

プラスグレル塩酸塩製剤

プラスグレル錠2.5mg「日新」
プラスグレル錠3.75mg「日新」
プラスグレル錠20mg「日新」

貯法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品^注

Prasugrel Tablets 2.5mg・3.75mg・20mg “NISSIN”

| | | | |
|------|---------------|---------------|---------------|
| | 2.5mg | 3.75mg | 20mg |
| 承認番号 | 30800AMX00053 | 30800AMX00054 | 30800AMX00055 |
| 販売開始 | | | |

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | プラスグレル錠 2.5mg「日新」 | プラスグレル錠 3.75mg「日新」 | プラスグレル錠 20mg「日新」 |
|------|--|--|--|
| 有効成分 | 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) | 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) | 1錠中 プラスグレル塩酸塩22mg (プラスグレルとして20mg) |
| 添加剤 | 乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、カルメロース、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、カルナウバロウ | 乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、カルメロース、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、カルナウバロウ | 乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、カルメロース、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、カルナウバロウ |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | プラスグレル錠 2.5mg「日新」 | プラスグレル錠 3.75mg「日新」 | プラスグレル錠 20mg「日新」 |
|------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| 性状 | 微黄白色のフィルムコーティング錠 | 微赤白色のフィルムコーティング錠 | 微橙白色のフィルムコーティング錠 |
| 外形 | | | |
| 大きさ | 錠径：6.6mm 錠厚：3.0mm 重量：104.5mg | 錠径：6.6mm 錠厚：3.0mm 重量：104.5mg | 錠径：8.1mm 錠厚：3.9mm 重量：207mg |
| 本体表示 | NS プラスグレル 2.5 | NS プラスグレル 3.75 | NS プラスグレル 20 |

4. 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

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。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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にすること。
- 7.2 PCI施行前に本剤3.75mgを5日間程度投与されている場合、初回負荷投与（投与開始日に20mgを投与すること）は必須ではない。本剤による血小板凝集抑制作用は5日間で定常状態に達することが想定される。
- 7.3 初回負荷投与を除き空腹時の投与は避けることが望ましい。空腹時は食後投与と比較してCmaxが増加する。[16.2.1、17.1.1、17.1.3 参照]
- 7.4 低体重の患者（体重50kg以下）では、出血の危険性が增大するおそれがあるので、必要に応じて維持用量1日1回2.5mgへの減量も考慮すること。[9.1.4、17.1.4 参照]

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 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¹⁾。[11.1.1 参照]
- 8.8 スtent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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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。出血の危険性が增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增大したとの報告がある。[17.1.2 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 高度の腎機能障害のある患者
出血の危険性が增大するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 高度の肝機能障害のある患者
凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。
- 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。
- 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。
- 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。
- 9.8 高齢者
生理機能が低下しているため、出血の危険性が增大するおそれがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 抗凝固剤 ワルファリン、 ヘパリン、 エドキサバン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、 アルテプラザーゼ等 | これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。 | 相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン、 ナプロキセン等 | | |
| * オピオイド系鎮痛剤 モルヒネ等 | 本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤の消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。 |

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（1.0%）

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

11.1.2 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）

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

11.1.3 過敏症（頻度不明）

血管浮腫を含む過敏症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

11.1.5 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 0.1~1%未満 |
|------|---|---|
| 血液 | | 貧血、血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少 |
| 出血傾向 | 皮下出血（8.3%）、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、歯肉出血、結膜出血、創傷出血 | 便潜血、痔出血、処置による出血、血腫、咯血、胃腸出血、網膜出血、出血、上部消化管出血、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、紫斑、硝子体出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、点状出血、血管偽動脈瘤、不正子宮出血 |
| 肝臓 | 肝機能障害 | γ-GTP上昇、ALP上昇、ALT上昇、AST上昇 |

| | 1%以上 | 0.1~1%未満 |
|-------|------|--|
| 腎臓 | | 腎機能障害、尿蛋白増加 |
| 精神神経系 | | 浮動性めまい、味覚障害、しびれ、回転性めまい |
| 消化器 | | 下痢、便秘、悪心・嘔吐、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部不快感、胃炎、胃・十二指腸潰瘍 |
| 過敏症 | | 発疹、紅斑、蕁麻疹 |
| 循環器 | | 期外収縮、血圧上昇、狭心症 |
| その他 | | 尿酸上昇、末梢性浮腫、背部痛、血管穿刺部位腫脹、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血糖上昇、倦怠感 |

