

エフィエント錠 3.75 mg、エフィエント錠 5 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. 背景	4
2. 起原（発見の経緯）	5
3. 開発の経緯	5
3.1 経緯	5
3.2 試験成績の概略	8
3.2.1 品質に関する試験	8
3.2.2 薬理試験	8
3.2.3 薬物動態試験	10
3.2.4 毒性試験	11
3.2.5 臨床試験	13
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量	22
5. 特徴及び有用性	23
6. 参考文献	23

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

略語一覧

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
2-MeS-ADP	2-methylthio-adenosine 5'-diphosphate	2-メチルチオ-アデノシン二リン酸
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADP	adenosine 5'-diphosphate	アデノシン二リン酸
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve up to time t	投与開始 t 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-8h}	area under the plasma concentration-time curve up to time 8 h	投与開始 8 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve up to 24 h	投与開始 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last measurable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
A-V シャント	arterio-venous shunt	動静脈シャント
BA	bioavailability	生物学的利用能
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EM	extensive metabolizer	エクステンシブ・メタボライザー
IM	intermediate metabolizer	インターメディエート・メタボライザー
IPA	inhibition of platelet aggregation	血小板凝集抑制率
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLT	platelet count	血小板数
PM	poor metabolizer	プア・メタボライザー
PRI	platelet reactivity index	－
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

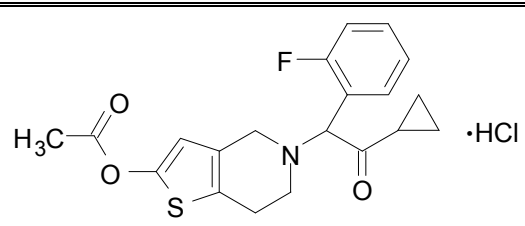
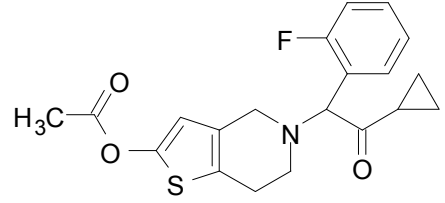
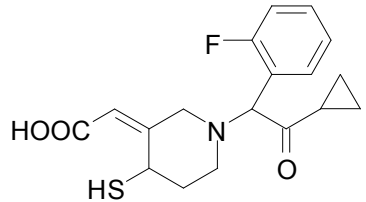
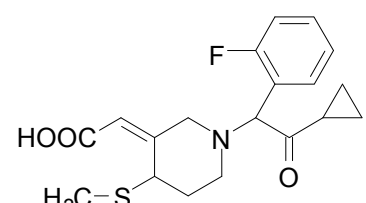
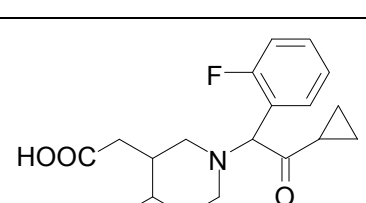
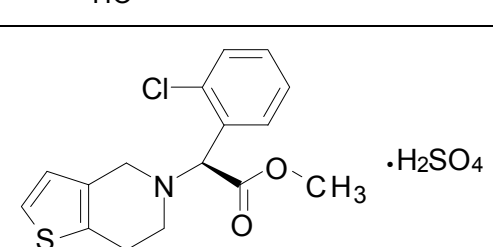
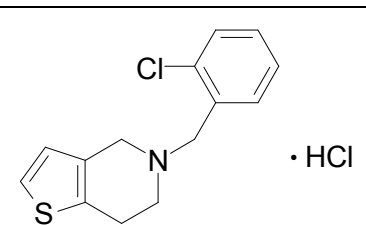
－：該当する表記なし

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

化合物一覧

化合物名（由来）	構造式
CS-747S （未変化体：塩酸塩）	
CS-747 （未変化体）	
R-138727 （活性代謝物）	
R-106583 （不活性代謝物）	
M1 （不活性代謝物）	
クロピドグレル硫酸塩	
チクロピジン塩酸塩	

1. 背景

日本の虚血性心疾患の患者数は高齢人口の増大とともに増加の傾向にある。その治療として経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) が普及しており、その数は年間約 25 万件に及んでいる¹⁾。PCI の普及とともに虚血性心疾患の再発は減少したものの、依然として PCI 後に心筋梗塞や脳卒中を発症する患者は後を絶たず、発症した場合は死に至ったり、重度の後遺障害が残ることも多い疾患である。

PCI により狭窄血管は拡張するものの、物理的刺激による血管損傷が血小板凝集を亢進させ、また凝固系を活性化する。その結果、血栓生成が促進され、新たな冠動脈狭窄が生じて心筋梗塞を発症するなどの心血管イベントを生じたり、緊急血行再建術に至ることもある。また、PCI で留置された冠動脈ステント内に血栓が形成され、いわゆるステント血栓症を生じる。

日本循環器学会による「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版)」では、PCI 施行後の再梗塞予防として主に抗血小板療法が推奨されており、アスピリンをはじめ、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩などの抗血小板薬が用いられている。特に、ステントを留置した場合には血小板凝集能がより亢進しているため、アスピリンとチクロピジン塩酸塩の併用、又はアスピリンとクロピドグレル硫酸塩の併用が推奨されている²⁾。

