体出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、点状出血、血管偽動脈瘤、不正子宮出血
肝臓	肝機能障害	$\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇
腎臓		腎機能障害、尿蛋白増加
精神神経系		浮動性めまい、味覚障害、しびれ、回転性めまい
消化器		下痢、便秘、悪心・嘔吐、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部不快感、胃炎、胃・十二指腸潰瘍
過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹
循環器		期外収縮、血圧上昇、狭心症
その他		尿酸上昇、末梢性浮腫、背部痛、血管穿刺部位腫脹、血中甲状腺刺激ホルモン増加、尿糖上昇、倦怠感

### 解説：

国内第Ⅲ相試験（ACS-PCI 対象試験：J301 試験、待機的 PCI 対象試験：J302 試験、J303 試験、J305 試験）の併合成績に基づき設定した。

国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現率

副作用発現率は、虚血性心疾患領域の第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び待機的 PCI 対象試験の成績に、虚血性脳血管障害領域の J303 試験及び J305 試験の成績を合算した。

総症例 3,060 例中 1,118 例（36.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

国内第Ⅲ相試験における副作用発現率

器官別大分類/基本語	全体 N=3,060 n (%)	虚血性心疾患領域 N=1,055 n (%)	虚血性脳血管障害領域 N=2,005 n (%)
<b>副作用発現患者</b>	<b>1118 ( 36.5 )</b>	<b>487 ( 46.2 )</b>	<b>631 ( 31.5 )</b>
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>13 ( 0.4 )</b>	<b>2 ( 0.2 )</b>	<b>11 ( 0.5 )</b>
胃腸炎	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
歯周炎	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
結膜炎	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
上咽頭炎	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
憩室炎	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
非定型マイコバクテリア感染	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
口腔ヘルペス	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
肺炎	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
足部白癬	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
<b>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）</b>	<b>8 ( 0.3 )</b>	<b>1 ( 0.1 )</b>	<b>7 ( 0.3 )</b>
腫瘍出血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
結腸癌	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
胃癌	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
肺の悪性新生物	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
リンパ腫	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
肝転移	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
リンパ節転移	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
直腸癌	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
肺転移	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
食道癌	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>23 ( 0.8 )</b>	<b>14 ( 1.3 )</b>	<b>9 ( 0.4 )</b>
貧血	18 ( 0.6 )	10 ( 0.9 )	8 ( 0.4 )
鉄欠乏性貧血	3 ( 0.1 )	3 ( 0.3 )	0 ( 0.0 )
血小板減少症	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
低色素性貧血	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
<b>免疫系障害</b>	<b>1 ( 0.0 )</b>	<b>1 ( 0.1 )</b>	<b>0 ( 0.0 )</b>
過敏症	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
<b>内分泌障害</b>	<b>2 ( 0.1 )</b>	<b>0 ( 0.0 )</b>	<b>2 ( 0.1 )</b>
甲状腺腫	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
甲状腺機能亢進症	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>24 ( 0.8 )</b>	<b>5 ( 0.5 )</b>	<b>19 ( 0.9 )</b>
高尿酸血症	14 ( 0.5 )	4 ( 0.4 )	10 ( 0.5 )
糖尿病	4 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	3 ( 0.1 )
食欲減退	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
脂質異常症	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
痛風	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
耐糖能障害	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
高脂血症	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
肥満	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
<b>精神障害</b>	<b>6 ( 0.2 )</b>	<b>1 ( 0.1 )</b>	<b>5 ( 0.2 )</b>
不眠症	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
うつ病	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )

器官別大分類/基本語	全体 N=3,060 n (%)	虚血性心疾患領域 N=1,055 n (%)	虚血性脳血管障害領域 N=2,005 n (%)
神経症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神病性障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
身体疾患による精神病性障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
自殺企図	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>神経系障害</b>	<b>65 (2.1)</b>	<b>8 (0.8)</b>	<b>57 (2.8)</b>
頭痛	6 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.2)
感覚鈍麻	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.3)
脳微小出血	7 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.3)
脳梗塞	5 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
味覚障害	5 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
浮動性めまい	6 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
脳幹出血	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
脳出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
視床出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
味覚不全	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
末梢性ニューロパチー	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
くも膜下出血	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.0)
大脳基底核出血	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
体位性めまい	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
頭蓋内出血	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
味覚減退	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
頭蓋内動脈瘤	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
脳室内出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
被殻出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
感覚障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
一過性全健忘	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
手根管症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肘部管症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
異常感覚	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
頭部不快感	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
重症筋無力症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
錯感覚	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脊髄硬膜外血腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
足根管症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血栓性脳梗塞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>眼障害</b>	<b>83 (2.7)</b>	<b>21 (2.0)</b>	<b>62 (3.1)</b>
結膜出血	45 (1.5)	12 (1.1)	33 (1.6)
網膜出血	18 (0.6)	5 (0.5)	13 (0.6)
硝子体出血	8 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.3)
緑内障	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
眼出血	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
強膜出血	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
白内障	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
核性白内障	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
結膜充血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ドライアイ	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼瞼血腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼充血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
視神経乳頭出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類/基本語	全体 N=3,060 n (%)	虚血性心疾患領域 N=1,055 n (%)	虚血性脳血管障害領域 N=2,005 n (%)
翼状片	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
網膜剥離	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>10 (0.3)</b>	<b>2 (0.2)</b>	<b>8 (0.4)</b>
回転性めまい	5 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
頭位性回転性めまい	3 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
耳出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
難聴	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>心臓障害</b>	<b>20 (0.7)</b>	<b>8 (0.8)</b>	<b>12 (0.6)</b>
心房細動	3 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
上室性期外収縮	3 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
心タンポナーデ	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
動悸	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心嚢内出血	2 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)
心室性期外収縮	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
狭心症	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心不全	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心肺停止	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
プリンツメタル狭心症	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>血管障害</b>	<b>36 (1.2)</b>	<b>29 (2.7)</b>	<b>7 (0.3)</b>
血腫	22 (0.7)	21 (2.0)	1 (0.0)
高血圧	7 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.3)
出血	5 (0.2)	5 (0.5)	0 (0.0)
出血性ショック	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
動脈出血	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸骨動脈閉塞	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>190 (6.2)</b>	<b>85 (8.1)</b>	<b>105 (5.2)</b>
鼻出血	165 (5.4)	72 (6.8)	93 (4.6)
喀血	18 (0.6)	9 (0.9)	9 (0.4)
血胸	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
間質性肺疾患	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
喘息	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咳嗽	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
肺出血	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
<b>胃腸障害</b>	<b>206 (6.7)</b>	<b>74 (7.0)</b>	<b>132 (6.6)</b>
歯肉出血	37 (1.2)	14 (1.3)	23 (1.1)
痔出血	16 (0.5)	7 (0.7)	9 (0.4)
便秘	16 (0.5)	6 (0.6)	10 (0.5)
下痢	12 (0.4)	6 (0.6)	6 (0.3)
胃食道逆流性疾患	14 (0.5)	3 (0.3)	11 (0.5)
腹部不快感	8 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.3)
血便排泄	11 (0.4)	4 (0.4)	7 (0.3)
肛門出血	9 (0.3)	4 (0.4)	5 (0.2)
上腹部痛	8 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.3)
胃腸出血	7 (0.2)	6 (0.6)	1 (0.0)
慢性胃炎	6 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.2)
胃潰瘍	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
出血性胃潰瘍	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
メレナ	6 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.1)