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

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/日以上での投与群で、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 プラスグレル錠

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の薬物動態パラメータは次のとおりであった^{2), 3)}。

活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータ

| 投与量 | n | Cmax (ng/mL) | Tmax (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

16.1.2 生物学的同等性試験

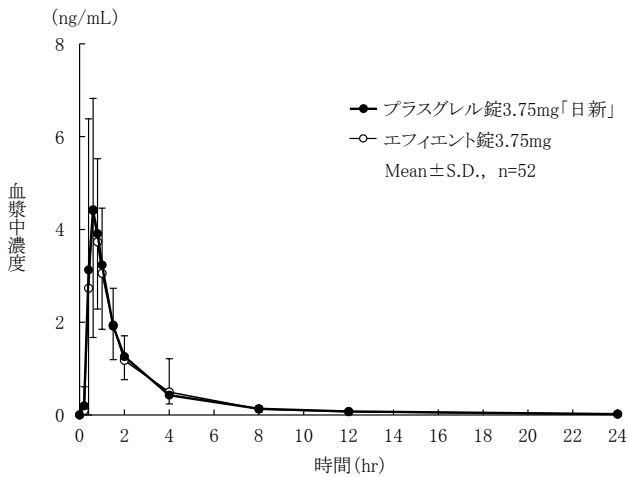
〈プラスグレル錠3.75mg「日新」〉

プラスグレル錠3.75mg「日新」とエフィエント錠3.75mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（プラスグレルとして3.75mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与し、代謝物R-95913（活性代謝物R-138727の前駆体）のRS体の血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、且つ、対数値の平均値の差はlog（0.90）～log（1.11）の範囲内であった。また、R-95913のRS体以外の異性体3種（SS体、SR体、RR体）及びR-95913の総量についても統計解析を行い、同様の結果が得られた。以上より、両製剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

代謝物R-95913RS体の薬物動態パラメータ（生物学的同等性、錠3.75mg）

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------|--------------------------------|---------------|-----------|-----------------------|
| | AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| プラスグレル錠3.75mg「日新」 | 8.5174±2.6141 | 5.6003±2.5083 | 0.7±0.3 | 5.73±2.53 |
| エフィエント錠3.75mg | 8.3630±2.8520 | 5.5965±2.2354 | 0.8±0.6 | 5.45±2.74 |

(Mean±S.D., n=52)



代謝物R-95913RS体の血漿中濃度推移 (生物学的同等性、錠3.75mg)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

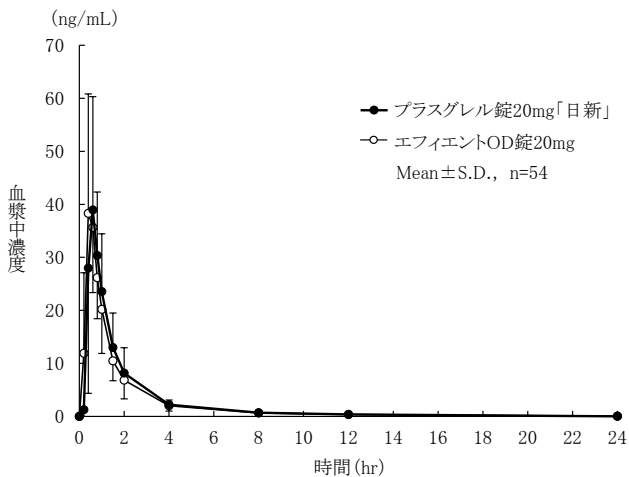
〈プラスグレル錠20mg「日新」〉

プラスグレル錠20mg「日新」とエフィエントOD錠20mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ錠(プラスグレルとして20mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与(水で服用)し、代謝物R-95913のRS体の血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、且つ、対数値の平均値の差は $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。また、R-95913のRS体以外の異性体3種(SS体、SR体、RR体)及びR-95913の総量についても統計解析を行い、同様の結果が得られた。以上より、両製剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