チクロピジン塩酸塩は、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、及び重篤な肝障害という重大な副作用を発現することが知られている³⁾。一方、クロピドグレル硫酸塩は欧米を含めて広く使用されており、大規模臨床試験である CAPRIE 試験⁴⁾及び CURE 試験⁵⁾により虚血性イベントの再発リスクが軽減されることが実証されている。しかし、その脳心血管系イベントの相対リスク減少率は、アスピリンに対して約 10%、プラセボに対して約 20%にすぎない。この原因のひとつとして、クロピドグレル硫酸塩に対して反応性が低い患者 (プア・レスポnder) が存在することが示されており、プア・レスポnderでは脳心血管系イベントの発現リスクが高いことが複数報告されている^{6,7,8,9)}。クロピドグレル硫酸塩のプア・レスポnderの主な原因は、肝の薬物代謝酵素 CYP2C19 の遺伝子多型によることが明らかになり、2011 年に改訂されたクロピドグレル硫酸塩の米国添付文書には、「(1) CYP2C19 のプア・メタボライザーでは正常の CYP2C19 を有する患者に比べてクロピドグレル硫酸塩の活性代謝物の生成が少なく抗血小板作用が減弱する、(2) CYP2C19 のプア・メタボライザーでは正常の CYP2C19 を有する患者に比べてクロピドグレル硫酸塩投与後の心血管イベント発現率が高い、(3) CYP2C19 のプア・メタボライザーには代替治療を考慮する」旨の記載が追加された¹⁰⁾。さらに、クロピドグレル硫酸塩は血小板凝集抑制作用の発現に時間を要するため、海外では PCI 施行前に GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬を使用した上でクロピドグレル硫酸塩を投与することが多いが、日本では GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬は未承認であり使用することができず、短時間で血小板凝集抑制作用を発現する薬剤が必要である。

このように既存の抗血小板薬による PCI 施行後の治療には解決すべき課題があり、新たな薬剤を開発する意義は高いと考えられる。

2. 起原（発見の経緯）

CS-747S は宇部興産株式会社と第一三共株式会社（旧三共株式会社）が創製したチエノピリジン構造を有する新規のアデノシン二リン酸（adenosine 5'-diphosphate: ADP）受容体拮抗薬である。CS-747S は、その活性代謝物が血小板膜上の ADP 受容体 P2Y₁₂ を非可逆的かつ選択的に阻害することによって血小板凝集を抑制する。

CS-747S は、当初、その遊離塩基である CS-747 として開発が開始され、主要な非臨床試験及び臨床試験の一部が実施された。その後、胃内 pH が中性付近の場合に吸収率が低下することが明らかとなり、胃内 pH の影響を受けにくい塩酸塩である CS-747S に変更して開発を継続した。なお、主要な非臨床試験が CS-747 を用いて実施済みであったため、CS-747S と CS-747 の比較試験を実施して、一部の薬物動態以外の非臨床試験成績に差異がないことを確認した。これらの結果から、CS-747S の薬理、薬物動態、及び毒性については、CS-747 の非臨床試験結果を用いた評価も可能と判断した。

CS-747S は 1 個の不斉炭素を有し、2 種の光学異性体が存在するラセミ体である。活性代謝物 R-138727 への代謝過程において 2 個目の不斉炭素を生じるため、R-138727 には 4 種の立体異性体が存在する。ヒト肝ミクロソームを用いた検討では、CS-747 の R 光学異性体（R 体）及び S 光学異性体（S 体）からはいずれも活性代謝物 R-138727 の 4 種の立体異性体が生成し、そのうち薬理活性が最も強い R-125690（RS 体）の生成量に R 体と S 体で大きな違いはみられなかった（2.7.2.2.1.4 参照）。また、ラット及びイヌにおける検討では、CS-747 の R 体、S 体のどちらを投与しても R-138727 の 4 種の立体異性体が生成した（添付資料番号 4.2.2.4-3、4.2.2.4-6）。これらの薬物動態に関する検討のほか薬理学的な検討、さらに工業的合成法の検討を踏まえた上で、CS-747S はラセミ体で開発を進めた。

CS-747S は海外では Eli Lilly 社と第一三共株式会社が、日本では宇部興産株式会社と第一三共株式会社が共同開発した。日本の臨床試験は第一三共が治験依頼者として実施し、海外の臨床試験は Eli Lilly 社が IND 申請して実施した。

本剤は国内の冠動脈疾患患者に対し既存薬より血栓性イベントの抑制に優れた効果を期待される薬剤として、PCI が適用される虚血性心疾患（安定狭心症、不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞等）患者を対象とした開発を進めた。

3. 開発の経緯

3.1 経緯

臨床試験は海外で先行して 1999 年から開始した。1999 年～2000 年に英国で外国人健康成人男性を対象として、単回経口投与時の薬物動態及び薬力学検討試験（添付資料番号 5.4.3-1）、食事の影響検討試験（添付資料番号 5.4.3-2）、反復経口投与時の安全性、薬物動態、及び薬力学検討試験（添付資料番号 5.4.3-3）、及びクロピドグレル硫酸塩との反復経口投与比較試験（添付資料番号 5.4.3-4）を、CS-747 製剤を用いて第一三共株式会社（旧三共株式会社）が実施した。2001 年にオランダで健康成人を対象として、初回負荷投与後に維持投与したときの安全性、薬物動態、及び薬力学を検討する試験を Eli Lilly 社が実施し、以後、Eli Lilly 社が