器官別大分類/基本語	全体 N=3,060 n (%)	虚血性心疾患領域 N=1,055 n (%)	虚血性脳血管障害領域 N=2,005 n (%)
口内炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	5 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
胃炎	4 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
大腸ポリープ	5 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
口腔内出血	5 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.0)
悪心	3 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
上部消化管出血	7 (0.2)	5 (0.5)	2 (0.1)
嘔吐	4 (0.1)	4 (0.4)	0 (0.0)
びらん性胃炎	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
大腸出血	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
下部消化管出血	4 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)
虚血性大腸炎	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
出血性腸憩室	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.0)
十二指腸潰瘍	5 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
変色便	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃出血	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
消化不良	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
後腹膜血腫	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
直腸出血	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
腹部膨満	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
腸炎	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃十二指腸出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
吐血	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
マロリー・ワイス症候群	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
腹痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
便習慣変化	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇炎	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
十二指腸ポリープ	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸障害	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸ポリープ出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯肉腫脹	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇出血	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道不快感	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食道潰瘍出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食道静脈瘤出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口の錯感覚	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯周病	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌血腫	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯の脱落	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>38 (1.2)</b>	<b>18 (1.7)</b>	<b>20 (1.0)</b>
肝機能異常	30 (1.0)	16 (1.5)	14 (0.7)
薬物性肝障害	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
胆石症	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
自己免疫性肝炎	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
急性胆嚢炎	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類/基本語	全体 N=3,060 n (%)	虚血性心疾患領域 N=1,055 n (%)	虚血性脳血管障害領域 N=2,005 n (%)
過形成性胆嚢症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>304 (9.9)</b>	<b>132 (12.5)</b>	<b>172 (8.6)</b>
皮下出血	252 (8.2)	109 (10.3)	143 (7.1)
発疹	11 (0.4)	5 (0.5)	6 (0.3)
湿疹	10 (0.3)	5 (0.5)	5 (0.2)
薬疹	5 (0.2)	5 (0.5)	0 (0.0)
蕁麻疹	6 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.2)
紫斑	5 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.1)
そう痒症	3 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
点状出血	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.0)
皮膚出血	3 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
皮膚炎	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.0)
接触皮膚炎	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
紅斑	2 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)
爪床出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
痒疹	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血性水疱	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
白斑	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
爪変色	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
寝汗	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
老人性紫斑	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尋常性白斑	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>20 (0.7)</b>	<b>4 (0.4)</b>	<b>16 (0.8)</b>
筋肉痛	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
関節痛	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
筋痙縮	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
背部痛	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.0)
出血性関節症	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
側腹部痛	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
頸部痛	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋肉内血腫	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋腫瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋攣縮	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>87 (2.8)</b>	<b>65 (6.2)</b>	<b>22 (1.1)</b>
血尿	71 (2.3)	58 (5.5)	13 (0.6)
尿道出血	5 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.0)
腎機能障害	4 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)
腎結石症	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
慢性腎臓病	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
排尿困難	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
慢性糸球体腎炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
中毒性ネフロパシー	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蛋白尿	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

