

# 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 更新版）に準拠して作成

抗血小板剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

プラスグレル塩酸塩製剤

**プラスグレル錠 2.5mg「DSEP」**  
**プラスグレル錠 3.75mg「DSEP」**  
**プラスグレル錠 5mg「DSEP」**  
**プラスグレルOD錠 20mg「DSEP」**

PRASUGREL TABLETS, OD TABLETS 「DSEP」

剤形	プラスグレル錠「DSEP」：フィルムコーティング錠 プラスグレルOD錠「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	プラスグレル錠 2.5mg「DSEP」： 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） プラスグレル錠 3.75mg「DSEP」： 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） プラスグレル錠 5mg「DSEP」： 1錠中 プラスグレル塩酸塩 5.49mg（プラスグレルとして 5mg） プラスグレルOD錠 20mg「DSEP」： 1錠中 プラスグレル塩酸塩 22mg（プラスグレルとして 20mg）
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	製造販売承認年月日：2023年8月15日
薬価基準収載・販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2025年12月5日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本 IF は 2023 年 8 月作成（第1版）の電子添文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。

# 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－

### 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、「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、隨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ぬ。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。

(2020 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関する周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤 形	5
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力 価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関する注意	11
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	46
2. 薬理作用	46
VII. 薬物動態に関する項目	52
1. 血中濃度の推移	52
2. 薬物速度論的パラメータ	58
3. 母集団（ポピュレーション）解析	58
4. 吸 収	58
5. 分 布	58
6. 代 謝	61
7. 排 泌	62

8. トランスポーターに関する情報	62
9. 透析等による除去率	62
10. 特定の背景を有する患者	63
11. その他	65
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	66
1. 警告内容とその理由	66
2. 禁忌内容とその理由	66
3. 効能又は効果に関する注意とその理由	66
4. 用法及び用量に関する注意とその理由	66
5. 重要な基本的注意とその理由	67
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	68
7. 相互作用	71
8. 副作用	71
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	80
10. 過量投与	80
11. 適用上の注意	81
12. その他の注意	81
IX. 非臨床試験に関する項目	82
1. 薬理試験	82
2. 毒性試験	82
X. 管理的事項に関する項目	86
1. 規制区分	86
2. 有効期間	86
3. 包装状態での貯法	86
4. 取扱い上の注意	86
5. 患者向け資材	86
6. 同一成分・同効薬	86
7. 国際誕生年月日	86
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	86
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	86
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	87
11. 再審査期間	87
12. 投薬期間制限に関する情報	87
13. 各種コード	87
14. 保険給付上の注意	87
XI. 文 献	88
1. 引用文献	88
2. その他の参考文献	88
XII. 参考資料	89
1. 主な外国での発売状況	89
2. 海外における臨床支援情報	89
XIII. 備 考	90
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたつての参考情報	90
2. その他の関連資料	90

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
BMI	body mass index	肥満度指数
BMS	bare metal stent	ペアメタルステント
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
DES	drug-eluting stent	薬剤溶出性ステント
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
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	—
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

---

### I. 概要に関する項目

#### 1. 開発の経緯

プラスグレル製剤は、ADP 受容体阻害剤であり、本邦では 2014 年 3 月に錠剤として「経皮的冠動脈形成術(PCI) が適用される次の虚血性心疾患：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」の適応で上市されている。その後、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口腔内崩壊（OD）錠が承認されている。

プラスグレル錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg・OD 錠 20mg 「DSEP」は、第一三共株式会社が製造販売しているエフィエント®錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg・OD 錠 20mg と原薬、添加剤及び製法等がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックである。第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請を行い、2023 年 8 月に承認を取得した。

#### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。  
(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照)
- (2) 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設定されている。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

#### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 原薬、添加剤及び製法等は、エフィエント®錠・OD 錠と同一である。（「I.1.開発の経緯」の項を参照）
- (2) PTP シートの工夫
- 先発品イメージを踏襲したデザインとし、PTP シートの印刷色は先発製品の配色を踏襲している。
  - 薬剤取り違え防止の負担を軽減する目的で、PTP シートの裏面に 1 錠毎の GS1 データバーを表示している。
  - ピッチコントロール（定位置印刷）を行うことにより、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。
- (3) 個装箱の工夫
- 錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。

#### 4. 適正使用に関する周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件  
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

## I. 概要に関する項目

---

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### II. 名称に関する項目

#### 1. 販売名

##### (1)和名

プラスグレル錠 2.5mg「DSEP」

プラスグレル錠 3.75mg「DSEP」

プラスグレル錠 5mg「DSEP」

プラスグレル OD錠 20mg「DSEP」

##### (2)洋名

PRASUGREL TABLETS, OD TABLETS 「DSEP」

##### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

#### 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)

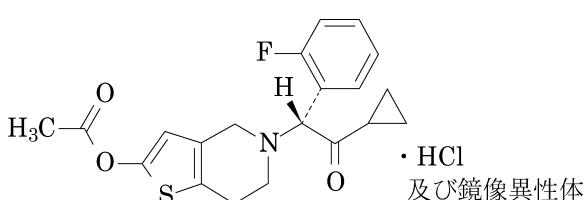
Prasugrel Hydrochloride (JAN)

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

該当資料なし

### III. 有効成分に関する項目

## 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°C (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°C/60%RH	気密容器 (ポリエチレン袋等/ ファイバードラム)	36カ月	変化なし
加速試験		40°C/75%RH	同上	6カ月	変化なし
苛酷試験	温度	60°C	ガラス瓶、密閉	4週	変化なし
	温度・湿度	60°C/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°C/60%RH >2000lx(D65ランプ)	シャーレ	120万lx・hr ( $\geq 200W \cdot h/m^2$ )	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」の項を参照

### 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

プラスグレル錠 2.5mg「DSEP」：フィルムコーティング錠

プラスグレル錠 3.75mg「DSEP」：フィルムコーティング錠（楕円形）

プラスグレル錠 5mg「DSEP」：フィルムコーティング錠（楕円形・割線入）

プラスグレル OD錠 20mg「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠）（楕円形）

## (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)	質量 (mg)	
プラスグレル 錠 2.5mg 「DSEP」	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
プラスグレル 錠 3.75mg 「DSEP」	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
プラスグレル 錠 5mg 「DSEP」	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
プラスグレル OD錠 20mg 「DSEP」	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

プラスグレル錠 2.5mg「DSEP」 : プラスグレル 2.5 DSEP (表裏同じ)

プラスグレル錠 3.75mg「DSEP」 : プラスグレル 3.75 DSEP (表裏同じ)

プラスグレル錠 5mg「DSEP」 : プラスグレル 5 DSEP (表裏同じ)

プラスグレル OD錠 20mg「DSEP」 : プラスグレル OD20 DSEP (表裏同じ)

## (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
プラスグレル 錠 2.5mg 「DSEP」	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
プラスグレル 錠 3.75mg 「DSEP」	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
プラスグレル 錠 5mg 「DSEP」	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
プラスグレル OD錠 20mg 「DSEP」	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、アセスルファムカリウム、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雜物

製剤中に、分解由来類縁物質が検出されている。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

###### プラスグレル錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg 「DSEP」

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 カ月	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 カ月	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 カ月	変化なし
	光	25°C/60%RH 2000lx (D65 ランプ)	シャーレ開放	120 万 lx・hr ( $\geq 200W \cdot h/m^2$ )	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

###### プラスグレル OD錠 20mg 「DSEP」

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 カ月	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	6 カ月	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 カ月	変化なし
光	25°C/60%RH 2000lx (D65 ランプ)	シャーレ開放 PTP	120 万 lx・hr ( $\geq 200W \cdot h/m^2$ )	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（物理化学的変化）

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

## IV. 製剤に関する項目

---

### 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 裝

〈プラスグレル錠 2.5mg 「DSEP」 〉

(PTP : 乾燥剤入り) 100錠 (10錠×10)

〈プラスグレル錠 3.75mg 「DSEP」 〉

(瓶 : バラ : 乾燥剤入り) 100錠

(PTP : 乾燥剤入り) 100錠 (10錠×10) 500錠 (10錠×50)

〈プラスグレル錠 5mg 「DSEP」 〉

(PTP : 乾燥剤入り) 16錠 (8錠×2)

〈プラスグレル OD錠 20mg 「DSEP」 〉

(PTP : 乾燥剤入り) 5錠 (5錠×1)

#### (3)予備容量

該当しない

#### (4)容器の材質

プラスグレル錠 2.5mg 「DSEP」 PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスグレル錠 3.75mg 「DSEP」 瓶 : ソーダ石灰ガラス (褐色) 、金属キャップ<sup>®</sup>

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスグレル錠 5mg 「DSEP」 PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスグレル OD錠 20mg 「DSEP」 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

該当資料なし

### 12.その他

該当資料なし

## 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

### 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

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。

解説：

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）を対象とした先発品の第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）を対象とした先発品の第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験において、プラスグレル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。

### 3. 用法及び用量

#### （1）用法及び用量の解説

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。

#### （2）用法及び用量の設定経緯・根拠

先発品の第Ⅱ相用量設定試験（CS0747S-B-J202）での投与量は、国内で実施した先発品の待機的 PCI 対象臨床薬理試験（CS0747S-B-J107）及び海外で実施された定期アテローム動脈硬化患者を対象とした先発品の臨床薬理試験（H7T-EW-TAAD 試験）<sup>2)</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先発品の国内第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相用量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

先発品の第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。

## V. 治療に関する項目

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で高く、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、先発品の海外 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で高かった。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で高かった。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)」の項を参照）。

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

先発品の第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。

## V. 治療に関する項目

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、先発品の第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-Elective 試験、CS0747S-B-J302)」の項を参照)。

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、忍容性を保つつつ、日本人の待機的 PCI 施行患者に有用であると考えられた。

## 4. 用法及び用量に関する注意

### 7. 用法及び用量に関する注意

- 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]

## 解説：

7.1 国内ガイドライン<sup>注1)</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錠の電子添文では上限300mgまで、また、アスピリン81mg錠の電子添文では上限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) (2025年12月アクセス)

7.2 プラスグレル塩酸塩の血小板凝集抑制作用はプラスグレル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前にプラスグレル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 先発品の国内第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、健康成人男性にプラスグレル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<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（「VII.1.(4)1)食事の影響」の項を参照）。

7.4 先発品の国内第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、先発品の国内第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血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2)</sup>で5.4%（2/37例）、プラスグレル3.75mg群<sup>注2)</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

## 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	○	—	○
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-Elective）	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	○	○	○

○：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

## V. 治療に関する項目

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相待機的 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	<p>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。</p> <p>1) 初回 PCI 又は CABG 施行後 48 時間以内の場合</p> <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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>。</li> <li>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>。</li> </ul> <p>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たが、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。</p> <p>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></p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新規発現又は再発した持続性の胸痛</li> <li>新規発現又は再発した 1mm (0.1mV) 以上の ST 上昇又は ST 下降</li> <li>血行動態の破綻 (hemodynamic decompensation)</li> </ul> <p>3) 新規の異常 Q 波が発現した場合 (0.04 秒以上)<sup>e)</sup></p>
非致死性脳卒中 <sup>f)</sup>	神経症状又は徵候が新たに出現し、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る、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徵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。

## V. 治療に関する項目

### 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。

### 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 蒼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 蒼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、プラスグレルの安全性、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ル代謝物 (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、プラスグレル 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 [プラスグレル投与 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。

プラスグレルは 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、プラスグレルを 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ルを 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一時間曲線下面積

### 3) 食事 PK 試験 (CS0747S-A-J112)

日本人健康成人男性を対象として、プラスグレル 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ルの活性代謝物 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ル 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。従つて、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。
----	--

## V. 治療に関する項目

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。</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> <pre> graph LR     A[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 n=84] -- 無作為化 --&gt; B[プラスグレルLD20mg, MD5mg/日 n=17]     A -- 無作為化 --&gt; C[プラスグレルLD15mg, MD3.75mg/日 n=23]     A -- 無作為化 --&gt; D[プラスグレルLD10mg, MD2.5mg/日 n=20]     A -- 無作為化 --&gt; E[クロピドグレルLD300mg, MD75mg/日(非盲検) n=24]     E -.-&gt; F[併用薬：アスピリン(81～100mg/日)]     F -.-&gt; G[治療開始日 1日]     G -.-&gt; H[PCI]     H -.-&gt; I[28日]     </pre> <p>LD : Loading Dose(初回負荷用量) MD : Maintenance Dose(維持用量)</p>
主な 除外基準	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>出血している患者、出血素因を有する患者</p> <p>体重 50kg 以下の患者</p> <p>肝障害、腎障害を有する患者</p>
評価項目	<p>&lt;薬力学評価項目&gt; IPA (inhibition of platelet aggregation)</p> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <p>有害事象 等</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 (%)