代謝物R-95913RS体の薬物動態パラメータ (生物学的同等性、錠20mg)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| プラスグレル錠 20mg「日新」 | 57.202 ± 15.168 | 47.284 ± 16.925 | 0.7 ± 0.3 | 3.53 ± 1.95 |
| エフィエントOD錠 20mg | 54.935 ± 13.583 | 45.799 ± 16.787 | 0.6 ± 0.3 | 3.64 ± 1.50 |

(Mean ± S.D., n = 54)



代謝物R-95913RS体の血漿中濃度推移 (生物学的同等性、錠20mg)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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、空腹時では食後投与と比較してCmax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⁶⁾。[7.3、17.1.1、17.1.3 参照]

16.3 分布

ラットに¹⁴C-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⁷⁾。

16.4 代謝

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が生産する。*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⁸⁾。

16.5 排泄

健康成人男性に¹⁴C-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⁹⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30~50mL/min)にプラスグレル60mg⁽²⁾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42%及びCmaxが51%低下した¹⁰⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)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⁽²⁾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¹¹⁾(外国人データ)。

16.6.3 高齢者

高齢者(75歳以上)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²⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

プラスグレル塩酸塩とCYP3A阻害剤であるケトコナゾールを併用投与した場合の活性代謝物R-138727の薬物動態は、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較してCmaxが初回負荷用量(60mg)投与時で約46%及び維持用量(15mg)投与時⁽²⁾で約34%低下したが、AUC_{0-24h}への影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制率(20μM ADP惹起)は初回負荷用量及び維持用量投与時のいずれもケトコナゾールの併用による影響を受けなかった¹²⁾(外国人データ)。

16.7.2 リファンピシン

CYP3A、CYP2B6の誘導剤であるリファンピシンの前投与(600mg/日)は、プラスグレル塩酸塩初回負荷用量(60mg)投与時及び維持用量(10mg)投与時⁽²⁾のR-138727の曝露に影響を及ぼさなかった¹³⁾(外国人データ)。

16.7.3 ランソプラゾール、ラニチジン

プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと併用した場合及びH₂受容体拮抗剤であるラニチジンと併用した場合、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較してR-138727のCmaxがプラスグレル60mg⁽²⁾投与時で約4~29%低下したが、AUCへの影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制作用(血小板活性化の抑制)は併用による影響を受けなかった^{14)、15)}(外国人データ)。

16.8 その他

〈プラスグレル錠2.5mg「日新」〉

プラスグレル錠2.5mg「日新」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)」に基づき、プラスグレル錠3.75mg「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた¹⁶⁾。

注) 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

PCIが適用される予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)患者1,385例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験における投与24週後までの主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった^{17)、18)}。

PCI適用予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)患者における投与24週後までの主要心血管イベント⁽¹⁾の発現率(国内第Ⅲ相臨床試験)

| | プラスグレル群 ^{b)} | クロピドグレル群 ^{c)} | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| 発現率(例数) | 9.3% (64/685) | 11.8% (80/678) | 0.773 (0.557, 1.074) |

a) 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

b) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日

c) アスピリン81~100mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日

副作用発現頻度は、プラスグレル群で47.7%(327/685例)、クロピドグレル群で39.5%(268/678例)であった。主な副作用は皮下出血で、プラスグレル群9.1%(62/685例)、クロピドグレル群7.7%(52/678例)であった。

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率は、プラスグレル群で5.7%(39/685例)、クロピドグレル群で4.3%(29/678例)であった。このうち、PCIの合併症の発現率は、プラスグレル群で2.8%(19/685例)、クロピドグレル群で1.8%(12/678例)であった。