器官別大分類/基本語	全体 N=3,060 n (%)	虚血性心疾患領域 N=1,055 n (%)	虚血性脳血管障害領域 N=2,005 n (%)
<b>生殖系および乳房障害</b>	12 ( 0.4 )	2 ( 0.2 )	10 ( 0.5 )
不正子宮出血	7 ( 0.2 )	0 ( 0.0 )	7 ( 0.3 )
性器出血	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
月経過多	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
勃起不全	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
女性化乳房	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
陰嚢水腫	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	105 ( 3.4 )	90 ( 8.5 )	15 ( 0.7 )
血管穿刺部位血腫	44 ( 1.4 )	44 ( 4.2 )	0 ( 0.0 )
穿刺部位出血	25 ( 0.8 )	24 ( 2.3 )	1 ( 0.0 )
血管穿刺部位出血	17 ( 0.6 )	13 ( 1.2 )	4 ( 0.2 )
末梢性浮腫	4 ( 0.1 )	3 ( 0.3 )	1 ( 0.0 )
発熱	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
倦怠感	4 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	4 ( 0.2 )
カテーテル留置部位出血	3 ( 0.1 )	3 ( 0.3 )	0 ( 0.0 )
胸痛	3 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	2 ( 0.1 )
口渇	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
血管ステント狭窄	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
血管穿刺部位腫脹	2 ( 0.1 )	2 ( 0.2 )	0 ( 0.0 )
異常感	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
歩行障害	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
<b>臨床検査</b>	139 ( 4.5 )	57 ( 5.4 )	82 ( 4.1 )
尿潜血陽性	22 ( 0.7 )	8 ( 0.8 )	14 ( 0.7 )
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 ( 0.7 )	6 ( 0.6 )	14 ( 0.7 )
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 ( 0.6 )	6 ( 0.6 )	11 ( 0.5 )
肝機能検査値上昇	12 ( 0.4 )	1 ( 0.1 )	11 ( 0.5 )
血中アルカリホスファターゼ増加	11 ( 0.4 )	6 ( 0.6 )	5 ( 0.2 )
便潜血陽性	10 ( 0.3 )	6 ( 0.6 )	4 ( 0.2 )
肝機能検査異常	9 ( 0.3 )	3 ( 0.3 )	6 ( 0.3 )
血小板数減少	7 ( 0.2 )	6 ( 0.6 )	1 ( 0.0 )
血中尿酸増加	8 ( 0.3 )	4 ( 0.4 )	4 ( 0.2 )
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 ( 0.3 )	3 ( 0.3 )	6 ( 0.3 )
好酸球数増加	3 ( 0.1 )	3 ( 0.3 )	0 ( 0.0 )
白血球数増加	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
ヘモグロビン減少	5 ( 0.2 )	1 ( 0.1 )	4 ( 0.2 )
尿中蛋白陽性	4 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	4 ( 0.2 )
血圧上昇	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
白血球数減少	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
血中ビリルビン増加	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
血中クレアチニン増加	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
グリコヘモグロビン増加	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
便潜血	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
血小板数増加	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 ( 0.1 )	2 ( 0.2 )	0 ( 0.0 )
血中トリグリセリド増加	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
尿中ブドウ糖陽性	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
肝酵素異常	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
肝酵素上昇	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
好中球数減少	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
アミラーゼ増加	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
出血時間延長	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類/基本語	全体 N=3,060 n (%)	虚血性心疾患領域 N=1,055 n (%)	虚血性脳血管障害領域 N=2,005 n (%)
血中尿酸異常	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘマトクリット増加	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ヘモグロビン増加	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
赤血球数増加	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎機能検査異常	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿検査異常	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
体重減少	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>179 (5.8)</b>	<b>76 (7.2)</b>	<b>103 (5.1)</b>
創傷出血	77 (2.5)	11 (1.0)	66 (3.3)
皮下血腫	60 (2.0)	41 (3.9)	19 (0.9)
処置による出血	20 (0.7)	18 (1.7)	2 (0.1)
外傷性出血	19 (0.6)	6 (0.6)	13 (0.6)
処置後出血	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
硬膜下血腫	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
眼挫傷	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
創傷	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外傷性血腫	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管偽動脈瘤	2 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上顎炎	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver. 23.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により出血が生じるおそれがある。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

解説：

これまでの臨床試験成績から、出血性イベントの発現率は用量依存的に上昇することが示されている。誤って本剤を過量投与した場合には、出血性イベントを誘発する危険性があるため設定した。出血が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状に応じて、外科的止血、血小板輸血等の適切な治療の開始を検討すること。なお、特異的な解毒剤は知られていない。



## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

## 〈製剤共通〉

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 〈OD錠〉

14.1.2 OD錠は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

## 解説：

14.1.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項。「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「PTP の誤飲対策について（改訂）」（平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号）に沿って設定した。

14.1.2 及び 14.1.3 OD錠に共通の注意事項。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスに 2 年間経口投与した試験で、雄マウスの 300mg/kg/日以上、雌マウスの 100mg/kg/日以上の投与群で、肝腫瘍の発現増加が認められたとの報告がある。一方、ラットに 2 年間経口投与した試験では腫瘍の発生は認められていないとの報告がある。

## 解説：

毒性試験の結果に基づき設定した。プラスグレル塩酸塩のマウス 2 年間がん原性試験では、100mg/kg 以上の雌及び 300mg/kg の雄において、肝臓の腫瘍性病変として、肝細胞腺腫の有意な増加が認められた。また、プラスグレル塩酸塩の投与によって肝細胞癌の頻度の増加傾向が認められ、100mg/kg の雌 1 例、300mg/kg の雄 1 例に肝芽腫が認められた。なお、プラスグレル塩酸塩のラット 2 年間がん原性試験では、ラットの腫瘍を誘発する作用は認められなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する影響（ラット、マウス、モルモット）