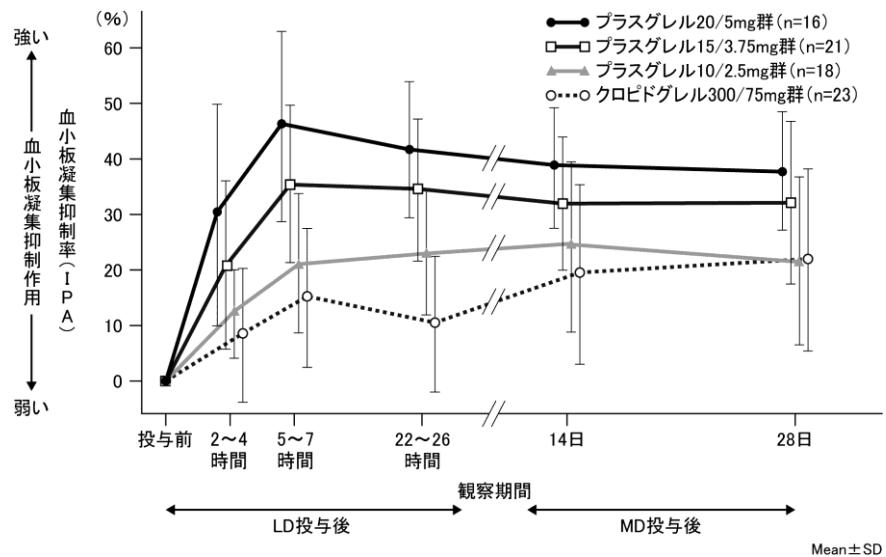
## c)結果

## 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 20μM 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。

## V. 治療に関する項目

### 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>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 n=422</p> <p>無作為化</p> <p>プラスグレルLD20mg、MD5mg/日（高齢かつ/又は低体重の患者では3.75mg） n=141</p> <p>プラスグレルLD20mg、MD3.75mg/日（高齢かつ/又は低体重の患者では2.5mg） n=141</p> <p>クロピドグレルLD300mg、MD75mg/日（参照薬）* n=140</p> <p>併用薬：アスピリン(81～100mg/日)</p> <p>治療開始日 1日 4日 12週</p> <p>狭窄確認 (CAG又は冠動脈CT) 登録 PCI施行 (LD投与開始後6時間～4日以内)</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、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	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
評価項目	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>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</p> <p>&lt;薬力学&gt;</p> <p>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)	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)
	不安定狭心症	14 (13.9)	10 (10.0)	13 (12.9)	4 (10.8)	6 (16.2)
	無症候性心筋虚血	20 (19.8)	9 (9.0)	5 (5.0)	5 (13.5)	2 (5.4)
	その他	0 (0.0)	1 (1.0)	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)
	高脂血症*	83 (82.2)	90 (90.0)	77 (76.2)	22 (59.5)	27 (73.0)
	高血圧症	73 (72.3)	84 (84.0)	81 (80.2)	30 (81.1)	30 (81.1)
	その他	83 (82.2)	81 (81.0)	77 (76.2)	33 (89.2)	33 (89.2)
	なし	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	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

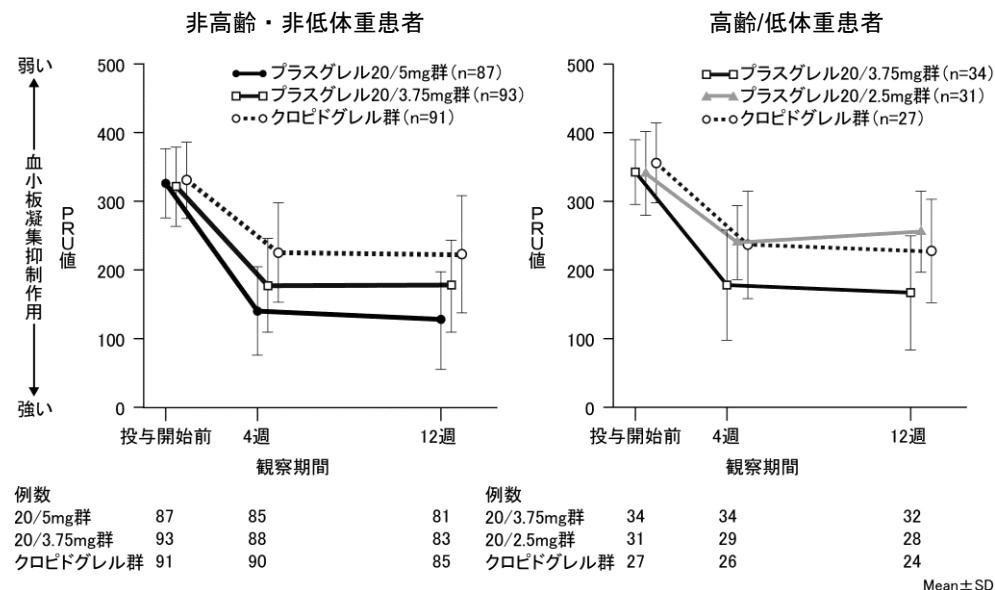
副作用は、プラスグレル群では、非高齢・非低体重患者の 20/3.75mg 群で 36.5% (38/104 例)、20/5mg 群で 43.7% (45/103 例)、高齢/低体重患者の 20/2.5mg 群で 32.4% (12/37 例)、20/3.75mg 群で 48.6% (18/37 例) に発現した。クロピドグレル群では、非高齢・非低体重患者で 38.5% (40/104 例)、高齢/低体重患者で 44.4% (16/36 例) に発現した。主な副作用は皮下出血で、プラスグレル群では、非高齢・非低体重患者の 20/3.75mg 群で 9.6% (10/104 例)、20/5mg 群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

プラスグレル群の 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、プラスグレル 20mg/3.75mg を選択することとした。

## (4) 検証的試験

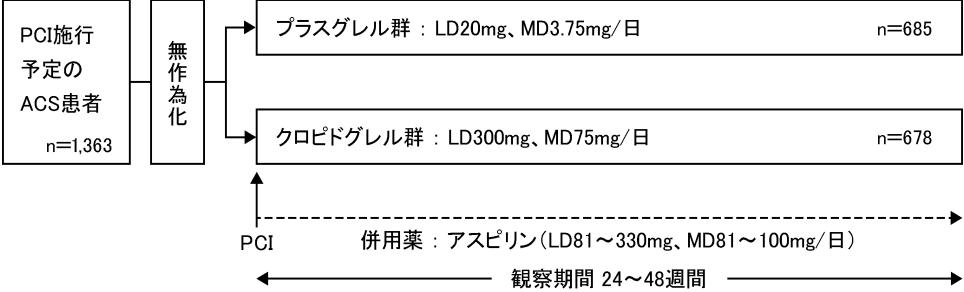
## 1) 有効性検証試験

a) 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験 (PRASFIT-ACS 試験、CS0747S-B-J301) <sup>7)</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	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* 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

## V. 治療に関する項目

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>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 <sup>#</sup>	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 <sup>#</sup>	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)

## V. 治療に関する項目

	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 括抗薬	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

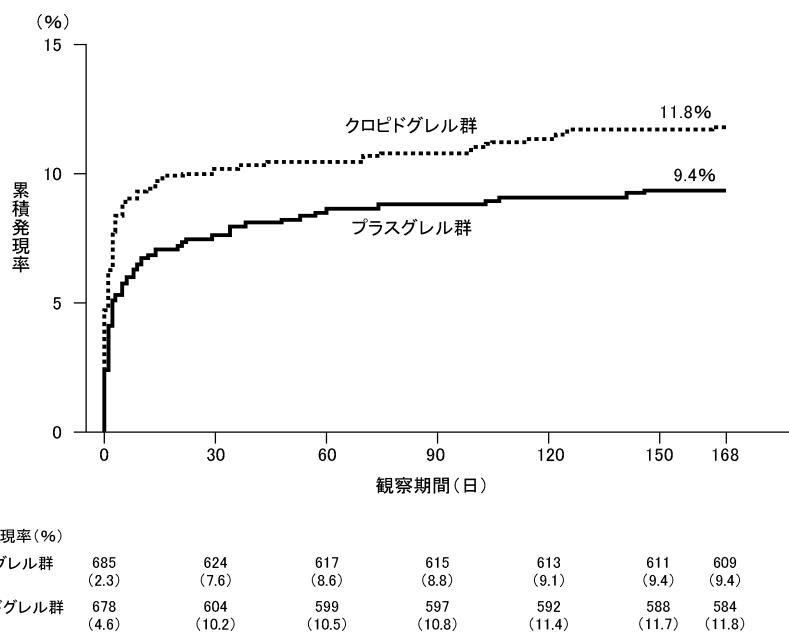
投与開始から投与開始 24 週後までに認められた主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント）の発現率は、プラスグレル群 9.3%、クロピドグレル群 11.8%（ハザード比 0.773、95%信頼区間 0.557～1.074）であった。

#### 主要心血管イベントの発現率

	プラスグレル群	クロピドグレル群	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、prasugrel群で 1.9%、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、prasugrel群で 5.7%、クロピドグレル群で 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、prasugrel群で 2.3%、クロピドグレル群で 2.9% であった。すべての出血性イベントは、prasugrel群で 49.8%、クロピドグレル群で 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)
致死的な出血	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）

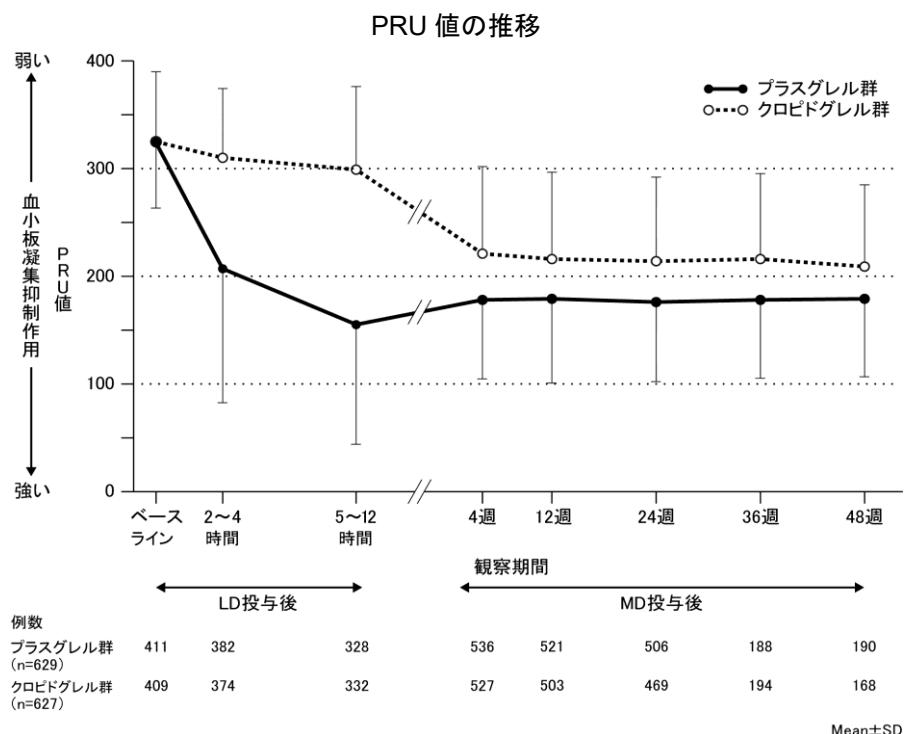
	プラスグレル群 (n=685)	クロピドグレル群 (n=678)
総発現例数 (%)	327 (47.7)	268 (39.5)
副作用の種類	発現例数 (%)	
皮下出血	62 (9.1)	52 (7.7)
鼻出血	51 (7.4)	34 (5.0)
血尿	51 (7.4)	30 (4.4)
血管穿刺部位血腫	30 (4.4)	18 (2.7)
皮下血腫	24 (3.5)	18 (2.7)
血腫	16 (2.3)	10 (1.5)
穿刺部位出血	19 (2.8)	4 (0.6)
術中出血	14 (2.0)	5 (0.7)