海外での臨床試験を実施した。2004 年～2007 年には、米国を含む海外 30 カ国で、PCI 施行予定の急性冠症候群（acute coronary syndrome: ACS）患者 13608 名を対象とした CS-747S 60/10 mg（初回負荷用量/維持用量）とクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg との無作為化二重盲検比較試験を Eli Lilly 社が実施した（添付資料番号 5.3.5.1-4）。主要評価項目である脳心血管系イベントの抑制効果について CS-747S のクロピドグレル硫酸塩に対する優越性（相対リスク減少率：19%）が検証され、Eli Lilly 社が 2009 年 2 月に欧州、7 月に米国で承認を取得した。

日本では 20 年 から臨床試験を開始し、CS-747 製剤を用いた健康成人男性を対象とした第 I 相単回経口投与試験を第一三共株式会社（旧三共株式会社）が実施した（添付資料番号 5.3.3.1-3）。当該試験は、CS-747 10 mg 投与 24 時間後に出血時間が 30 分を超える被験者が 4 名中 3 名認められ、治験実施計画書で規定した中止基準である「出血時間が 30 分に達した症例が第 1 期（5 名）で 2 名以上認められた場合は、第 2 期以降の投与を中止する」に該当したため治験を中止した。その後、医薬品 相談（20 年 月実施）での助言を踏まえ、出血時間の測定方法を適切な方法に変更するとともに、治験の中止を出血時間で判断するのではなく、出血傾向の被験者を組み入れず、点状出血検査、眼底検査、尿潜血検査、及び便潜血検査を頻回に実施して、これらの結果に基づき安全性検討委員会で次ステップへの移行の可否を判断することで被験者の安全性は確保できるものと考え、20 年に新たに第 I 相単回投与試験を実施した。なお、新たな第 I 相単回投与試験及びそれ以降に日本で実施した試験では CS-747S 製剤を用いたため、CS-747 製剤を用いた健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験は参考資料とした。

CS-747S 製剤を用いた第 I 相単回投与試験（添付資料番号 5.3.3.1-1）及び第 I 相反復投与試験（添付資料番号 5.3.3.1-2）では、日本人健康成人男性に CS-747S 2～30 mg を単回経口投与、又は 2.5～10 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの安全性、薬力学、及び薬物動態を検討した。また、日本人健康成人男性に、アスピリン 100 mg を 1 日 1 回、5 日間反復経口投与した後に、CS-747S 20 又は 30 mg を単回併用経口投与、又は初回負荷投与後 5 日間維持投与する用法で 20/5 mg 又は 30/7.5 mg（初回負荷用量/維持用量）を反復併用経口投与したときの安全性、薬力学、及び薬物動態を検討した（添付資料番号 5.3.3.4-1、5.3.3.4-2）。薬物動態及び薬力学に及ぼす年齢の影響を、日本人の 75 歳以上の後期高齢者と 45 歳以上 65 歳未満の非高齢者に、初回負荷投与後 6 日間維持投与する用法で CS-747S 20/3.75 mg（初回負荷用量/維持用量）を反復併用経口投与した臨床薬理試験で検討した（添付資料番号 5.3.3.3-1）。日本人健康成人男性に CS-747S 20 mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、薬力学及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した（添付資料番号 5.3.1.1-1）。日本の臨床試験で用いた CS-747S の製剤は、開発段階において異なる製剤含量及び製造スケールへの対応のため、第 I 相/臨床薬理試験用製剤から第 II 相/第 III 相試験用製剤、第 II 相/第 III 相試験用製剤から上市用製剤の 2 回、処方を変更した。第 I 相/臨床薬理試験用製剤と第 II 相/第 III 相試験用製剤の相対生物学的利用能を、日本人健康成人男性に第 I 相/臨床薬理試験用 3.75 mg 錠及び第 II 相/第 III 相試験用 3.75 mg 錠を単回経口投与した 2 期クロスオーバー試験（添付資

料番号 5.3.1.2-1)、第 I 相／臨床薬理試験用 2.5 mg 錠、第 II 相／第 III 相試験用 2.5 mg 錠、及び第 II 相／第 III 相試験用 5 mg 錠を単回経口投与した 3 期クロスオーバー試験（添付資料番号 5.3.1.2-2）で検討した。なお、第 II 相／第 III 相試験用製剤から上市用製剤への処方変更は、色素配合量（微量成分の量）の違い及び錠剤形状の違いに伴うフィルム層膜厚の違いという軽微な変更のため、両製剤間の同等性を溶出試験で検討した。

冠動脈疾患患者を対象とした臨床試験は、PCI 施行予定の ACS 患者を対象とした 1 試験及び待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象とした 3 試験を実施した。

20 年 月～ 月に実施した待機的 PCI 対象臨床薬理試験（添付資料番号 5.3.4.2-1）では、医薬品 相談（20 年 月実施）での助言を踏まえ、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者に、初回負荷投与後 28 日間維持投与する用法で、10/2.5 mg、15/3.75 mg、及び 20/5 mg（初回負荷用量/維持用量）を投与し、血小板凝集抑制作用を指標として CS-747S の用量反応性を検討した。また、クロピドグレル硫酸塩 300/75 mg を参照薬として CS-747S 各用量の血小板凝集抑制作用を検討した。

医薬品 相談（20 年 月実施）で、国内外で期待されるリスク／ベネフィットのバランスが異なることもあり、国内第 III 相試験に先立ち国内で臨床推奨用量の探索を目的とした第 II 相試験を実施することへの助言を受けた。この助言を踏まえ、第 II 相用量設定試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）を計画した。20 年 月～20 年 月に、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者に、CS-747S を初回負荷投与後 12 週間維持投与し、出血性イベント発現率を指標として CS-747S の臨床推奨用量を検討した。投与量は、75 歳未満かつ体重 50 kg を超える被験者には、20/3.75 mg 及び 20/5 mg とし、75 歳以上又は体重 50 kg 以下の被験者には、20/2.5 mg 及び 20/3.75 mg とした。また、クロピドグレル硫酸塩 300/75 mg を参照薬として CS-747S 各用量の出血性イベント発現率を検討した。