ラットにプラスグレル 0、10、30 及び 100mg/kg を単回経口投与し、脳波に及ぼす影響を検討したところ、100mg/kg で総睡眠時間に影響はみられなかったが、逆説睡眠出現時間を有意に短縮させた ( $p < 0.05$ 、Dunnett's test)。また、マウス及びラットにプラスグレルの 0、10、30、100 及び 300mg/kg を単回経口投与し、一般状態及び行動に及ぼす影響を検討したところ、300mg/kg でラットにおいて触刺激反応性の上昇傾向が 1~4 時間後にみられたが、マウスでは影響はみられなかった。また、プラスグレルは、体温（ラット）、痙攣誘発（マウス）、自発運動量（マウス）、チオペンタール麻酔時間（マウス）、痛覚（マウス）、筋弛緩（マウス）、及び角膜反射（瞬目反応、モルモット）に影響を及ぼさなかった。

##### 2) 心血管系及び呼吸器系に対する影響（イヌ）

麻酔イヌにプラスグレル 30 及び 100mg/kg を単回十二指腸内投与し、ノルアドレナリン (1.0~1.8 $\mu$ g/kg) 及びアセチルコリン (0.5 $\mu$ g/kg) の静脈内投与、並びに両側頸動脈閉塞に対する血圧反応を検討したところ、いずれの用量でも、呼吸機能、血圧、心拍数、血流量及び心電図に影響はみられなかった。

##### 3) 腎機能に対する影響（ラット）

ラットにプラスグレル 0、10、30 及び 100mg/kg を単回経口投与し、投与 0~6 時間後及び 6~24 時間後の尿を採取し、尿量、尿中 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> 及び Cl<sup>-</sup> 濃度、並びに浸透圧を測定したところ、いずれの用量でも、腎機能への影響はみられなかった。

##### 4) 消化器系に対する影響（ラット、マウス）

ラットにプラスグレル 0、10、30 及び 100mg/kg を単回経口投与し、胃液量及び酸性度を測定したところ、100mg/kg で胃酸及び胃液分泌量の減少がみられた。また、マウスにプラスグレルの 0、30、100 及び 300mg/kg を単回又は 3 日間反復経口投与し、胃内容物排出速度を測定したところ、300mg/kg の 3 日間反復経口投与で胃内容物排出速度の減少が観察された。また、マウスにプラスグレルの 0、30、100 及び 300mg/kg を単回又は 3 日間反復経口投与したところ、排便時間に変化はみられなかった。

##### 5) その他の試験（ラット、ウサギ）

プラスグレル塩酸塩又はプラスグレルは、血糖値（ラット）、溶血性（ウサギ）及び凝固時間（ラット）に影響を及ぼさなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

毒性試験の大部分はプラスグレルを用いて実施され、開発後期の毒性試験ではプラスグレル塩酸塩が用いられたことから、両化合物の毒性試験成績を用いて毒性を評価した。プラスグレルとプラスグレル塩酸塩の比較試験として、マウス 14 日間、ラット 28 日間及びイヌ 28 日間反復経口投与毒性試験を実施したが、プラスグレル塩酸塩投与による新たな毒性は認められず、プラスグレルとプラスグレル塩酸塩間に毒性学的な差がないことが確認された。

## (1)単回投与毒性試験

## 1) 単回経口投与毒性試験 (マウス、ラット)

プラスグレルのマウス及びラット単回経口投与毒性試験では、最高投与量である 2,000mg/kg でも死亡は観察されなかった。投薬に関連した変化として、マウス及びラットともに代謝物に起因すると考えられる黄褐色尿が観察された。また、ラットでは、1,000mg/kg 以上で一過性の散瞳が、2,000mg/kg の雌で呼吸不整、自発運動の抑制、眼瞼下垂、流涙及びふらつき歩行が認められた。

(最小致死量：>2,000mg/kg)

## 2) 単回漸増経口投与毒性試験 (イヌ)

プラスグレルのイヌ単回漸増経口投与毒性試験では、最高投与量である 2,000mg/kg でも死亡は観察されなかった。投薬に関連した変化として、30mg/kg 以上で本薬の主薬理作用に関連した血小板凝集阻害作用、300mg/kg 以上で嘔吐が観察され、2,000mg/kg で ALP の増加及びすりガラス様変化を伴った肝細胞の変化が観察された。

(最小致死量：>2,000mg/kg)

## (2)反復投与毒性試験

## 1) 反復経口投与毒性試験 (マウス)

プラスグレルのマウス 3 ヶ月間反復経口投与がん原性予備試験では、1,000mg/kg の雄 1 例が死亡した。投薬に関連した変化として、100mg/kg 以上で黄褐色尿及び 300mg/kg 以上で体重増加抑制が観察された。血液学的検査では、1,000mg/kg で貧血を示唆する赤血球系パラメータの減少が認められた。病理学的検査では、100mg/kg 以上で薬物代謝酵素の誘導に関連すると考えられる肝臓重量の増加及び 300mg/kg 以上で肝細胞の肥大が観察された。

(最大耐量：300mg/kg/日)

## 2) 反復経口投与毒性試験 (ラット)

プラスグレルのラット 3 及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、投薬に関連した変化として、黄褐色尿が観察された以外、一般状態に異常は認められなかった。また、3 ヶ月間反復経口投与試験においては 300mg/kg 以上、6 ヶ月間反復経口投与毒性試験においては 100mg/kg 以上で体重増加抑制又は摂餌量減少が観察された。血液学的及び血液化学的検査では、100mg/kg 以上で貧血を示唆する赤血球系パラメータの減少、PT 又は APTT の延長、並びに PLT の増加が認められた。病理学的検査では、10mg/kg 以上で薬物代謝酵素誘導に関連すると考えられる肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大が観察された。