MedDRA/J Ver. 14.1

## 薬力学

## ①血小板凝集能の推移 (PRU 値)

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

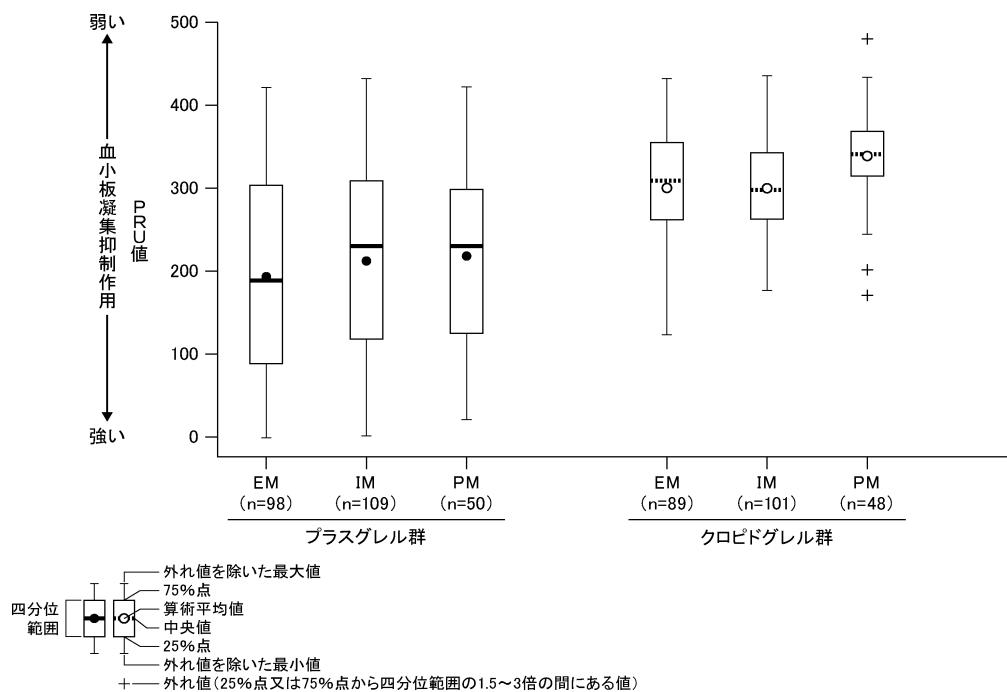


## V. 治療に関する項目

### 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			プラスグレル群			クロビドグレル群		
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

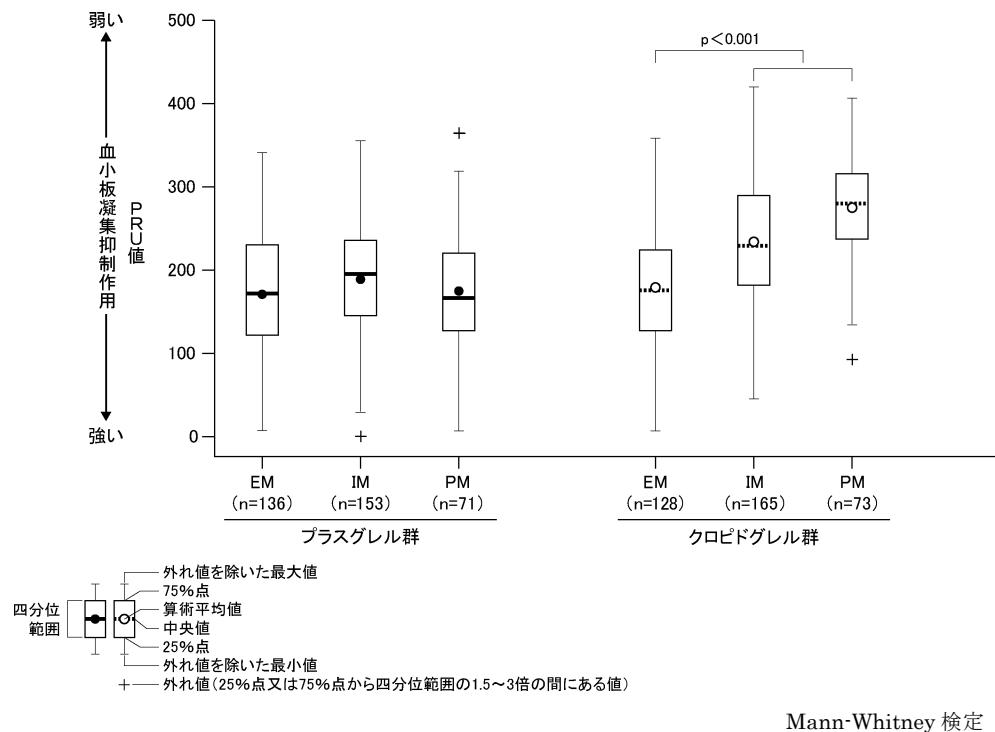
IM : intermediate metabolizer 代謝中間型

PM : poor metabolizer 代謝不全型

## V. 治療に関する項目

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)



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
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	
PRU 値 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。</p> <p>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。</p> <p>観察期間は、6~15 カ月間とした。</p> <pre> graph LR     A[PCI施行予定のACS患者 n=13,608] --&gt; B[無作為化]     B --&gt; C[プラスグレル群 : LD60mg, MD10mg/日 n=6,813]     B --&gt; D[クロピドグレル群 : LD300mg, MD75mg/日 n=6,795]     C &lt;--&gt; D     C --&gt; E[併用薬:アスピリン(推奨用量75~325mg/日)]     D --&gt; E     E --&gt; F[観察期間 6~15カ月]     F --&gt; G[LD : Loading Dose(初回負荷用量) MD : Maintenance Dose(維持用量)]   </pre>
主な除外基準	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
評価項目	<p>&lt;有効性主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○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)</li> </ul> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○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 <ul style="list-style-type: none"> <li>・大出血</li> <li>・生命を脅かす出血</li> <li>・大出血及び小出血</li> </ul> </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)
クレアチニン クリアランス (mL/min)	高血圧症	4,370 (64.1)	4,371 (64.3)
	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)
血行再建術の施行	30未満	51/6,699 (0.8)	54/6,681 (0.8)
	PCI	6,715 (98.6)	6,698 (98.6)
	CABG	25 (0.4)	23 (0.3)
留置したステントの種類	内科的処置	73 (1.1)	74 (1.1)
	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)
LDのタイミング	ステント留置せず	293/6,715 (4.4)	276/6,698 (4.1)
	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施行病変枝数	PCI後	63/6,656 (0.9)	68/6,610 (1.0)
	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」の項を参照）

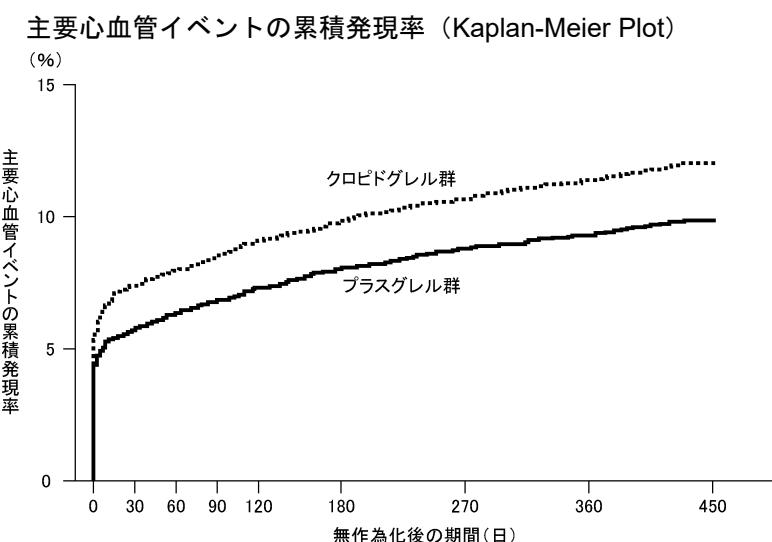
## 主要心血管イベントの発現率

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



## 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

## V. 治療に関する項目

### c) 国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験 (PRASFIT-Elective 試験、CS0747S-B-J302) <sup>8)</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 : 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、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考薬とした。</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 カ月以内の患者) 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;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○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) <ul style="list-style-type: none"> <li>・心血管死</li> <li>・非致死性心筋梗塞</li> <li>・非致死性虚血性脳卒中</li> </ul> </li> </ul> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○冠動脈バイパス術 (CABG) に関連しない出血性イベント <ul style="list-style-type: none"> <li>・大出血</li> <li>・大出血及び小出血</li> <li>・大出血、小出血及び臨床的に重要な出血</li> <li>・投与中止に至る出血性イベント</li> <li>・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)</li> </ul> </li> <li>○有害事象等</li> <li>○薬力学評価項目&gt;</li> </ul> <p>○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=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)

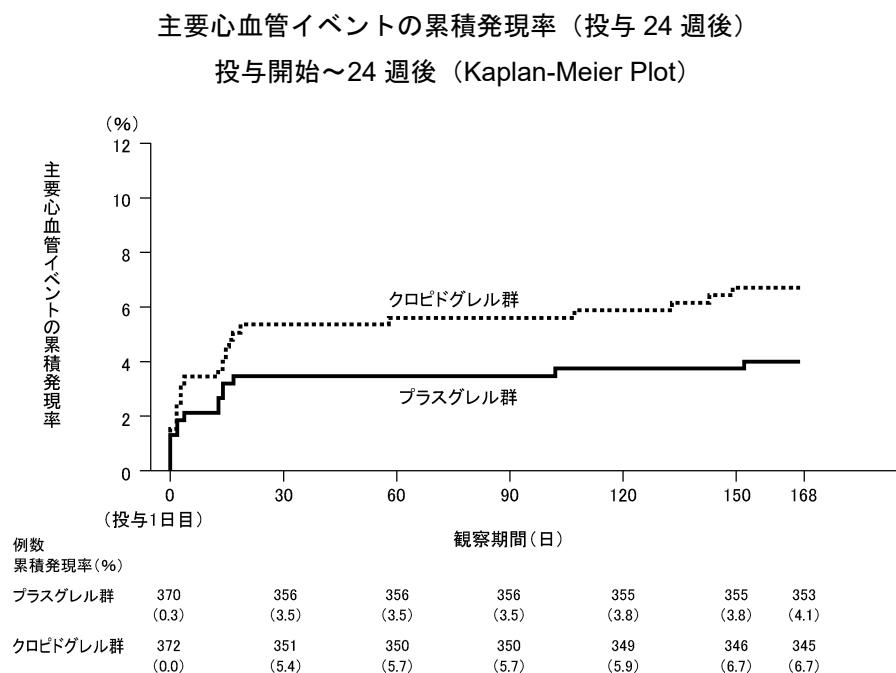
例数 (%)

## iii)結果

## 有効性

## ①主要心血管イベントの発現率

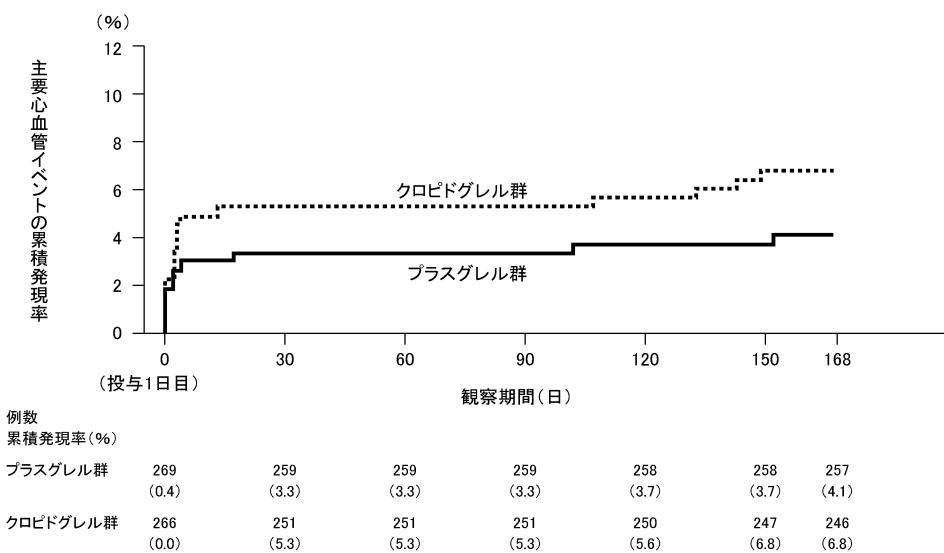
投与開始から投与 24 週後までに認められた主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント）の発現率は、プラスグレル群 4.1%（15/370 例）、クロビドグレル群\*6.7%（25/372 例）であった。