第 III 相試験は、医薬品 相談（20 年 月実施）での助言を踏まえ、ACS 患者を対象とした第 III 相 ACS-PCI 対象試験、及び待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象とした第 III 相待機的 PCI 対象試験の 2 つの二重盲検試験を計画した。いずれの試験とも投与期間は 24～48 週とし、治験薬投与 24 週間後の主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中）を主要評価項目とした。20 年 月～20 年 月に、第 III 相 ACS-PCI 対象試験（添付資料番号 5.3.5.1-2）として、クロピドグレル硫酸塩を対照薬とした二重盲検試験で有効性及び安全性を検討した。CS-747S の投与量は 20/3.75 mg、クロピドグレル硫酸塩の投与量は 300/75 mg とした。20 年 月～20 年 月に、第 III 相待機的 PCI 対象試験（添付資料番号 5.3.5.1-3）として、クロピドグレル硫酸塩を参照薬とした二重盲検試験で、有効性及び安全性を検討した。CS-747S の投与量は 20/3.75 mg、クロピドグレル硫酸塩の投与量は 300/75 mg とした。第 III 相待機的 PCI 対象試験では、初回負荷投与せずに維持用量を 14～21 日間投与した後に PCI を施行することも可能とした。

PCI が適用される虚血性心疾患患者以外では、国内では第一三共株式会社が、虚血性脳血管障害患者を対象とした臨床試験を実施中である。また、海外では Eli Lilly 社が、小児の鎌

状赤血球症患者を対象とした臨床試験を実施している。

3.2 試験成績の概略

3.2.1 品質に関する試験

原薬に関する検討は宇部興産株式会社で、製剤に関する検討は第一三共株式会社で実施した。

原薬の製造工程の開発では、再現性及び頑健性のあるプロセスを目標に検討した。初期の合成経路から商業的製造プロセスまで、基本的な合成経路は同じである。原薬の規格及び試験方法は、製造工程の開発、試験方法のバリデーション、ロット分析、及び安定性の結果を踏まえ、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づき設定した。また、設定においては「第十七改正日本薬局方原案作成要領について」（平成 23 年 12 月 15 日付 薬機規発第 1215001 号）も考慮した。原薬の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠して実施した。その結果、長期保存試験（25°C/60%RH）では、原薬は 36 ヶ月まで安定であった。

製剤は、1 錠中にプラスグレル塩酸塩を 4.12 mg（プラスグレルとして 3.75 mg）含有する微赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠、及び 1 錠中にプラスグレル塩酸塩を 5.49 mg（プラスグレルとして 5 mg）含有する割線入りの微黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠を設計した。

製剤開発では、体系化されたアプローチ（Quality by Design）を取り入れ、重要な工程パラメータ及び重要な物質特性を特定し、適正な範囲に制御する管理戦略によって製剤品質を保証することとした。

製剤の規格及び試験方法は、実測データ及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づき設定した。製剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠し、実施中である。継続中の長期保存試験結果より、今後、製剤の有効期間を適宜延長する予定である。

3.2.2 薬理試験

効力を裏付ける試験として、ラット、イヌ、及びサルを用いて *ex vivo* 血小板凝集抑制作用を検討し、各種血栓モデルラット及び出血モデルラットを用いて抗血小板作用に基づく抗血栓作用を検討した。薬効評価の参考として、血栓性疾患モデルラットにおける有効性も検討した。さらに、CS-747S の活性代謝物 R-138727 とその 4 種の立体異性体、未変化体及び他の代謝物について *in vitro* 血小板凝集抑制作用を検討した。作用機序については、標的受容体、選択性、並びに受容体を介した血小板内シグナル伝達経路に及ぼす影響の検討により推定し

た。その他、PK/PD の検討、及び臨床において想定される併用薬との薬力学的薬物相互作用について検討した。安全性薬理は *in vitro* 及び *in vivo* モデルにて検討した。

ex vivo 血小板凝集試験では、CS-747S は経口投与により用量依存的かつ時間依存的に ADP 惹起血小板凝集を抑制した。ラット単回経口投与後の CS-747S の作用はクロピドグレル硫酸塩の約 10 倍と考えられ、作用の発現は CS-747S の方が早い傾向が認められた。イヌ及びサルを用いた 14 日間反復経口投与では、CS-747S は累積的な血小板凝集抑制作用を示し、定常状態に達した後、反復投与期間を通して作用が持続した。ラットでは、薬物を含む血漿成分を洗浄により除去した血小板においても血小板凝集抑制作用が維持された。

In vivo 抗血栓作用検討試験では、CS-747S は単回経口投与により A-V シャント血栓モデルラットにおける血栓形成を用量依存的に抑制し、また電気刺激による動脈血栓モデルラットにおける血管閉塞までの時間を用量依存的に延長し、血管開存率を増加させた。ラット出血モデルでは、CS-747S 単回経口投与後の出血時間が用量依存的に延長した。これらの血栓形成抑制作用及び出血時間延長作用は、クロピドグレル硫酸塩の約 10 倍の強さと考えられた。