(無毒性量：100mg/kg/日 [3 ヶ月] 及び 30mg/kg/日 [6 ヶ月])

## 3) 反復経口投与毒性試験 (イヌ)

プラスグレルのイヌ 3 及び 9 ヶ月間反復投与毒性試験では、20mg/kg まで一般状態、体重及び摂餌量に変化はみられなかった。血液学的及び血液化学的検査では、0.8mg/kg 以上で薬理作用に起因した血小板凝集能の抑制、20mg/kg で ALP の増加が認められた。病理学的検査では、20mg/kg で薬物代謝酵素の誘導に関連すると考えられる肝臓重量の増加、すりガラス様変化を伴った肝細胞の肥大及び滑面小胞体の増生や層板状構造の形成が観察された。ALP の増加と肝臓の病理学的変化は、9 ヶ月間反復投与後の 1 ヶ月の休薬により消失したことから、可逆的变化であることが示された。

(無毒性量：4mg/kg/日 [3 及び 9 ヶ月])

## (3)遺伝毒性試験

## 遺伝毒性試験 (in vitro、マウス)

In vitro における細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験及びげっ歯類を用いた小核試験において、プラスグレル塩酸塩とプラスグレルに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験（マウス、ラット）

プラスグレル塩酸塩のマウス 2 年間がん原性試験では、100mg/kg 以上の雌及び 300mg/kg の雄において、肝臓の腫瘍性病変として、肝細胞腺腫の有意な増加が観察された（ $p < 0.01$ 、Peto's test）。また、プラスグレル塩酸塩の投与によって肝細胞癌の頻度の増加傾向がみられた。100mg/kg の雌 1 例、300mg/kg の雄 1 例に肝芽腫が観察された。プラスグレル塩酸塩のラット 2 年間がん原性試験では、ラットの腫瘍を誘発する作用は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

プラスグレルのラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生毒性試験では、100mg/kg 以上で親動物の体重増加抑制が認められたが、他に異常はみられなかった。

（親動物の一般毒性に関する無毒性量：30mg/kg/日）

（親動物の生殖及び次世代発生に関する無毒性量：300mg/kg/日）

2) 胚・胎児発生毒性試験（ラット）

プラスグレルのラットの胚・胎児発生毒性試験では、母動物において 100mg/kg 以上で体重増加抑制が認められた。胚・胎児においては 300mg/kg で胎児体重の減少が認められたが、他に異常はみられず、催奇形性は認められなかった。

（母動物の一般毒性に関する無毒性量：30mg/kg/日）

（母動物の生殖に関する無毒性量：300mg/kg/日）

（次世代発生に関する無毒性量：100mg/kg/日）

3) 胚・胎児発生毒性試験（ウサギ）

プラスグレルのウサギの胚・胎児発生毒性試験では、母動物において 100mg/kg 以上で摂餌量減少、300mg/kg で体重増加抑制が認められた。胚・胎児において、300mg/kg で胎児体重の減少が認められたが、催奇形性は認められなかった。

（母動物の一般毒性に関する無毒性量：30mg/kg/日）

（母動物の生殖に関する無毒性量：300mg/kg/日）

（次世代発生に関する無毒性量：100mg/kg/日）

4) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験（ラット）

プラスグレル塩酸塩のラット出生前及び出生後の発生・母体の機能への影響に関する試験では、プラスグレル塩酸塩の 300mg/kg で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、並びに出生児の離乳前体重の減少が認められたが、他に異常はみられなかった。

（母動物の一般毒性及び次世代発生に関する無毒性量：100mg/kg/日）

（母動物の生殖に関する無毒性量：300mg/kg/日）

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験（*in vitro*、ウサギ）

ウシ角膜を用いた *in vitro* 眼粘膜刺激性試験では、プラスグレルの角膜への影響は認められなかった。一方、ウサギにおける眼粘膜刺激性試験では、一過性の虹彩炎や結膜炎が観察された。ウサギを用いた皮膚刺激性試験では、プラスグレル塩酸塩の塗布部位の皮膚に異常は認められなかった。

## (7)その他の特殊毒性

## 1) 抗原性試験（マウス、モルモット）

マウス抗原性試験では、プラスグレル免疫群で血清中の受身皮膚アナフィラキシー（PCA）抗体は検出されず、抗原性は認められなかった。また、モルモットを用いた抗原性試験では、プラスグレル免疫群で血清中のPCA抗体は検出されず、能動的全身性アナフィラキシー（SANA）反応も陰性であり、抗原性は認められなかった。

2) 不純物の毒性試験（*in vitro*、ラット）

プラスグレル塩酸塩の製剤化によって増加した不純物の安全性を、プラスグレル塩酸塩-ATS-B（高濃度の不純物を含むプラスグレル塩酸塩）を被験物質とする細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験及びラット 14 日間反復経口投与毒性試験で評価した。その結果、不純物による特異的な毒性は認められなかった。

3) 光安全性試験（*in vitro*）

プラスグレルの活性代謝物及びその他のヒト主要代謝物は紫外・可視吸収スペクトル（波長：290～700nm）で光吸収性（最大吸収波長：<310nm）を示すことから、プラスグレルの代謝物 R-138727（活性代謝物）及び R-106583（不活性代謝物）の光安全性を、*in vitro* 光細胞毒性試験で評価した。その結果、両代謝物ともに光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意  
〈OD錠〉  
錠剤表面に使用色素による赤色又は黄色の斑点がみられることがある。また、アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り  
その他の患者向け資材：「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照  
（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