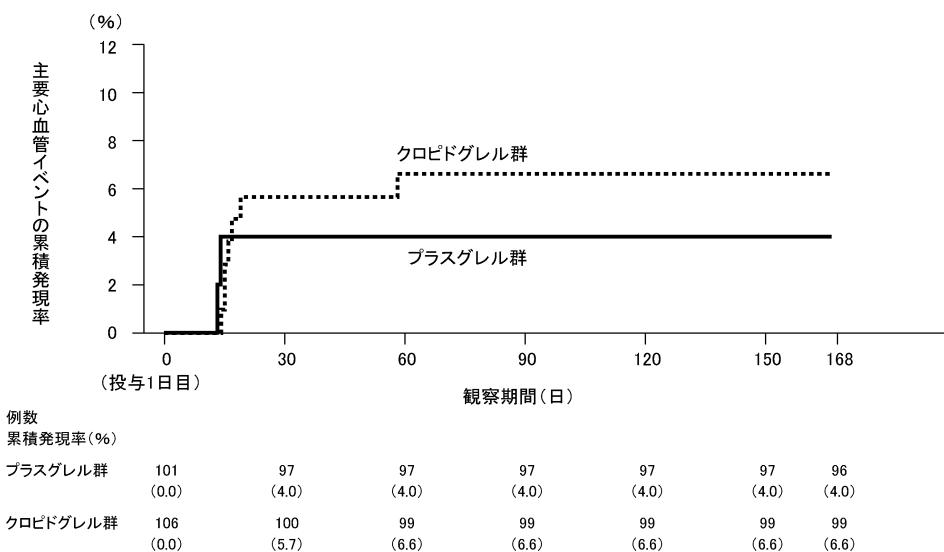
## ②LD 投与有無別の主要心血管イベントの発現率

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		
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グレル群 43.2% (160/370 例)、クロピドグレル群 39.8% (148/372 例) であった。主な副作用 (2%以上) は、皮下出血 (プラスグレル群 12.7%、クロピドグレル群 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、プラスグレル群 3.8% (14/370 例)、クロピドグレル群 4.3% (16/372 例) に認められ、プラスグレル群で皮下血腫 3 例、胃腸出血、血管偽動脈瘤が各 2 例等、クロピドグレル群で狭心症 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、プラスグレル群で 0% (0/370 例)、クロピドグレル群で 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）

	プラスグレル群 (n=370)	クロピドグレル群 (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)

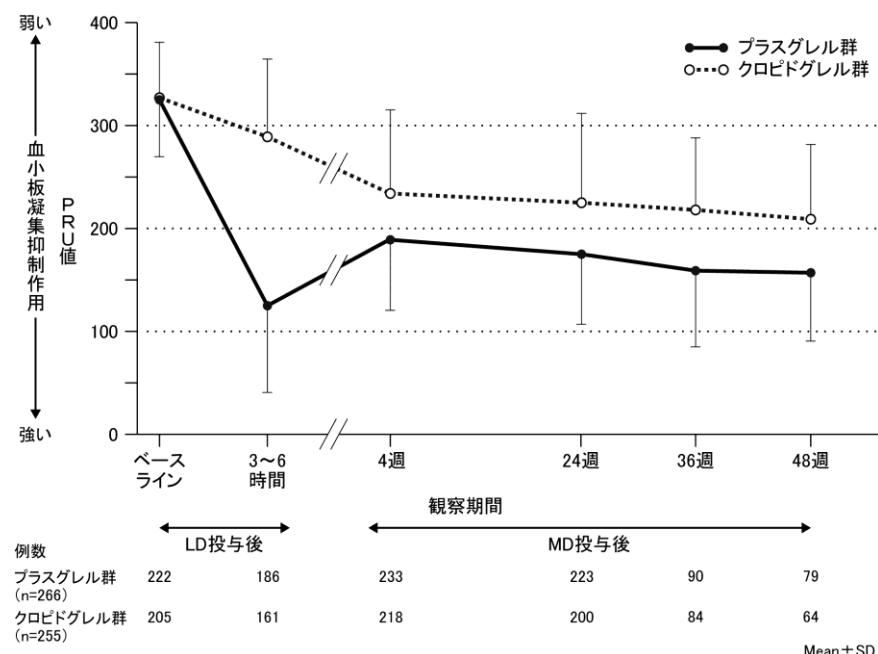
MedDRA/J Ver. 15.1

藥力学

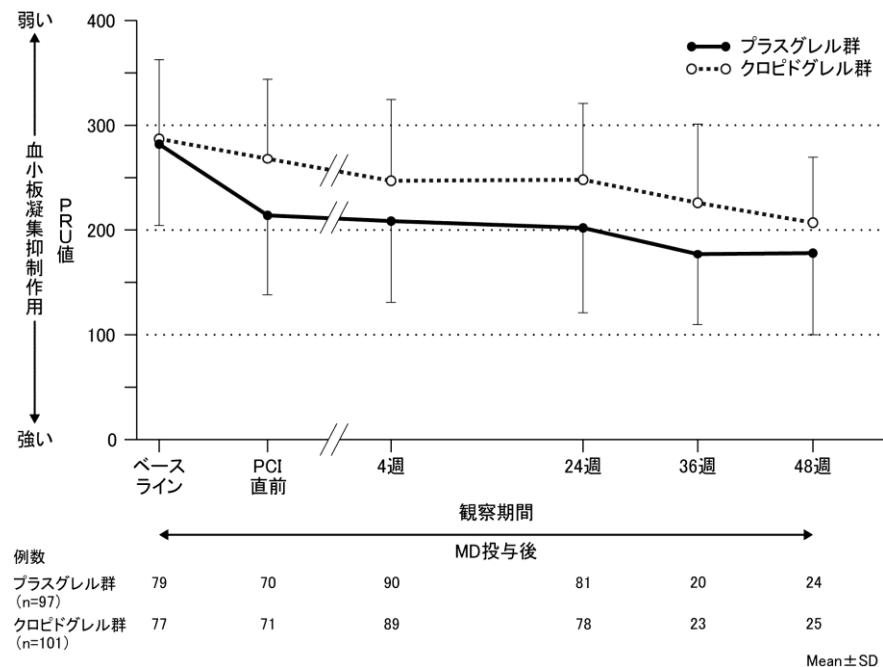
## ① LD 投与有無別の血小板凝集能の推移 (PRU 値)

プラスグ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  $324.7 \pm 54.83$ 、LD 投与 3~6 時間後には  $135.8 \pm 94.49$  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  $283.4 \pm 79.44$ 、PCI 直前には  $214.4 \pm 76.29$  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）

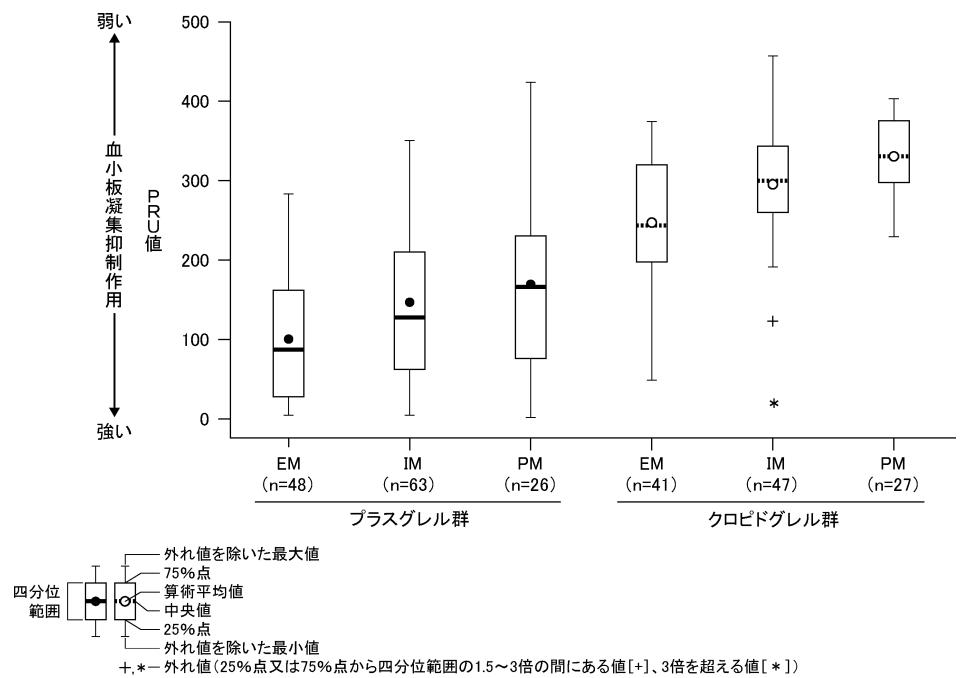


## V. 治療に関する項目

### 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			プラスグレル群			クロビドグレル群		
遺伝子多型の表現型			EM	IM	PM	EM	IM	PM
PRU 値	投与開始前	n	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

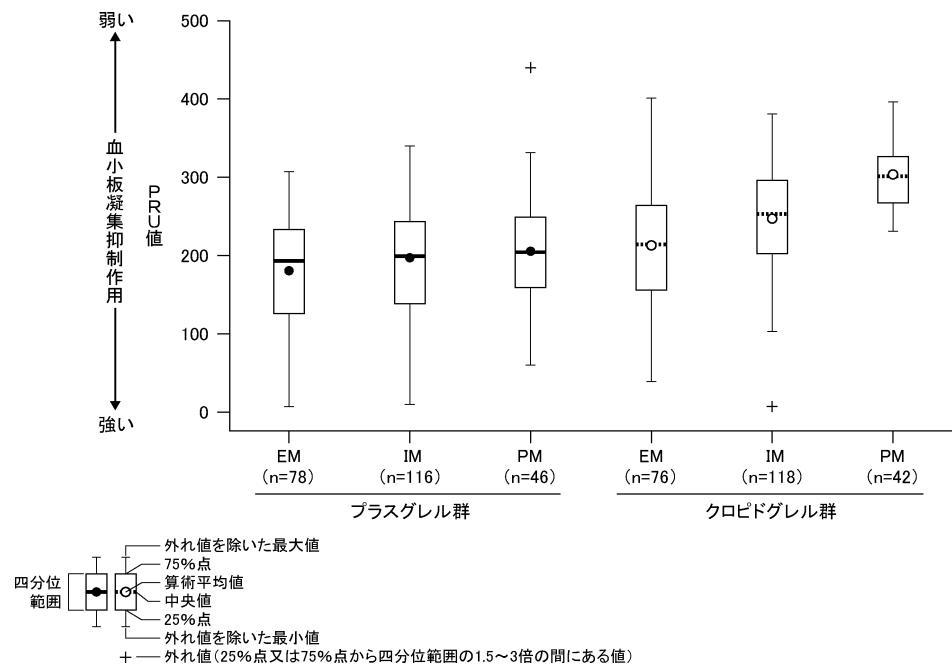
IM : intermediate metabolizer 代謝中間型

PM : poor metabolizer 代謝不全型

## V. 治療に関する項目

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			クロビドグレル群			
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	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

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5)患者・病態別試験

該当資料なし

## (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特定使用成績調査（急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査）<sup>9)</sup>

目的	市場導入初期のプラスグレル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プラスグレル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	プラスグレル投与時点で以下の基準に合致する患者 (1) プラスグレルを初めて投与する 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 カ月前までにプラスグレル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／有効性評価対象症例数 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 カ月以上
調査項目	患者背景、臨床所見、プラスグレル及び併用薬剤の投与状況、初回 CAG 所見、プラスグレル適用の初回 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。 主要心血管イベント（MACE）の発現割合は、プラスグレルの治療中に 1.9%、観察期間終了までに 3.1% であった。

②特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）<sup>10)</sup>

目的	プラスグレル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プラスグレル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) プラスグレルを初めて投与する 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) プラスグレル投与開始から 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 プラスグレル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／有効性評価対象症例数 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、プラスグレル及び併用薬剤の投与状況、初回 CAG 所見、プラスグレル適用の初回 PCI、プラスグレル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）

## V. 治療に関する項目

---

調査結果	副作用発現割合は 7.8% (323/4,155 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。副作用の多くは出血関連事象であった。プラスグレル投与中（プラスグレル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) であり、「胃腸障害」の割合が 2.1% (89/4,155 例) と最も高く、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) であった。MACE の発現割合は、プラスグレルの治療中に 2.2%、観察期間終了までに 3.1% であった。
------	---

### 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

該当しない

### (7)その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理学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、最新の電子添文を参照すること。