CABGに関連しない、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%(66/685例)、クロピドグレル群で9.6%(65/678例)であった。

なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。[7.3、16.2.1 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

PCIが適用される予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）患者13,619例を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験における主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった^{19), 20)}。

PCI適用予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）患者における主要心血管イベント^{a)}の発現率（海外第Ⅲ相臨床試験）

| | 発現率（例数） | ハザード比 (95%信頼区間) | P値 ^{d)} |
|----------------------|--|-------------------------|------------------|
| | プラスグレレル群 ^{b)} クロピドグレル群 ^{c)} | | |
| 急性冠症候群全体 | 9.44% (643/6,813) | 0.812 (0.732, 0.902) | P<0.001 |
| 不安定狭心症、 非ST上昇心筋梗塞 | 11.49% (781/6,795) | 0.820 (0.726, 0.927) | P=0.002 |
| | 9.30% (469/5,044) | | |
| ST上昇心筋梗塞 | 11.23% (565/5,030) | 0.793 (0.649, 0.968) | P=0.019 |
| | 9.84% (174/1,769) | | |
| | 12.24% (216/1,765) | | |

- a) 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
b) アスピリン75~325mg/日を併用し、プラスグレレルを初回負荷用量60mg、維持用量10mg/日を6~15ヵ月間投与した。
c) アスピリン75~325mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日を6~15ヵ月間投与した。
d) Gehan-Wilcoxon検定。最初に不安定狭心症/非ST上昇心筋梗塞患者を対象とした解析を実施し、プラスグレレルの優越性が検証された場合に、ST上昇心筋梗塞患者を含めたすべての急性冠症候群患者を対象とした解析を実施することとした。

有害事象発現頻度は、プラスグレレル群で80.3% (5,416/6,741例)、クロピドグレル群で80.0% (5,374/6,716例)であった。主な出血性有害事象は挫傷で、プラスグレレル群6.9% (468/6,741例)、クロピドグレル群3.9% (262/6,716例)であった。

CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレレル群で4.5% (303/6,741例)、クロピドグレル群で3.4% (231/6,716例)であった。[9.1.5 参照]

注) 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。

〈安定狭心症、陳旧性心筋梗塞〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者774例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験における投与24週後までの主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった^{21), 22)}。

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者における投与24週後までの主要心血管イベント^{a)}の発現率（国内第Ⅲ相臨床試験）

| | プラスグレレル群 ^{b)} | クロピドグレル群 ^{c), d)} |
|---------|------------------------|----------------------------|
| 発現率（例数） | 4.1% (15/370) | 6.7% (25/372) |

- a) 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
b) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日又は初回負荷投与せずに維持用量3.75mg/日
c) アスピリン81~100mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日又は初回負荷投与せずに維持用量75mg/日
d) 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。

副作用発現頻度は、プラスグレレル群で43.2% (160/370例)、クロピドグレル群で39.8% (148/372例)であった。主な副作用は皮下出血で、プラスグレレル群12.7% (47/370例)、クロピドグレル群9.1% (34/372例)であった。

CABGに関連しない、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレレル群で5.4% (20/370例)、クロピドグレル群で6.2% (23/372例)であった。

なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。[7.3、16.2.1 参照]

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者422例を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検試験において、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管再建術の複合エンドポイント）の発現率は、プラスグレレル2.5mg群^{b)}で5.4% (2/37例)、プラスグレレル3.75mg群^{b)}で10.8% (4/37例)、クロピドグレル群^{c), d)}で11.1% (4/36例)であった²³⁾。[7.4、9.1.4 参照]

副作用発現頻度は、プラスグレレル2.5mg群で32.4% (12/37例)、プラスグレレル3.75mg群で48.6% (18/37例)、クロピドグレル群で44.4% (16/36例)であった。主な副作用は皮下出血で、プラスグレレル2.5mg群0% (0/37例)、プラスグレレル3.75mg群16.2% (6/37例)、クロピドグレル群11.1% (4/36例)であった。CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレレル2.5mg群で0% (0/37例)、プラスグレレル3.75mg群で2.7% (1/37例)、クロピドグレル群で2.8% (1/36例)であった。