血栓性疾患モデルラットでは、心筋梗塞モデルにおける心筋梗塞サイズが CS-747S の単回経口投与により減少した。また、血栓性、塞栓性脳梗塞モデルにおける脳梗塞サイズ、梗塞巣発現率、梗塞数の減少、並びに末梢性動脈閉塞症モデルにおける閉塞性動脈疾患に類似した病変の進行抑制が、それぞれ CS-747 の経口投与で認められた。

In vitro 血小板凝集試験では、R-138727 は ADP で惹起されるヒト血小板凝集を濃度依存的に抑制し、その強さはクロピドグレル硫酸塩の活性代謝物と同程度であり、またインキュベーション時間に依存して作用が増強された。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 は、いずれも ADP で惹起されるヒト血小板凝集を濃度依存的に抑制し、最も強い作用を示したのは R-125690 であった。未変化体 (CS-747) 及び R-138727 以外の代謝物は、ADP で惹起されるヒト血小板凝集を抑制しなかった。

作用機序に関する試験では、ラット *ex vivo* 試験において血小板に対する [³H]-2-MeS-ADP (P2Y₁ 及び P2Y₁₂ に対する標識リガンド) の特異的結合が CS-747 の単回経口投与により部分的に阻害され、その阻害作用は P2Y₁ の特異的拮抗薬共存下で ADP 惹起血小板凝集抑制との間に正の相関関係が認められた。*In vitro* 試験では、ヒト P2Y₁ 及びヒト P2Y₁₂ 受容体発現細胞において活性代謝物による P2Y₁₂ 受容体への [³H]-2-MeS-ADP の結合阻害が認められたが、P2Y₁ 受容体への結合は阻害されなかった。その他の *ex vivo* 及び *in vitro* 試験でも、P2Y₁ 及び P2Y₁₂ 受容体を介したシグナル伝達系活性化とそれに伴う反応を指標に、CS-747 あるいは活性代謝物の受容体選択性を検討した結果、P2Y₁₂ 受容体に対して選択的に結合した。これらの結果から、CS-747S はその活性代謝物 R-138727 が血小板の ADP 受容体である P2Y₁₂ に非可逆的かつ選択的に結合し、ADP による血小板の活性化を抑制すると考えられた。

ラット *ex vivo* 試験による PK/PD の検討では、経口投与時の CS-747 はクロピドグレル硫酸塩の 1/10 の用量で同程度の血小板凝集抑制作用を示し、そのときの血漿中活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-t} はともにクロピドグレル硫酸塩よりも大きな値を示した。

アスピリンとの併用効果に関する検討では、*ex vivo* 試験 (ラット及びイヌ)、*in vivo* 試験

(ラット血栓モデル及び出血モデル)、並びに in vitro 試験 (ヒト血小板) のいずれにおいても併用効果が認められた。

安全性薬理試験の結果から、臨床用量の CS-747S は中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎、又は消化器系に対して問題となるような作用は示さないと考えられたが、臨床用量を超える高用量では逆説睡眠時間を短縮、あるいは胃酸及び胃液分泌量を減少させる可能性が考えられた。

3.2.3 薬物動態試験

薬理及び毒性試験の主要評価動物であるマウス、ラット、及びイヌを用い、標識体 ($[^{14}\text{C}]$ CS-747) 又は非標識体 (CS-747、CS-747S) の経口投与により各種の薬物動態試験を実施した。

$[^{14}\text{C}]$ CS-747 を単回経口投与後のマウス、ラット、及びイヌにおける血漿中放射能濃度は、いずれも投与後 1 時間以内に最高値を示し、消失半減期は 1~3 日間であった。CS-747 を単回経口投与後のラット及びイヌにおける血漿中 R-138727 濃度は、ともに投与後 2 時間以内に最高値を示した。また、CS-747 を経口投与後の各種代謝物の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、用量に依存して増加した。ラットにおけるバイオアベイラビリティは約 25% であった。

CS-747 及び CS-747S をそれぞれラット及びイヌに単回経口投与後の血漿中における各種代謝物濃度は、CS-747 と CS-747S の間に明らかな差は認められなかった。また、イヌ単回経口投与後の血漿中の各種代謝物濃度は、CS-747 では胃内 pH 中性付近で低下が認められたが、CS-747S では胃内 pH の影響は小さかった。TK 試験では、ラット単回経口投与時の各種代謝物の曝露量は、CS-747 よりも CS-747S の方が高値を示した。

TK 試験で、CS-747 及び CS-747S をマウスにそれぞれ 14 日間、ラットにそれぞれ 28 日間、イヌにそれぞれ 28 日間反復経口投与後の活性代謝物 R-138727 及び 5 種の不活性代謝物の血漿中濃度は、CS-747 及び CS-747S とともにいずれの動物種においても投与後 2 時間以内に最高値に達し、用量に依存した AUC あるいは C_{\max} の増加が認められた。各種代謝物の曝露量は、マウス及びラットでは CS-747 と CS-747S で差は認められなかったが、イヌでは CS-747S の方が高値を示した。また、マウス、ラット、及びイヌのいずれにおいても、高用量の反復投与で各種代謝物の曝露量低下が認められ、高用量において酵素誘導を生ずる可能性が考えられた。

$[^{14}\text{C}]$ CS-747 をラットに単回経口投与後の組織への放射能の分布は、投与後 1~2 時間に最高値を示し、胃、小腸、肝臓、腎臓、及び膀胱に高濃度の分布が認められ、その他の組織は投与 1 時間後で血中の放射能濃度以下であった。アルビノラットと有色ラットで同様の組織分布を示したが、メラニン含有組織である眼及び皮膚からの消失は有色ラットの方が緩徐であった。21 日間反復経口投与においても、単回経口投与と同様の組織分布が認められた。