## 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」の項を参照）が活性を有する。

(1)作用部位・作用機序<sup>11~14)</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。

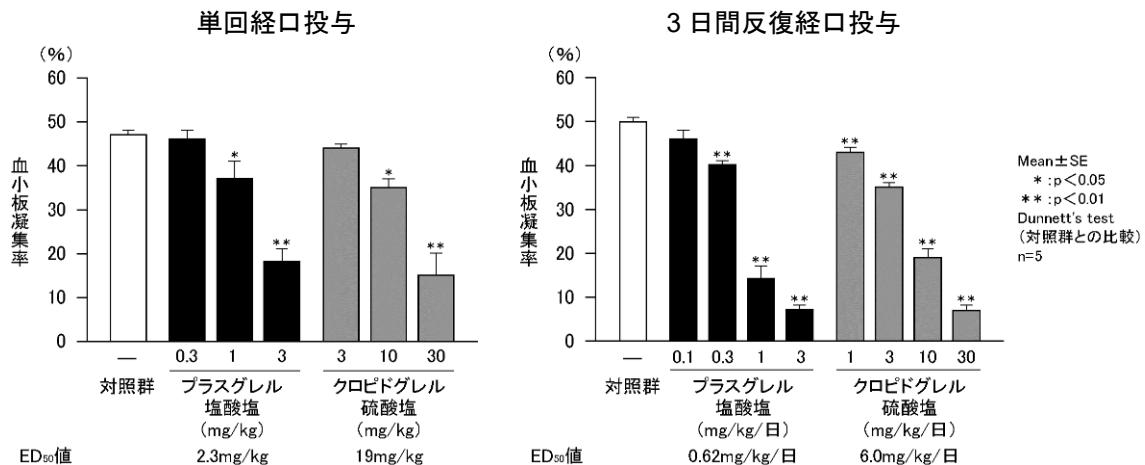
## (2)薬効を裏付ける試験成績

1) 抗血小板作用<sup>4,11,14,15)</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。



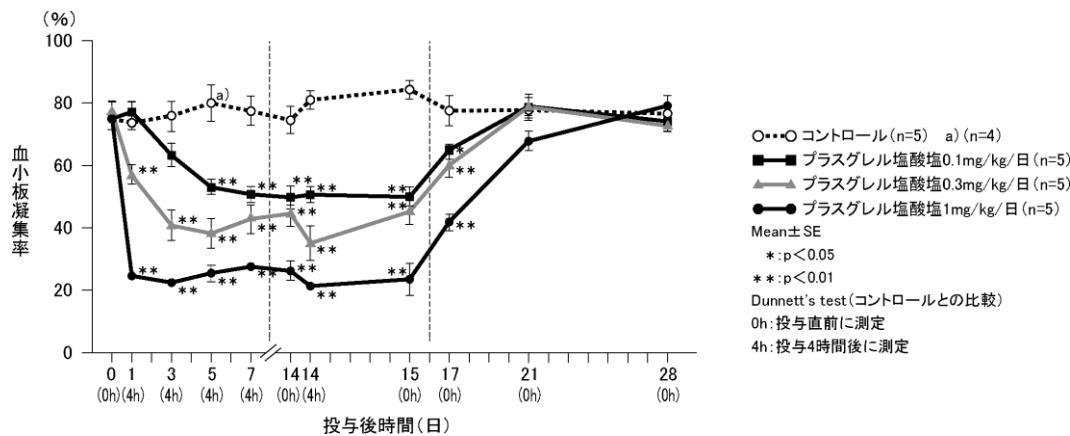
## 方法 :

ラット (Sprague-Dawley、雄性、8 週齢、各群 5 例) にプラスグレル塩酸塩（遊離塩基として単回投与 : 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



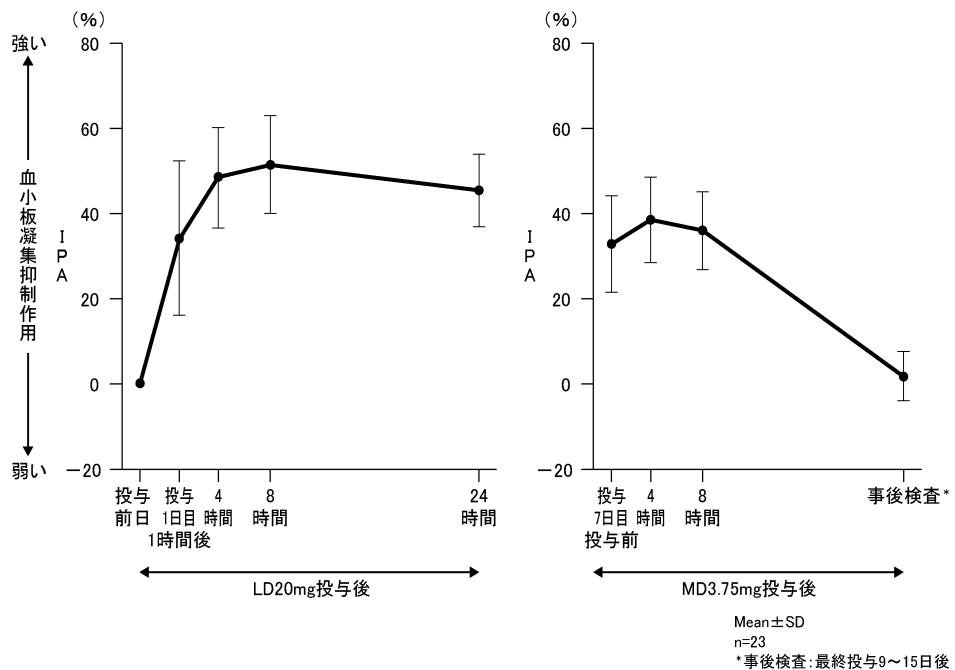
## 方法 :

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（遊離塩基として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<sup>4,5)</sup>

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、20μM 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 (ADP20μM)



## 方法 :

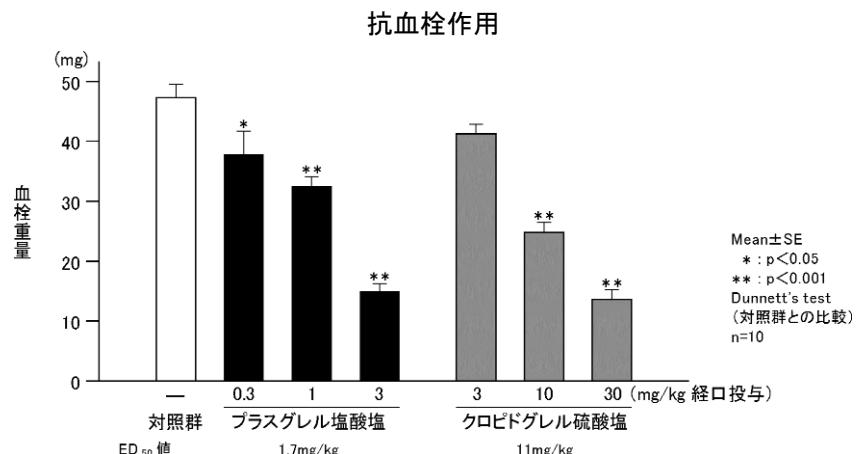
投与1日目にプラスグレル20mg、投与2～7日目はプラスグレル3.75mgを1日1回経口投与した。

2) 抗血栓作用<sup>11,15)</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（遊離塩基として 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±9%、32±4%、69±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。

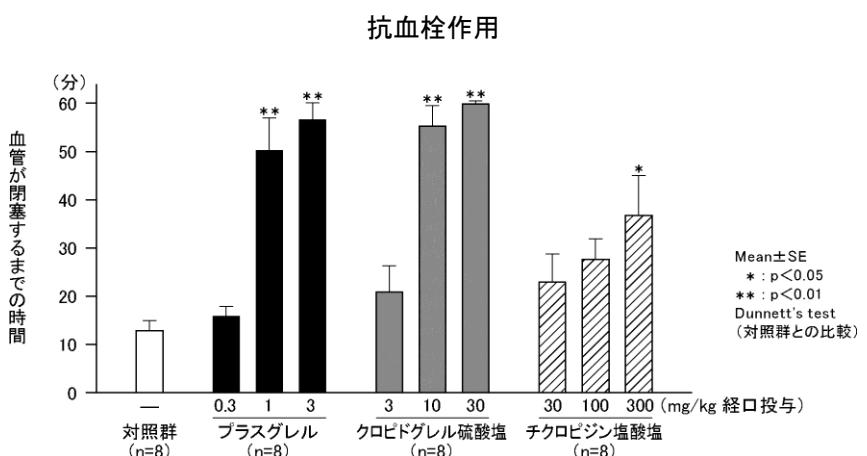


## 方法 :

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（遊離塩基として 0.3～3mg/kg）及びクロビドグレル硫酸塩（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 :

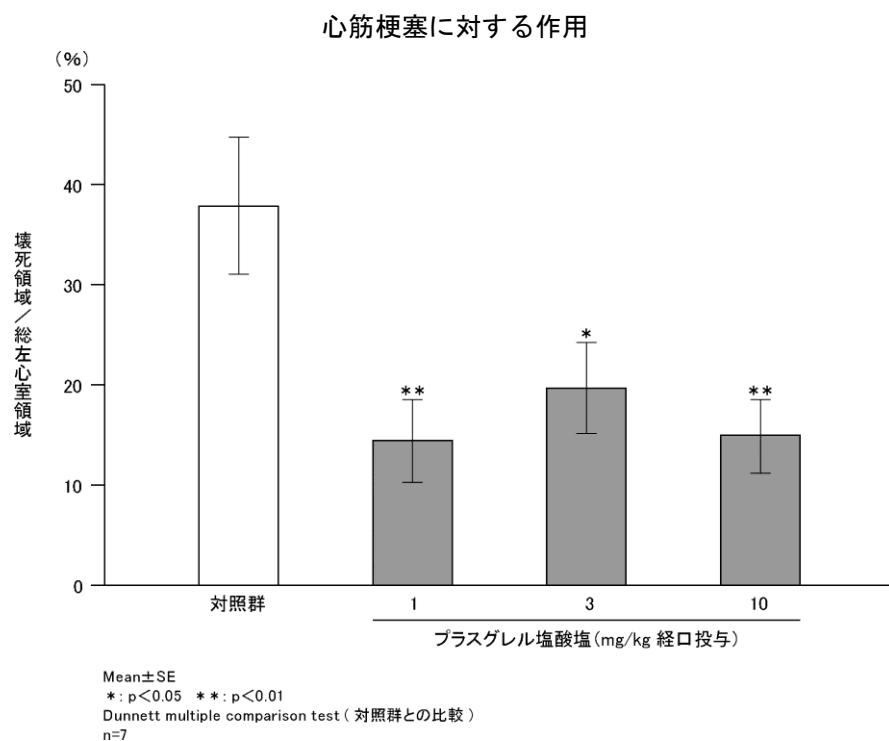
ラット（Sprague-Dawley、雄性、8～9 週齢、各群 8 例）にプラスグレル（0.3～3mg/kg）、クロビドグレル硫酸塩（3～30mg/kg）、チクロピジン塩酸塩（30～300mg/kg）を単回経口投与した。投与 4 時間後に頸動脈を電気刺激し、内皮を傷害することによって進行性の血栓を形成させ、形成された血栓により血管が閉塞するまでの時間を測定した。

3) 病態モデルにおける作用<sup>14,16)</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（壞死領域／総左心室領域）を有意に減少させた。



## 方法 :

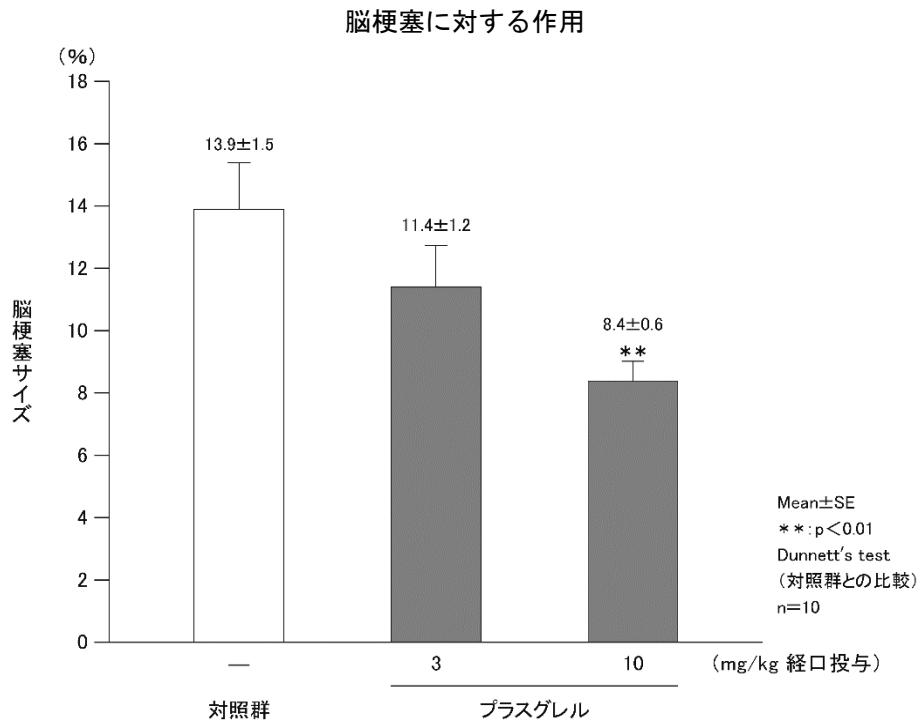
ラット（Sprague-Dawley、雄性、各群 7 例）の心筋梗塞モデルに、プラスグレル塩酸塩（遊離塩基として 1、3 及び 10mg/kg）を単回経口投与した。投与 2 時間後に、ラットの左冠動脈回旋枝と前下行枝の分岐部に緑色光を照射した状態でローズベンガル（20mg/kg）を静脈内投与することにより、血栓形成を誘発させた。光照射 24 時間後にラットの心臓を摘出し、総左心室及び壞死領域の体積を定量した。