7. 国際誕生年月日

2009年2月25日（EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エフィエント錠 2.5mg	2015年8月25日	22700AMX00996	2015年11月28日	2015年11月30日
エフィエント錠 3.75mg	2014年3月24日	22600AMX00554	2014年5月23日	2014年5月27日
エフィエント錠 5mg	2014年3月24日	22600AMX00555	2014年5月23日	2014年5月27日
エフィエントOD錠 20mg	2018年8月10日	23000AMX00600	2018年11月28日	2018年11月28日

## &lt;参考&gt;

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エフィエント錠 20mg*	2016年1月20日	22800AMX00018	2016年5月25日	2016年5月25日

\*2019年に販売中止、2021年3月末日で経過措置期間が満了した。

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

エフィエント錠 2.5mg、エフィエント錠 3.75mg

2021年12月24日

内容：「虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）」の効能又は効果、用法及び用量の追加

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

エフィエント錠 2.5mg :

エフィエント錠 3.75mg、錠 5mg の残余期間（2015年8月25日～2022年3月23日）

エフィエント錠 3.75mg、錠 5mg :

8年（2014年3月24日～2022年3月23日）

エフィエント OD 錠 20mg :

エフィエント錠 3.75mg、錠 5mg の残余期間（2018年8月10日～2022年3月23日）

〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉

エフィエント錠 2.5mg、錠 3.75mg :

4年（2021年12月24日～2025年12月23日）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算処理 システム用コード
エフィエント 錠 2.5mg	1245233010101 (PTP100錠)	3399009F3022	3399009F3022	622452301
エフィエント 錠 3.75mg	1233667010301 (瓶 100錠) 1233667010101 (PTP100錠) 1233667010201 (PTP140錠) 1233667010102 (PTP500錠) 1233667010202 (PTP700錠)	3399009F1020	3399009F1020	622336601
エフィエント 錠 5mg	1233674010101 (PTP16錠) 1233674010102 (PTP80錠) 1233674010201 (PTP100錠)	3399009F2026	3399009F2026	622336701
エフィエント OD錠 20mg	1265897010101 (PTP5錠) 1265897010102 (PTP20錠)	3399009F5025	3399009F5025	622658901

## 14.保険給付上の注意

- (1) 本製剤を「虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。同分類のその他の原因による又は原因不明の虚血性脳血管障害の患者には、有効性が認められていないため投与しないこと。」及び「高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- (2) 本製剤を「虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、有効性についてクロピドグレルに対する非劣性が検証されていないことや臨床試験の対象患者等を十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。」とされているので、投与開始に当たっては、本製剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

(令和3年12月24日 保医発1224第8号)



## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Jernberg T, et al. : Eur Heart J 2006;27(5):1166-1173 (PMID : 16621870)
- 2) Kitagawa K, et al. : Cerebrovasc Dis 2020;49(2):152-159 (PMID : 32208397)
- 3) Wiviott SD, et al. : N Engl J Med 2007;357(20):2001-2015 (PMID : 17982182)
- 4) 社内資料：後期高齢者と非高齢者との薬物動態及び薬力学比較試験（2014年3月24日承認、CTD2.7.6.8）
- 5) Hasunuma T, et al. : Clin Drug Investig 2017;37(7):679-685 (PMID : 28417436)
- 6) Kimura T, et al. : J Atheroscler Thromb 2015;22(6):557-569 (PMID : 25737192)
- 7) Kitazono T, et al. : J Thromb Thrombolysis 2018;46(4):488-495 (PMID : 30074128)
- 8) Saito S, et al. : Circ J 2014;78(7):1684-1692 (PMID : 24759796)
- 9) Isshiki T, et al. : Circ J 2014;78(12):2926-2934 (PMID : 25342212)
- 10) Ogawa A, et al. : Lancet Neurol 2019;18(3):238-247 (PMID : 30784555)
- 11) 社内資料：脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験（2021年12月24日承認、CTD2.7.6.3）
- 12) Niitsu Y, et al. : Semin Thromb Hemost 2005;31(2):184-194 (PMID : 15852222)
- 13) Hasegawa M, et al. : Thromb Haemost 2005;94(3):593-598 (PMID : 16268477)
- 14) Sugidachi A, et al. : J Thromb Haemost 2007;5(7):1545-1551 (PMID : 17456192)
- 15) Sugidachi A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol 2011;58(3):329-334 (PMID : 21697729)
- 16) Niitsu Y, et al. : Eur J Pharmacol 2008;579(1-3):276-282 (PMID : 17996866)
- 17) Ogawa T, et al. : Eur J Pharmacol 2009;612(1-3):29-34 (PMID : 19356727)
- 18) Tomizawa A, et al. : Thromb Res 2015;136(6):1224-1230 (PMID : 26388120)
- 19) 社内資料：日本人健康成人男性を対象としたプラスグレレル OD 錠とプラスグレレル錠の生物学的同等性試験
- 20) Small DS, et al. : J Clin Pharmacol 2008;48(4):475-484 (PMID : 18303127)
- 21) Small DS, et al. : Curr Med Res Opin 2008;24(8):2251-2257 (PMID : 18786302)
- 22) Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther 2009;34(5):585-594 (PMID : 19744014)
- 23) Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther 2009;34(5):575-583 (PMID : 19744013)
- 24) Montalescot G, et al. : N Engl J Med 2013;369(11):999-1010 (PMID : 23991622)