$[^{14}\text{C}]$ CS-747 をラット、イヌ、及びヒトにそれぞれ単回経口投与後の血球における放射能の分布率は、ラット及びイヌでは 30% 以下であった。ヒトでは血漿の方が全血よりも高い放射

能を示したことから、血球への移行は低いと考えられた。CS-747 をラットに単回経口投与後の血小板では、R-138727 濃度が速やかに上昇し、その濃度は血漿中濃度よりも持続した。血小板への R-138727 の結合は共有結合（ジスルフィド結合）の形成によるものと考えられた。R-138727 のヒト血清アルブミンに対する結合率は 98%であった。

[¹⁴C]CS-747 を妊娠ラットに単回経口投与後 1 時間における胎児の放射能濃度は、母動物の血中濃度の 0.3 倍程度で、その濃度は投与 48 時間後には 3～4%まで低下した。

マウス、ラット、及びイヌへの単回経口投与において CS-747 は広範に代謝された。経口投与後、生体内で速やかにチオラクトンに加水分解された後、チオラクトン環が開いてチオール基を有する活性代謝物 R-138727 が形成されと考えられ、その後 S メチル化あるいはシステイン抱合を受け、さらに酸化あるいはグルクロン酸抱合を受け種々の代謝物が生成するものと考えられた。いずれの動物種においても血漿、尿、及び糞中に未変化体は認められなかった。

活性代謝物 R-138727 は、2 個の不斉炭素有するため 4 種の立体異性体（R-125687、R-125688、R-125689、及び R-125690）から成っており、ラット及びイヌでは薬理活性が最も強い R-125690 と、次いで活性が強い R-125689 がその多くを占めた。

高用量の CS-747 を 7 日間反復投与したラット肝臓において、チトクローム P450 (CYP2B、CYP3A2) 及び第 II 相代謝酵素（UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ及びグルタチオン S-トランスフェラーゼ）の活性が上昇し、高用量投与では代謝酵素の誘導を引き起こすものと考えられた。

ラットでは胆汁を介した糞中排泄が主で、[¹⁴C]CS-747 を単回経口投与後 168 時間までに約 20%が尿中に、約 79%が糞中に排泄された。イヌにおいても糞中排泄が主であり、[¹⁴C]CS-747 を単回経口投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 25%及び 73%であった。マウスは尿中排泄が主で、[¹⁴C]CS-747 を単回経口投与後 120 時間までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 53%及び 39%であった。

[¹⁴C]CS-747 を単回経口投与した授乳ラットにおける乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度に対して投与後 24 時間までが 1.72～4.78、48 時間までが 0.58 で、血漿及び乳汁中放射能濃度の消失半減期はそれぞれ 18 時間及び 9.5 時間であった。

3.2.4 毒性試験

CS-747S 及び CS-747 の毒性を単回及び反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、光安全性試験、及び刺激性試験で評価した。また、CS-747S の不純物の毒性を遺伝毒性試験及び反復経口投与毒性試験で評価した。

単回経口投与毒性試験では、CS-747 のマウス、ラット、及びイヌにおける最小致死量はいずれも 2000 mg/kg より大と考えられ、CS-747S のラットにおける最小致死量は 1000～2000 mg/kg であった。ラットにおける CS-747S と CS-747 の致死量の差は血中代謝物の曝露差に起因すると考えられ、毒性学的に質的な差は認められなかった。ラットでは CS-747S 及び CS-747 の 1000 mg/kg 以上で自発運動の抑制や体重増加抑制が観察され、イヌでは CS-747

の 300 mg/kg 以上で嘔吐、2000 mg/kg で ALP 増加及び肝細胞萎縮が認められた。

反復経口投与毒性試験では、マウス、ラット、及びイヌに、それぞれ CS-747 を 3 ヶ月、6 ヶ月、及び 9 ヶ月間反復投与した結果、投薬に関連した主な毒性所見は体重増加抑制（マウス及びラット）、赤血球系パラメータの減少（マウス及びラット）、PLT の増加及び血液凝固系パラメータの延長（ラット）、及び ALP の増加（イヌ）であった。また、薬理作用に関連した血小板凝集能の抑制（イヌ）、CS-747 の代謝物に起因すると考えられる黄褐色尿（マウス及びラット）、肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓重量の増加と肝細胞肥大を特徴とする病理組織学的変化（マウス、ラット、及びイヌ）が認められた。NOAEL は、ラット 6 ヶ月投与が体重増加抑制を指標に 30 mg/kg/日、及びイヌ 9 ヶ月投与が ALP の増加を指標に 4 mg/kg/日と考えられた。マウス 14 日間、ラット及びイヌ 28 日間反復経口投与毒性試験で CS-747S と CS-747 を比較した結果、CS-747S における新たな毒性は認められず、CS-747 と毒性学に質的な差はないと判断した。

遺伝毒性では、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、CS-747S 及び CS-747 はともにすべて陰性であった。

CS-747S のマウス 2 年間がん原性試験では、雄の 300 mg/kg、雌の 100 mg/kg 以上で肝細胞腺腫の有意な増加が観察された。肝腫瘍の発現増加はフェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素の誘導に関連したマウス特有の変化と推察され、ヒトへの外挿性は低いと判断した。