## 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>16)</sup>

プラスグレル（10mg/kg）は、脳梗塞サイズを有意に減少させた。

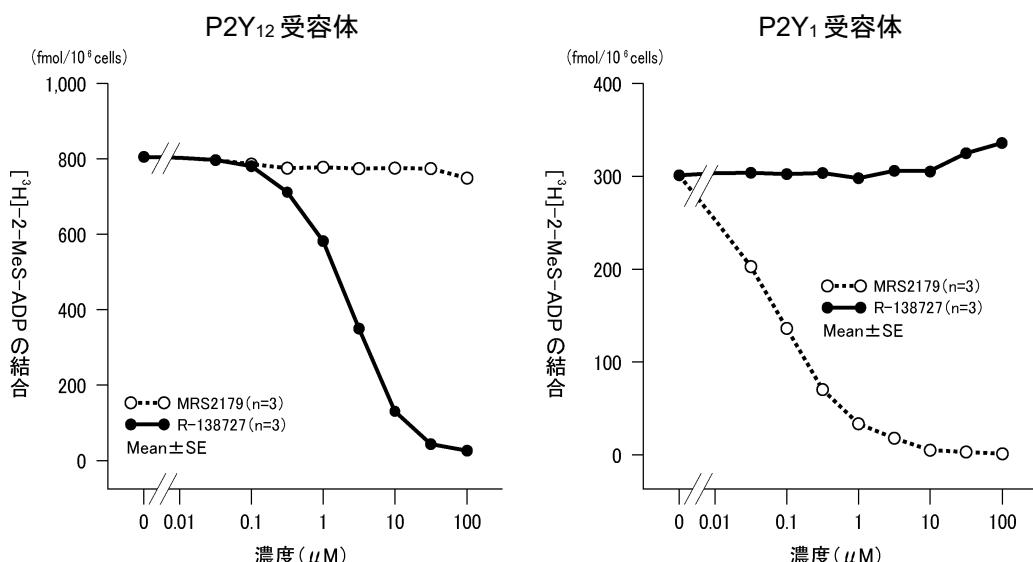


## 方法：

ラット（Sprague-Dawley、雄性、8～9週齢、267～343g、各群10例）にプラスグレル（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。

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2.5μMであった。MRS2179は110μM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、100μM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

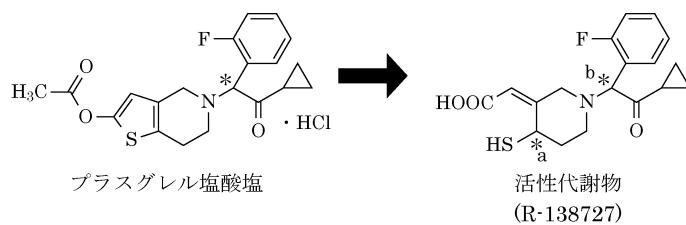
## 方法：

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（0.030～100μM）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（0.033～110μM）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 起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)	Benzyllic position(b)
R-99224	R-125688	S
R-138727	R-125690	R
R-100364	R-125689	S
	R-125687	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

## &lt;ヒトデータ&gt;

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」の項を参照。

## &lt;動物データ&gt;

プラスグレル塩酸塩 (遊離塩基として 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

## &lt;動物データ&gt;

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」の項を参照)

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

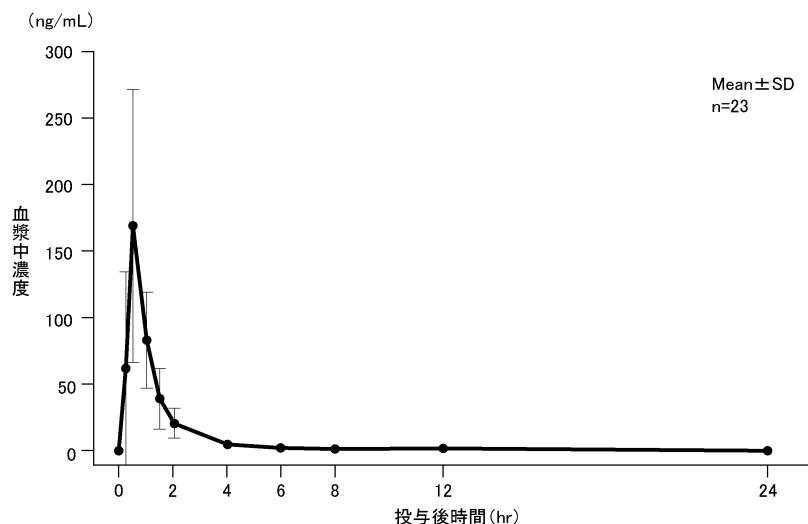
プラスグレルは経口投与後に速やかに代謝されるため、血漿中にプラスグレルの未変化体は検出されず、活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度を測定した。

健康成人

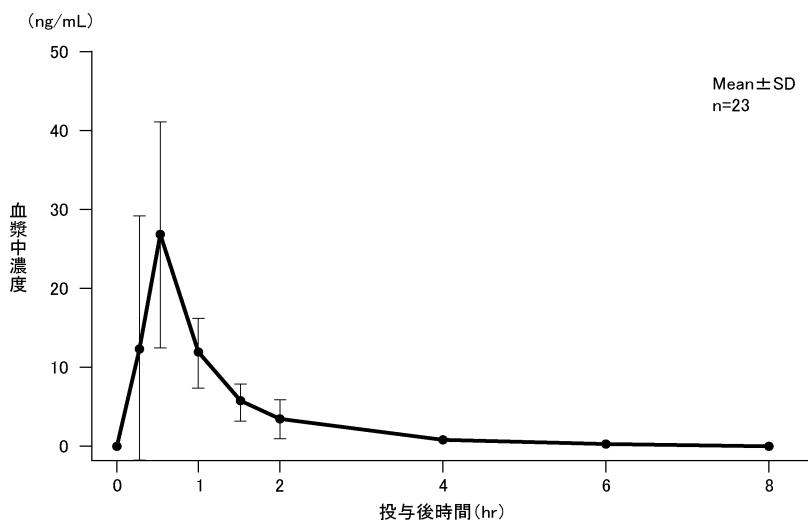
1) プラスグレル錠<sup>4,5)</sup>

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	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{last}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (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

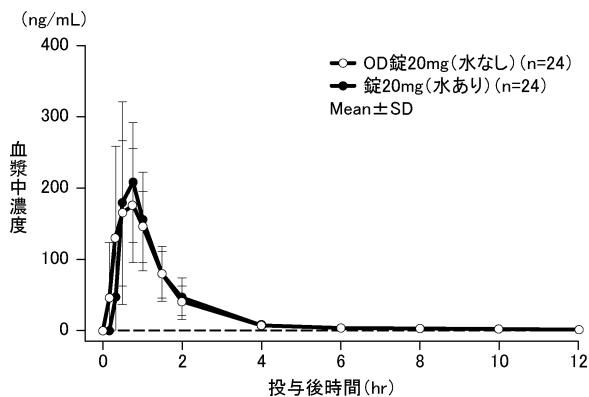
$C_{max}$  : 最高血漿中濃度  $T_{max}$  : 最高血漿中濃度到達時間  $AUC_{last}$  : 定量可能な最終時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積  
 $t_{1/2}$  : 終末相の消失半減期

2) プラスグレル OD 錠<sup>17)</sup>

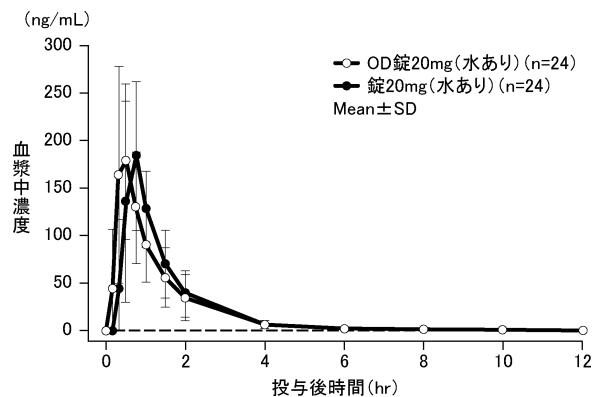
健康成人男性にプラスグレル OD 錠 20mg 1錠（水なし又は水で服用）又はプラスグレル錠 20mg<sup>\*1</sup> 1錠（水で服用）を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与したとき、活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを比較した。プラスグレル OD 錠 20mg を水なしで服用したとき、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  の幾何最小二乗平均値の比の両側 90% 信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。水で服用したとき、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  の幾何最小二乗平均値の比は 0.90～1.11 の範囲内で、かつ、溶出試験で両製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



## VII. 薬物動態に関する項目

プラスグレル OD錠 20mg（水なしで服用）又はプラスグレル錠 20mg\*1（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*1 (水で服用)	24	258±113	0.729±0.194	280±63.7	4.02±1.09

Mean±SD

プラスグレル OD錠 20mg（水で服用）又はプラスグレル錠 20mg\*1（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*1 (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一時間曲線下面積

t<sub>1/2</sub>：終末相の消失半減期

\*1 第一三共株式会社が 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

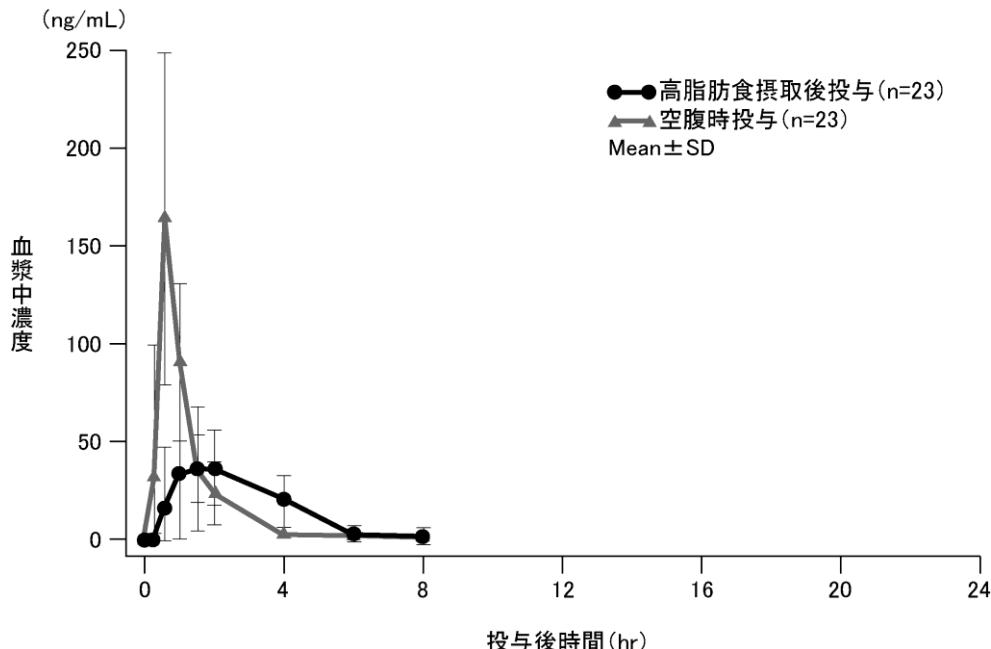
該当資料なし

### (4)食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

健康成人男性 23 例にプラスグレル 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)」の項を参照）。

#### 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一時間曲線下面積、AUC<sub>0-inf</sub> : 無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積

## 2) 併用薬の影響

## &lt;外国人データ&gt;

①ケトコナゾールとの相互作用 <sup>18)</sup>

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 60mg (初回負荷用量)、投与 2~6 日目はプラスグレル 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 起起) 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

プラスグレル投与量	パラメータ	プラスグレル単独 (n=18)	プラスグレル +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一時間曲線下面積

②リファンピシンとの相互作用 <sup>19)</sup>

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 60mg (初回負荷用量)、投与 2~6 日目はプラスグレル 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 起起) に影響は認められなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### プラスグレル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