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

prasugrelは2009年2月にEUで「第一次又は遅延型経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される、急性冠症候群（即ち、不安定狭心症 [UA]、非ST上昇心筋梗塞 [NSTEMI]、ST上昇心筋梗塞 [STEMI]）患者における動脈閉塞性イベントの抑制」の適応で最初に承認を取得した。

本剤はこれまでにEU加盟国、英国、米国、カナダ、オーストラリア、スイス、ロシアを含む世界85カ国で承認を取得している。

(2021年2月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (EFFIENT- prasugrel hydrochloride tablet, coated Daiichi Sankyo, Inc, 2020年12月)	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Acute Coronary Syndrome</b></p> <p>Effient® is indicated to reduce the rate of thrombotic CV events (including stent thrombosis) in patients with acute coronary syndrome (ACS) who are to be managed with percutaneous coronary intervention (PCI) as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with unstable angina (UA) or non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI).</li> <li>• Patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) when managed with primary or delayed PCI.</li> </ul> <p>Effient has been shown to reduce the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction (MI), or nonfatal stroke compared to clopidogrel. The difference between treatments was driven predominantly by MI, with no difference on strokes and little difference on CV death [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p>Initiate Effient treatment as a single 60 mg oral loading dose and then continue at 10 mg orally once daily. Patients taking Effient should also take aspirin (75 mg to 325 mg) daily [see <i>Drug Interactions (7.4)</i> and <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. Effient may be administered with or without food [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i> and <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p><u>Timing of Loading Dose</u></p> <p>In the clinical trial that established the efficacy and safety of Effient, the loading dose of Effient was not administered until coronary anatomy was established in UA/NSTEMI patients and in STEMI patients presenting more than 12 hours after symptom onset. In STEMI patients presenting within 12 hours of symptom onset, the loading dose of Effient was administered at the time of diagnosis, although most received Effient at the time of PCI [see <i>Clinical Studies (14)</i>]. For the small fraction of patients that required urgent CABG after treatment with Effient, the risk of significant bleeding was substantial.</p> <p>Although it is generally recommended that antiplatelet therapy be administered promptly in the management of ACS because many cardiovascular events occur within hours of initial presentation, in a trial of 4033 NSTEMI patients, no clear benefit was observed when Effient loading dose was administered prior to diagnostic coronary angiography compared to at the time of PCI; however, risk of bleeding was increased with early administration in patients undergoing PCI or early CABG.</p>

	<p><u>Dosing in Low Weight Patients</u></p> <p>Compared to patients weighing <math>\geq 60</math> kg, patients weighing <math>&lt; 60</math> kg have an increased exposure to the active metabolite of prasugrel and an increased risk of bleeding on a 10 mg once daily maintenance dose. Consider lowering the maintenance dose to 5 mg in patients <math>&lt; 60</math> kg. The effectiveness and safety of the 5 mg dose have not been prospectively studied [see <i>Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Efient 10mg film-coated tablets, Efient 5mg film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited, 2020 年 10 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Efient, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome (i.e. unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction [UA/NSTEMI] or ST segment elevation myocardial infarction [STEMI]) undergoing primary or delayed percutaneous coronary intervention (PCI).</p> <p>For further information please refer to section 5.1.</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults</i></p> <p>Efient should be initiated with a single 60 mg loading dose and then continued at 10 mg once a day. In UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should only be given at the time of PCI (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). Patients taking Efient should also take ASA daily (75 mg to 325 mg). In patients with acute coronary syndrome (ACS) who are managed with PCI, premature discontinuation of any antiplatelet agent, including Efient, could result in an increased risk of thrombosis, myocardial infarction or death due to the patient's underlying disease. A treatment of up to 12 months is recommended unless the discontinuation of Efient is clinically indicated (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p><i>Patients <math>\geq 75</math> years old</i></p> <p>The use of Efient in patients <math>\geq 75</math> years of age is generally not recommended. If, after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician (see section 4.4), treatment is deemed necessary in the patients age group <math>\geq 75</math> years, then following a 60 mg loading dose a reduced maintenance dose of 5 mg should be prescribed. Patients <math>\geq 75</math> years of age have greater sensitivity to bleeding and higher exposure to the active metabolite of prasugrel (see sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2).</p> <p><i>Patients weighing <math>&lt; 60</math> kg</i></p> <p>Efient should be given as a single 60 mg loading dose and then continued at a 5 mg once daily dose. The 10 mg maintenance dose is not recommended. This is due to an increase in exposure to the active metabolite of prasugrel, and an increased risk of bleeding in patients with body weight <math>&lt; 60</math> kg when given a 10 mg once daily dose compared with patients <math>\geq 60</math> kg (see sections 4.4, 4.8 and 5.2).</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment, including patients with end stage renal disease (see section 5.2). There is limited therapeutic experience in</p>

	<p>patients with renal impairment (see section 4.4).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No dose adjustment is necessary in subjects with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh class A and B) (see section 5.2). There is limited therapeutic experience in patients with mild and moderate hepatic dysfunction (see section 4.4). Eflient is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh class C).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Eflient in children below age 18 has not been established. Limited data are available in children with sickle cell anaemia (see section 5.1).</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>For oral use. Eflient may be administered with or without food. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action (see section 5.2). Do not crush or break the tablet.</p>
--	--