CS-747S のラット 2 年間がん原性試験では、腫瘍の誘発は認められなかった。

生殖発生毒性試験では、CS-747 のラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において 100 mg/kg 以上で親動物の体重増加抑制がみられたが、受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。CS-747 のラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験では、母動物において 100 mg/kg 以上で摂餌量の減少（ラット及びウサギ）、300 mg/kg で体重減少（ラット及びウサギ）が認められ、胚・胎児においては 300 mg/kg で胎児体重減少（ラット及びウサギ）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。CS-747S のラット出生前、出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、CS-747S の 300 mg/kg（CS-747 換算量）で母動物の体重、摂餌量減少、並びに出生児の離乳前体重の減少が認められたが、その他に異常は認められなかった。

抗原性試験では、マウス及びモルモットともに CS-747 免疫群で血清中の PCA 抗体は検出されず、またモルモットの能動的全身性アナフィラキシー反応も陰性であったことから、CS-747 には抗原性はないと判断した。

CS-747S の製剤化において増加した不純物の安全性を確認するため、これらの不純物を含む CS-747S で、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を実施した結果、これらの不純物による特異的な毒性の発現はないと考えられた。

活性代謝物 R-138727 及びヒトの主代謝物 R-106583 の in vitro 光安全性試験を実施した結果、ともに光毒性ポテンシャルを有する可能性は低いと考えられた。

CS-747 及び CS-747S の眼粘膜及び皮膚刺激性試験を実施した結果、ウシ角膜を用いた *in vitro* 眼粘膜刺激性試験では、CS-747 の角膜への影響は認められず、刺激性はないと判断した。ウサギにおける眼粘膜刺激性試験で一過性の虹彩炎や結膜炎が観察され、CS-747S は眼粘膜に対して軽度の刺激性を有すると考えられた。ウサギを用いた皮膚刺激性試験では、CS-747S の塗布部位の皮膚に異常は認められず、CS-747S は皮膚に対する刺激性を有さないと考えられた。

3.2.5 臨床試験

3.2.5.1 国内の健康被験者を対象とした試験

3.2.5.1.1 第Ⅰ相単回投与試験及び第Ⅰ相反復投与試験(添付資料番号 5.3.3.1-1、5.3.3.1-2)

日本人健康成人男性に CS-747S 2、5、10、20、又は 30 mg を単回投与した第Ⅰ相単回投与試験、2.5、5、7.5、又は 10 mg を 1 日 1 回、7 日間反復投与した第Ⅰ相反復投与試験では、ともに鼻出血及び便潜血陽性などの出血性有害事象が認められたが、いずれも軽度であり無処置で回復した。その他の有害事象も含め安全性に大きな問題は認められなかった。

血小板凝集抑制率 (inhibition of platelet aggregation: IPA) は、CS-747S を投与後速やかに増加し、5 mg 以上の単回投与で投与 4 時間後に最高値に達し、投与 24 時間後までほぼ一定の値で推移した。その後、投与 168 時間後まで緩やかに低下した。反復投与では、投与日数に応じて IPA は上昇し、投与 7 日目の投与 4～8 時間後に最高値を示した後、投与 96 時間後まで緩やかに低下した。出血時間は、10 mg 以上の単回投与で延長する傾向が認められ、10 mg 群では投与 24 時間後に、20 mg 群及び 30 mg 群では投与 4 時間後に最長となり、いずれの投与群とも投与 168 時間後には投与前とほぼ同様の値となった。反復投与では、5 mg 以上の投与量で出血時間が延長する傾向が認められ、5 mg 群及び 10 mg 群では投与 7 日目の投与 4 時間後に、7.5 mg 群では投与 7 日目の投与 24 時間後に最長となり、いずれの投与群とも事後検査時には投与前とほぼ同様の値となった。

血漿中活性代謝物濃度は、単回投与後に速やかに上昇し、 t_{\max} (中央値) は 0.5～0.75 時間であった。投与 7 日目の血漿中濃度は、投与 1 日目と同様に速やかに上昇し、投与 0.5 時間後に最高値に達した。その後速やかに低下し、投与 24 時間後までに全投与群のすべての被験者で定量下限未満となった。

3.2.5.1.2 アスピリン併用単回投与試験及びアスピリン併用反復投与試験

(添付資料番号 5.3.3.4-1、5.3.3.4-2)

日本人健康成人男性に、アスピリンを併用下で CS-747S 20 又は 30 mg を単回経口投与したアスピリン併用単回投与試験、20/5 mg 又は 30/7.5 mg (初回負荷用量/維持用量) を反復経口投与したアスピリン併用反復投与試験では、アスピリンを併用せずに CS-747S を単回及び反復投与したときと同様に、血漿中活性代謝物濃度は投与後に速やかに上昇し、IPA は投与 4 時間後に最高値に達した。出血時間は、いずれの投与量でも延長する傾向が認められ、単回投与後及び反復投与後のいずれでも投与 4 時間後に最長となり、投与 144 時間後には投与前