プラスグレル投与量	パラメータ	プラスグレル単独 (n=30)	プラスグレル + 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	$C_{max}$ (ng/mL)	362	368	1.02 [0.856~1.21]
	$AUC_{last}$ (ng · hr/mL)	431	417	0.966 [0.898~1.04]
	$T_{max}^a)$ (hr)	0.500	0.520	-0.02* [-0.250~0]
10mg	$C_{max}$ (ng/mL)	44.1	38.9	0.883 [0.747~1.05]
	$AUC_{last}$ (ng · hr/mL)	48.1	48.3	1.00 [0.933~1.08]
	$T_{max}^a)$ (hr)	0.500	0.500	0* [0~0.470]

a)  $T_{max}$  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 60mg を併用投与した。その結果、併用投与により、プラスグレル単独投与と比較して活性代謝物 R-138727 の  $C_{max}$  が約 29% 低下したが、 $T_{max}$ 、 $AUC$  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 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	プラスグレル単独 (n=24)	プラスグレル + 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>
$C_{max}$ (ng/mL)	570	406	0.711 [0.622~0.813]
$AUC_{last}$ (ng · hr/mL)	589	511	0.869 [0.823~0.916]
$T_{max}^b)$ (hr)	0.5	0.509	p=0.342*

\* : Wilcoxon の符号順位和検定

a)  $AUC$  及び  $C_{max}$  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)  $T_{max}$  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 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  $C_{max}$  が約 14% 低下したが、 $T_{max}$ 、 $AUC$  への影響は認められなかった。10mg 投与では  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC$  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 起) への併用による影響は認められなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### プラスグレル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

プラスグレル投与量	パラメータ	プラスグレル単独 (n=23)	プラスグレル +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 60mg (初回負荷用量)、2~11 日目はプラスグレル 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とワルファリン併用投与時の INR 及び PT の薬力学パラメータ

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 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

### プラスグレル単独投与時及びプラスグレル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] a)	比 [90%信頼区間]	p 値
	プラスグレル 10mg+ワルファリン 15mg (n=14)	(プラスグレル+ワルファリン) ／投与前 b)	
投与前 b)	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 10mg+ワルファリン 15mg 投与前

(投与 5 日目のプラスグレル単独投与から 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 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

該当資料なし

## 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」の項を参照）。

### 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」の項を参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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  $^{14}\text{C}$ -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ー法により測定した。

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。

#### $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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
精嚢	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

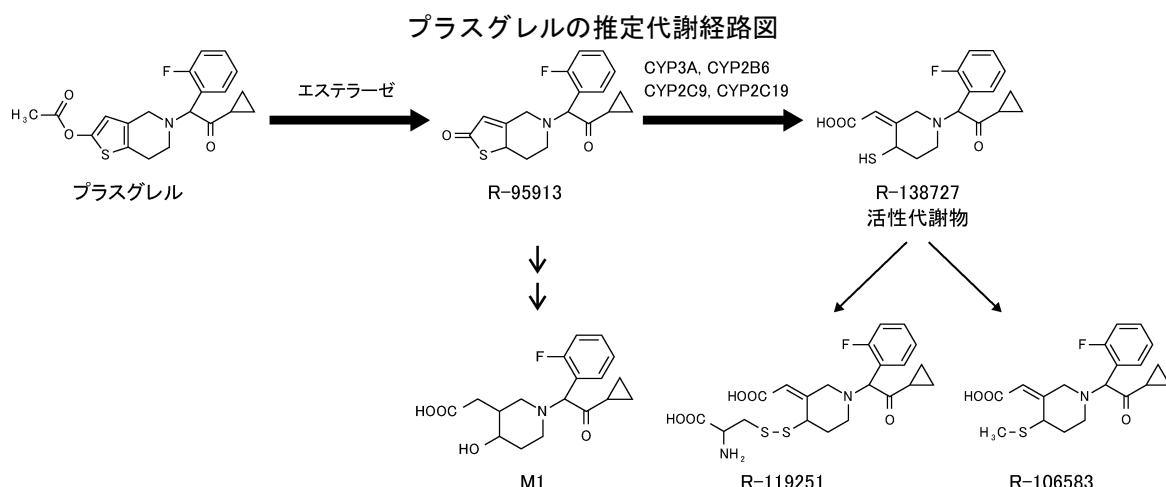
### (6) 血漿蛋白結合率

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

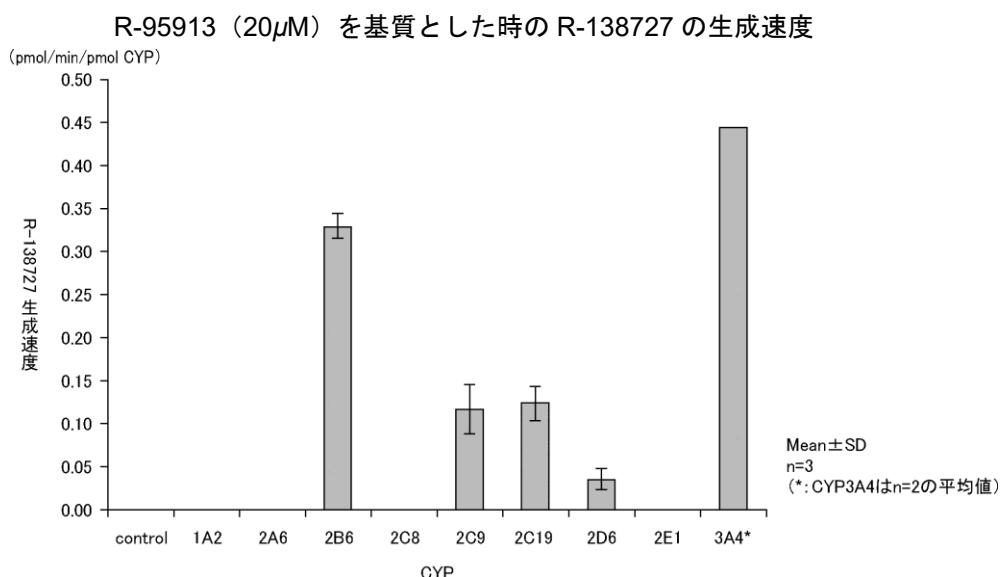
## (1)代謝部位及び代謝経路

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。20μM 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 ≈ 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」の項を参照)。



(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」の項を参照

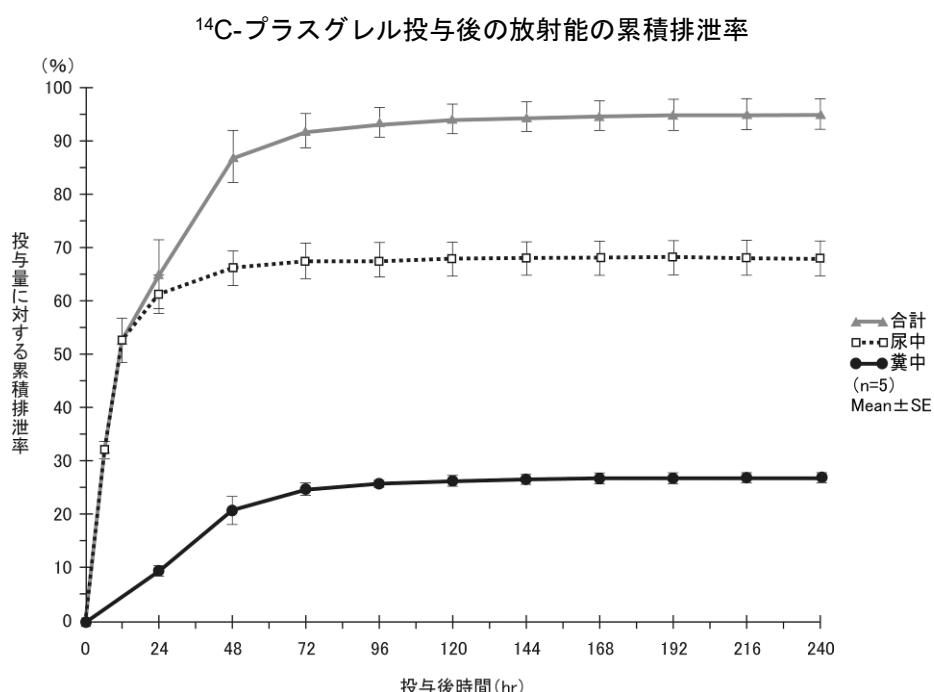
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「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」の項を参照

7. 排泄

＜外国人データ＞

健康成人男性に  $^{14}\text{C}$ -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

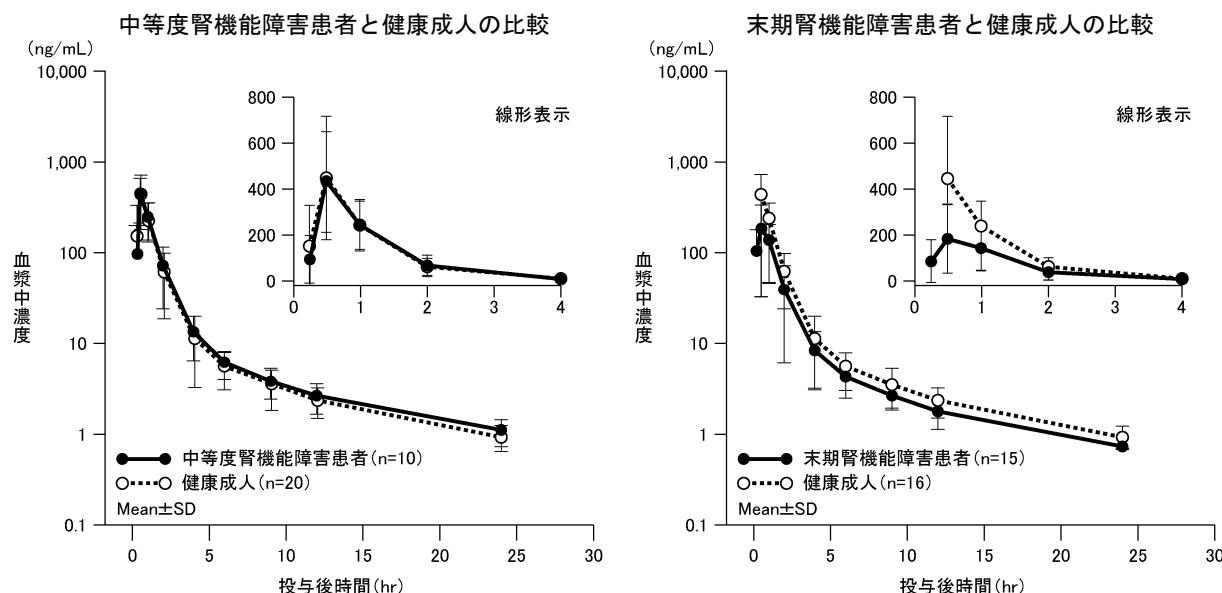
## 10. 特定の背景を有する患者

### (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）にプラズグレル 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一時間曲線下面積

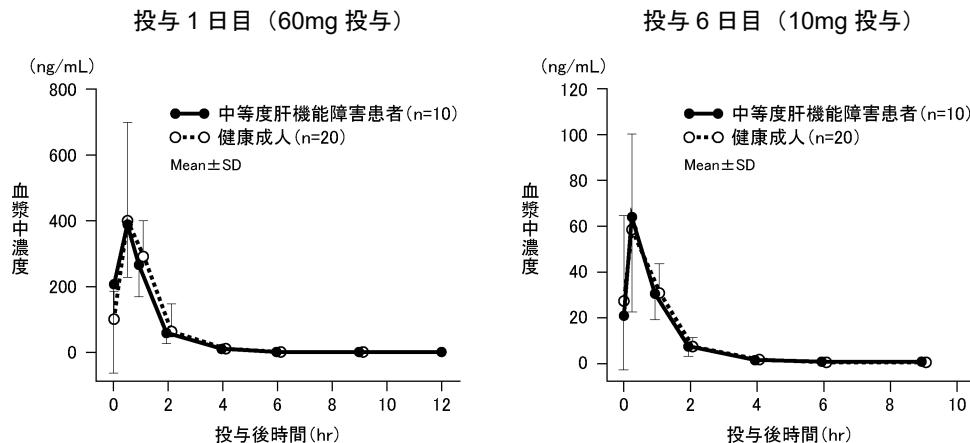
注) 本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日である。