- a) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレレルを初回負荷用量20mg、維持用量2.5mg/日
b) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日
c) アスピリン81~100mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日
d) 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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プラスグレ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P2Y₁₂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^{24)~27)}。

18.2 抗血小板作用

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レルは、ADPにより惹起される血小板凝集を抑制した。健康成人23例に初回負荷用量としてプラスグレレル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^{23), 24), 27), 28)}。

18.3 抗血栓作用

ラット動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。ラット動脈シャント血栓モデルにおけるプラスグレ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^{24), 28)}。

18.4 病態モデルにおける作用

ラット心筋梗塞モデルにおいて、プラスグレ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^{27), 29)}。

19. 有効成分に関する理化学的見解

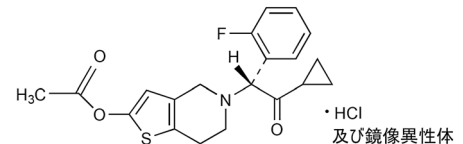
一般的名称：プラスグレレル塩酸塩 (Prasugrel Hydrochloride)

化学名：5-[(1*R*S)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride

分子式：C₂₀H₂₀FN₃O₃S・HCl

分子量：409.90

構造式：



性状：白色～帯褐色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プラスグレレル錠2.5mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈プラスグレレル錠3.75mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

100錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈プラスグレレル錠20mg「日新」〉

10錠 [10錠 (PTP) ×1、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- Montalescot G, et al. : N Engl J Med. 2013; 369 (11) : 999-1010
- Hasunuma T, et al. Clin Drug Investig. 2017; 37 (7) : 679-685
- 吸収 (エフィエント錠) : 2023年12月6日公表、再審査申請資料概要1.2.2.1)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠3.75mg)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠20mg)
- 食事の影響の検討 (エフィエント錠) : 2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 組織中濃度 (エフィエント錠) : 2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.4.1)
- 薬物動態試験の概要 (エフィエント錠) : 2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.1)
- 海外マスタランス試験 (エフィエント錠) : 2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.7)
- Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009; 34 (5) : 585-594
- Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009; 34 (5) : 575-583
- Farid NA, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2007; 81 (5) : 735-741
- Farid NA, et al. : Curr Med Res Opin. 2009; 25 (8) : 1821-1829
- Small DS, et al. : J Clin Pharmacol. 2008; 48 (4) : 475-484
- Small DS, et al. : Curr Med Res Opin. 2008; 24 (8) : 2251-2257
- 社内資料：生物学的同等性試験 (錠2.5mg)
- Saito S, et al. : Circ J. 2014; 78 (7) : 1684-1692
- 第Ⅲ相ACS-PCI対象試験 (エフィエント錠) : 2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.27)
- Wiviott SD, et al. : N Engl J Med. 2007; 357 (20) : 2001-2015
- 海外ACS第Ⅲ相試験 (エフィエント錠) : 2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.29)
- Isshiki T, et al. : Circ J. 2014; 78 (12) : 2926-2934
- 第Ⅲ相待機PCI対象試験 (エフィエント錠) : 2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.28)

- 23) 第Ⅱ相用量設定試験（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.26）
24) Niitsu Y, et al. : Semin Thromb Hemost. 2005 ; 31 (2) : 184-194
25) Hasegawa M, et al. : Thromb Haemost. 2005 ; 94 (3) : 593-598
26) Sugidachi A, et al. : J Thromb Haemost. 2007 ; 5 (7) : 1545-1551
27) Sugidachi A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2011 ; 58 (3) : 329-334
28) Niitsu Y, et al. : Eur J Pharmacol. 2008 ; 579 (1-3) : 276-282
29) Ogawa T, et al. : Eur J Pharmacol. 2009 ; 612 (1-3) : 29-34

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号