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患  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）  安定狭心症、陈旧性心筋梗塞</p> <p>○虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）</p>				
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>5.1 〈参考〉</p>				
効能又は効果	錠 2.5mg	錠 3.75mg	錠 5mg	OD 錠 20mg
経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患	○	○	○	○
虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制	○	○	—	—
<p>○：効能あり、—：効能なし</p> <p>〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉</p> <p>5.2 PCI が適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCI を適用しない場合には、以後の投与を控えること。</p> <p>〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉</p> <p>5.3 虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST 分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。同分類のその他の原因による又は原因不明の虚血性脳血管障害の患者には、有効性が認められていないため投与しないこと。 [17.1.5 参照]</p>				

- 5.4 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。 [17.1.6 参照]
- 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し有効性についてクロピドグレルに対する非劣性が検証されていないことや臨床試験の対象患者等を十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。 [17.1.5、17.1.6 参照]

## 6. 用法及び用量

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患〉

通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75mg を経口投与する。

〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉

通常、成人には、プラスグレルとして 3.75mg を 1 日 1 回経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患〉

- 7.1 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン（81～100mg/日、なお初回負荷投与では 324mg まで）と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
- 7.2 PCI 施行前に本剤 3.75mg を 5 日間程度投与されている場合、初回負荷投与（投与開始日に 20mg を投与すること）は必須ではない。本剤による血小板凝集抑制作用は 5 日間で定常状態に達することが想定される。
- 7.3 初回負荷投与を除き空腹時の投与は避けることが望ましい。空腹時は食後投与と比較して Cmax が増加する。 [16.2.1、17.1.1、17.1.3 参照]
- 7.4 低体重の患者（体重 50kg 以下）では、出血の危険性が増大するおそれがあるので、必要に応じて維持用量 1 日 1 回 2.5mg への減量も考慮すること。 [9.1.4、17.1.4 参照]
- 〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉
- 7.5 空腹時の投与は避けることが望ましい。空腹時は食後投与と比較して Cmax が増加する。 [16.2.1、17.1.5、17.1.6 参照]
- 7.6 低体重の患者（体重 50kg 以下）では、出血の危険性が増大するおそれがあるので、必要に応じて 1 日 1 回 2.5mg への減量も考慮すること<sup>2)</sup>。 [9.1.4 参照]

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類	B1 (EFFIENT prasugrel hydrochloride, Eli Lilly Australia Pty. Limited, 2016年11月)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## 妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (EFFIENT- prasugrel hydrochloride tablet, coated Daiichi Sankyo, Inc, 2020年12月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data with Effient use in pregnant women to inform a drug-associated risk. No structural malformations were observed in animal reproductive and developmental toxicology studies when rats and rabbits were administered prasugrel during organogenesis at doses of up to 30 times the recommended therapeutic exposures in humans [see Data]. Due to the mechanism of action of Effient, and the associated identified risk of bleeding, consider the benefits and risks of Effient and possible risks to the fetus when prescribing Effient to a pregnant woman [see Boxed Warning, and Warnings and Precautions (5.1, 5.3)].</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In embryo fetal developmental toxicology studies, pregnant rats and rabbits received prasugrel at maternally toxic oral doses equivalent to more than 40 times the human exposure. A slight decrease in fetal body weight was observed, but there were no structural malformations in either species. In prenatal and postnatal rat studies, maternal treatment with prasugrel had no effect on the behavioral or reproductive development of the offspring at doses greater than 150 times the human exposure.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of prasugrel in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Metabolites of prasugrel were found in rat milk [see Data]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Effient and any potential adverse effects on the breastfed child from Effient or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p>

	<p><i>Animal Data</i></p> <p>Following a 5 mg/kg oral dose of [<sup>14</sup>C]-prasugrel to lactating rats, metabolites of prasugrel were detected in the maternal milk and blood.</p>
<p>英国の SPC (Efient 10mg film-coated tablets, Efient 5mg film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited, 2020 年 10 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p>No clinical study has been conducted in pregnant or breast-feeding women.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Because animal reproduction studies are not always predictive of a human response, Efient should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether prasugrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of prasugrel in breast milk. The use of prasugrel during breastfeeding is not recommended.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>Prasugrel had no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to an exposure 240 times the recommended daily human maintenance dose (based on mg/m<sup>2</sup>).</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> <p>動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。</p>
---

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (EFFIENT- prasugrel hydrochloride tablet, coated Daiichi Sankyo, Inc, 2020年12月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. In a randomized, placebo-controlled trial, the primary objective of reducing the rate of vaso-occlusive crisis (painful crisis or acute chest syndrome) in pediatric patients, aged 2 to less than 18 years, with sickle cell anemia was not met.</p>
英国の SPC (Efient 10mg film-coated tablets, Efient 5mg film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited, 2020年10月)	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Efient in children below age 18 has not been established. Limited data are available in children with sickle cell anaemia (see section 5.1).</p> <p><b>5. Pharmacological properties</b></p> <p><b>5.1 Pharmacodynamic properties</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Study TADO tested the use of prasugrel (n=171) vs placebo (n=170) in patients, ages 2 to less than 18 years of age, with sickle cell anaemia for reduction of vaso occlusive crisis in a phase III study. The study failed to meet any of the primary or secondary endpoints. Overall, no new safety findings were identified for prasugrel as monotherapy in this patient population.</p> <p><b>5.2 Pharmacokinetic properties</b></p> <p><u>Pharmacokinetics in special Populations</u></p> <p><i>Paediatric population:</i></p> <p>Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel have not been evaluated in a paediatric population (see section 4.2).</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。



## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132

FAX：03-6225-1922

### 2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「エフィエントの適正使用について（出血関連事象）」
- ・患者向け資料：「エフィエント錠を服用される患者さんへ」
- ・その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