(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

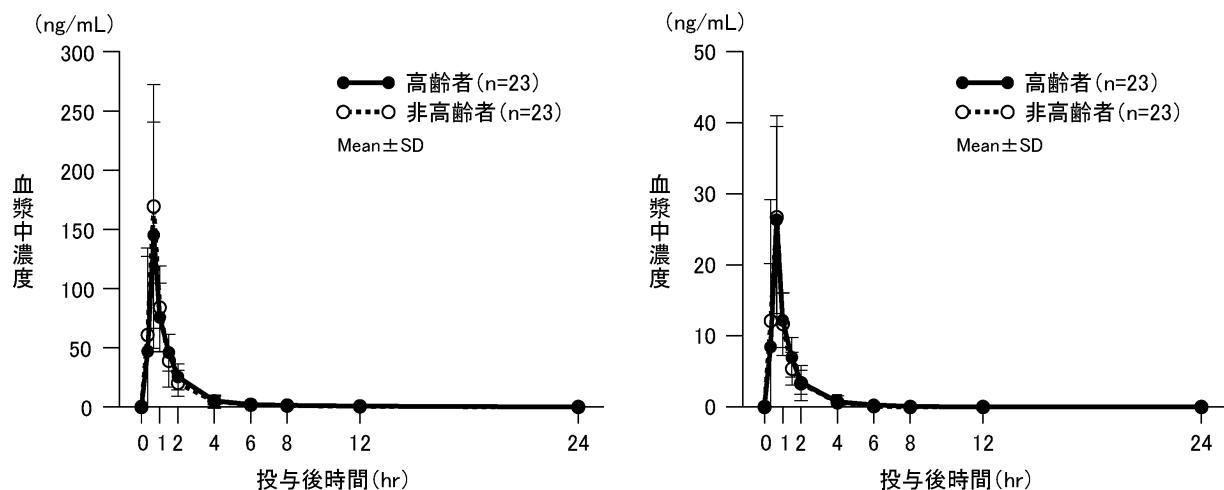
(3)高齢者<sup>4,5)</sup>

高齢者 (75 歳以上) を対象に、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 の薬物動態は、非高齢者と比較して差は認められなかった (「V.5.(2) 4) 高齢者 PK/PD 試験 (CS0747S-B-J110)」の項を参照)。

高齢者と非高齢者における活性代謝物 R-138727 血漿中濃度推移

投与 1 日目 (20mg 投与)

投与 7 日目 (3.75mg 投与)



高齢者と非高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	高齢者	n	非高齢者	n	高齢者	n	非高齢者
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<sup>a)</sup></sub> (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ので、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

- 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ヵ月間は、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]
- 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電子添文の「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日以上の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。

先発品の国内第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 (%)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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」の項を参照）。
- 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 チエ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。先発品の国内外の製造販売後において、プラスグレル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 カ月間は、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.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）。
- 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先発品の海外臨床試験（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/日である。
- 8.8 冠動脈ステントの電子添文に、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電子添文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

##### 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 他のチエノピリジン系薬剤（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、17.1.4 参照]

##### 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.2 高血圧が持続している患者では出血の危険性が増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 先発品の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、プラスグレル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 参照
- 9.1.5 海外で実施した急性冠症候群を対象とした先発品の臨床試験で、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、国内で実施した先発品の第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ヵ月以内の患者、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

出血の危険性が増大するおそれがある。

解説：

先発品の国内臨床試験では、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、出血の危険性が増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、出血の危険性が増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、先発品の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.(2)血液－胎盤関門通過性」の項を参照）。

(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、先発品の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」の項を参照）。

(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ので、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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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	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。
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、アルテプラーゼ等		
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」の項を参照）。

### 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、恶心・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）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 先発品の国内第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。

\*：虚血性脳血管障害領域の試験のため、本インタビューフォームには掲載していない。

プラスグレル錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg・OD 錠 20mg「DSEP」の承認効能又は効果は下記の通りである。

○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

### 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 )

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11.1.2 先発品の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、先発品の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 先発品の国内第Ⅲ相臨床試験において重篤な過敏症が 1 例報告され、先発品の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。先発品の国内第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、喀血、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	γ-GTP 上昇、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇
腎臓		腎機能障害、尿蛋白增加
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、恶心・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增加、尿糖上昇、倦怠感

### 解説：

先発品の国内第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。

\*：虚血性脳血管障害領域の試験のため、本インタビューフォームには掲載していない。

プラスグレル錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg・OD 錠 20mg「DSEP」の承認効能又は効果は下記の通りである。

○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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 先発品の国内第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。

\*：虚血性脳血管障害領域の試験のため、本インタビューフォームには掲載していない。

プラスグレル錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg・OD 錠 20mg「DSEP」の承認効能又は効果は下記の通りである。

○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

### 先発品の国内第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 (%)
副作用発現患者	1118 ( 36.5 )	487 ( 46.2 )	631 ( 31.5 )
感染症および寄生虫症	13 ( 0.4 )	2 ( 0.2 )	11 ( 0.5 )
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 )
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）	8 ( 0.3 )	1 ( 0.1 )	7 ( 0.3 )
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 )
血液およびリンパ系障害	23 ( 0.8 )	14 ( 1.3 )	9 ( 0.4 )
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 )
免疫系障害	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
過敏症	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
内分泌障害	2 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	2 ( 0.1 )
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 )
代謝および栄養障害	24 ( 0.8 )	5 ( 0.5 )	19 ( 0.9 )
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 )

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 (%)
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 )
精神障害	6 ( 0.2 )	1 ( 0.1 )	5 ( 0.2 )
不眠症	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
うつ病	2 ( 0.1 )	1 ( 0.1 )	1 ( 0.0 )
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 )
神経系障害	65 ( 2.1 )	8 ( 0.8 )	57 ( 2.8 )
頭痛	6 ( 0.2 )	1 ( 0.1 )	5 ( 0.2 )
感覺鈍麻	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 )
感覺障害	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 )
異常感覺	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 )
眼障害	83 ( 2.7 )	21 ( 2.0 )	62 ( 3.1 )
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 )

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 (%)
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 )
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 )
耳および迷路障害	10 ( 0.3 )	2 ( 0.2 )	8 ( 0.4 )
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 )
心臓障害	20 ( 0.7 )	8 ( 0.8 )	12 ( 0.6 )
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 )
血管障害	36 ( 1.2 )	29 ( 2.7 )	7 ( 0.3 )
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 )
呼吸器、胸郭および縦隔障害	190 ( 6.2 )	85 ( 8.1 )	105 ( 5.2 )
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 )
胃腸障害	206 ( 6.7 )	74 ( 7.0 )	132 ( 6.6 )
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 )

## 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 (%)
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 )
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 )
心窓部不快感	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 )
口の感覺鈍麻	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 )
肝胆道系障害	38 ( 1.2 )	18 ( 1.7 )	20 ( 1.0 )
肝機能異常	30 ( 1.0 )	16 ( 1.5 )	14 ( 0.7 )

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 (%)
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 )
胆囊炎	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
急性胆囊炎	1 ( 0.0 )	1 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )
過形成性胆囊症	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
皮膚および皮下組織障害	304 ( 9.9 )	132 ( 12.5 )	172 ( 8.6 )
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 )
葉疹	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 )
筋骨格系および結合組織障害	20 ( 0.7 )	4 ( 0.4 )	16 ( 0.8 )
筋肉痛	3 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	3 ( 0.1 )
関節痛	4 ( 0.1 )	0 ( 0.0 )	4 ( 0.2 )
筋痙攣	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 )
腎および尿路障害	87 ( 2.8 )	65 ( 6.2 )	22 ( 1.1 )
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 )

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 (%)
排尿困難	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
慢性系球体腎炎	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 )
生殖系および乳房障害	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 )
先天性、家族性および遺伝性障害	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
陰嚢水瘤	1 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.0 )
一般・全身障害および投与部位の状態	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 )
口渴	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 )
臨床検査	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 )

## 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 (%)
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 )
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 )
傷害、中毒および処置合併症	179 ( 5.8 )	76 ( 7.2 )	103 ( 5.1 )
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 )
上頸炎	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：

これまでの先発品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 錠は舌の上にの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：

先発品の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（遊離塩基として、以下同じ）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」の項を参照

#### (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つたが、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つた。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つた。

##### 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 ( $1.0\sim1.8\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 及びアセチルコリン ( $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 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つた。

##### 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  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  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つた。

##### 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つた。

##### 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つた。

#### (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 カ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 カ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 カ月間反復経口投与試験においては 300mg/kg 以上、6 カ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 カ月] 及び 30mg/kg/日 [6 カ月] )

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 カ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变化は、9 カ月間反復投与後の 1 カ月の休薬により消失したことから、可逆的変化であることが示された。

(無毒性量 : 4mg/kg/日 [3 及び 9 カ月] )

(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 (遊離塩基として、以下同じ) 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 (遊離塩基として、以下同じ) 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

められなかつた。

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つた。

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： $<310\text{nm}$ ）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、両代謝物とともに光毒性は認められなかつた。

## 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

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

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：作成予定

くすりのしおり：作成予定

その他の患者向け資材：「XIII.2.その他の関連資料」の項を参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エフィエント<sup>®</sup>錠 2.5mg・錠 3.75mg・錠 5mg・OD錠 20mg (第一三共株式会社)

同 効 薬：クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等

### 7. 國際誕生年月日

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
プラスグレル錠 2.5mg「DSEP」	2023年8月15日	30500AMX00225000	2025年12月5日	
プラスグレル錠 3.75mg「DSEP」		30500AMX00226000		
プラスグレル錠 5mg「DSEP」		30500AMX00227000		
プラスグレル OD錠 20mg「DSEP」		30500AMX00228000		

### 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

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 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

該当しない

### 12.投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

### 13.各種コード

販売名	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)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
プラスグレル錠 2.5mg 「DSEP」	3399009F3030	3399009F3030	1300130010101 (PTP)100錠(10錠×10)	623001301
プラスグレル錠 3.75mg 「DSEP」	3399009F1038	3399009F1038	1300147010201 (瓶:バラ)100錠 1300147010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1300147010102 (PTP)500錠(50錠×10)	623001401
プラスグレル錠 5mg 「DSEP」	3399009F2034	3399009F2034	1300154010101 (PTP)16錠(8錠×2)	623001501
プラスグレル OD錠 20mg 「DSEP」	3399009F5033	3399009F5033	1300123010101 (PTP)5錠(5錠×1)	623001201

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
プラスグレル錠 2.5mg 「DSEP」	(PTP)100錠	04987081786251	14987081186003	24987081186000
プラスグレル錠 3.75mg 「DSEP」	(バラ)100錠 (PTP)100錠 (PTP)500錠	04987081786275 04987081786268 04987081786268	14987081186065 14987081186010 14987081186034	24987081186062 24987081186017 24987081186031
プラスグレル錠 5mg 「DSEP」	(PTP)16錠	04987081786282	14987081186072	24987081186079
プラスグレル OD錠 20mg 「DSEP」	(PTP)5錠	04987081786305	14987081186133	24987081186130

### 14.保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) Jernberg T, et al. : Eur Heart J. 2006; 27(5): 1166-1173 (PMID : 16621870)
- 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(エフィエント錠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) Saito S, et al. : Circ J. 2014; 78(7): 1684-1692 (PMID : 24759796)
- 8) Isshiki T, et al. : Circ J. 2014; 78(12): 2926-2934 (PMID : 25342212)
- 9) Nakamura M, et al. : Cardiovasc Interv Ther. 2018; 33(2): 135-145 (PMID : 28213685)
- 10) エフィエント錠・OD錠 再審査報告書（2023年9月11日）、再審査申請資料概要
- 11) Niitsu Y, et al. : Semin Thromb Hemost. 2005; 31(2): 184-194 (PMID : 15852222)
- 12) Hasegawa M, et al. : Thromb Haemost. 2005; 94(3): 593-598 (PMID : 16268477)
- 13) Sugidachi A, et al. : J Thromb Haemost. 2007; 5(7): 1545-1551 (PMID : 17456192)
- 14) Sugidachi A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2011; 58(3): 329-334 (PMID : 21697729)
- 15) Niitsu Y, et al. : Eur J Pharmacol. 2008; 579(1-3): 276-282 (PMID : 17996866)
- 16) Ogawa T, et al. : Eur J Pharmacol. 2009; 612(1-3): 29-34 (PMID : 19356727)
- 17) 社内資料：日本人健康成人男性を対象としたプラスグレルOD錠とプラスグレル錠の生物学的同等性試験
- 18) Farid NA, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2007; 81(5): 735-741 (PMID : 17361128)
- 19) Farid NA, et al. : Curr Med Res Opin. 2009; 25(8): 1821-1829 (PMID : 19530977)
- 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

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## 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)粉碎

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

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室

TEL:0120-100-601

### 2. その他の関連資料

<医療関係者向け資材>

- ・プラスグレル錠・OD錠「DSEP」の適正使用について〈出血関連事象〉（虚血性心疾患用）

<患者向け資材>

- ・プラスグレル錠・OD錠「DSEP」を服用される患者さんへ
- ・オーソライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存じですか？
- ・読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12  
TEL:0120-100-601