とほぼ同様の値となった。出血性有害事象が認められたが、いずれも軽度であり無処置で回復した。その他の有害事象も含め安全性に大きな問題は認められなかった。

3.2.5.1.3 高齢者 PK/PD 試験（添付資料番号 5.3.3.3-1）

日本人の 75 歳以上の後期高齢者と 45 歳以上 65 歳未満の非高齢者に、CS-747S 20/3.75 mg（初回負荷用量/維持用量）を反復経口投与した高齢者 PK/PD 試験では、血漿中活性代謝物濃度推移及び活性代謝物の薬物動態パラメータは、後期高齢者と非高齢者でほぼ同様であった。IPA は、初回負荷投与 8 時間後までは後期高齢者と非高齢者でほぼ同様であったが、初回負荷投与 24 時間後以降、非高齢者群よりも後期高齢者群で高値を示した。皮下出血及び便潜血陽性などの出血性有害事象が、非高齢者群及び後期高齢者群のいずれでも認められ、非高齢者群よりも後期高齢者群で多い傾向であった。非高齢者群で便潜血陽性の 1 名が治験薬の投与を中止し重度と判定されたが、他の出血性有害事象はいずれも軽度であり、いずれの出血性有害事象とも無処置で回復した。その他の有害事象を含め、有害事象の発現率は非高齢者群よりも後期高齢者群で高値を示したが、安全性に大きな問題は認められなかった。

3.2.5.1.4 食事 PK 試験（添付資料番号 5.3.1.1-1）

日本人健康成人男性に CS-747S 20 mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、薬力学及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した食事 PK 試験では、血漿中活性代謝物の AUC_{0-8h} 及び C_{max} は、空腹時投与に対して食後投与で AUC_{0-8h} は約 23%、 C_{max} は約 70%低下し、食事の影響が認められた。血小板凝集抑制効果は、空腹時投与に比べて食後投与時に減弱したが、その程度は小さかった。

3.2.5.1.5 新旧 3.75 mg 錠 BA 試験（添付資料番号 5.3.1.2-1）

日本人健康成人男性に第 I 相／臨床薬理試験用 3.75 mg 錠（旧 3.75 mg 錠）及び第 II 相／第 III 相試験用 3.75 mg 錠（新 3.75 mg 錠）1 錠を 2 期クロスオーバーで単回経口投与した新旧 3.75 mg 錠 BA 試験では、血漿中活性代謝物の AUC_{0-8h} 及び C_{max} の、旧 3.75 mg 錠に対する新 3.75 mg 錠の幾何平均値の比の推定値は AUC_{0-8h} で 0.996、 C_{max} で 0.942 であり、いずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。

3.2.5.1.6 新旧 2.5 mg 錠及び新 5 mg 錠 BA 試験（添付資料番号 5.3.1.2-2）

日本人健康成人男性に第 I 相／臨床薬理試験用 2.5 mg 錠（旧 2.5 mg 錠）及び第 II 相／第 III 相試験用 2.5 mg 錠（新 2.5 mg 錠）2 錠、並びに第 II 相／第 III 相試験用 5 mg 錠（新 5 mg 錠）1 錠を 3 期クロスオーバーで単回経口投与した新旧 2.5 mg 錠及び新 5 mg 錠 BA 試験では、血漿中活性代謝物の AUC_{0-8h} 及び C_{max} の旧 2.5 mg 錠 2 錠に対する新 2.5 mg 錠 2 錠の幾何平均値の比の推定値は AUC_{0-8h} で 0.969、 C_{max} で 0.907 であり、いずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。また、旧 2.5 mg 錠 2 錠に対する新 5 mg 錠 1 錠の幾何平均値の比の推定値は AUC_{0-8h} で 0.952、 C_{max} で 0.928 であり、いずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。

3.2.5.2 国内の冠動脈疾患患者を対象とした試験

3.2.5.2.1 待機的 PCI 対象臨床薬理試験（添付資料番号 5.3.4.2-1）

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 名（20 歳以上 74 歳以下）を対象に、アスピリン併用下で CS-747S 10/2.5 mg、15/3.75 mg、20/5 mg、又はクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg（初回負荷用量/維持用量）を 29 日間反復経口投与し、血小板凝集抑制効果を指標にして CS-747S の用量反応性を検討した。また、クロピドグレル硫酸塩の血小板凝集抑制効果を参照し、CS-747S 各用量の位置付けを確認した。

IPA 及び PRI（platelet reactivity index）値のいずれでも、CS-747S は投与量の増加に伴った血小板凝集抑制効果を示した。また、維持投与 28 日目の IPA 及び PRI 値は、10/2.5 mg 群ではクロピドグレル群と同程度であり、15/3.75 mg 群及び 20/5 mg 群ではクロピドグレル群を上回る血小板凝集抑制効果を示した。CYP2C19 の遺伝子型から決定したいずれの表現型（EM [extensive metabolizer]、IM [intermediate metabolizer]、PM [poor metabolizer]）でも、CS-747S は投与量の増加に伴った血小板凝集抑制効果を示した。また、CS-747S 各投与群では表現型によらず血小板凝集抑制効果は同程度であったが、クロピドグレル群では EM 及び IM に比べて PM で血小板凝集抑制効果は弱かった。

出血性有害事象は、CS-747S 10/2.5 mg 群で 50.0%（10/20）、15/3.75 mg 群で 47.8%（11/23）、20/5 mg 群で 47.1%（8/17）、クロピドグレル群で 29.2%（7/24）に発現した。主な出血性有害事象は、便潜血陽性、皮下出血、尿中血陽性、皮下血腫、及び鼻出血であった。重度の出血性有害事象は、PCI に伴う冠動脈穿孔による心嚢内出血の 1 名（15/3.75 mg 群）のみであり、また出血性有害事象が原因で治験薬の投与中止に至ったものはなかった。その他の有害事象を含め安全性に大きな問題は認められなかった。

3.2.5.2.2 第Ⅱ相用量設定試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）

待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者 421 名（75 歳未満かつ体重 50 kg 超 [通常被験者]：311 名、75 歳以上又は体重 50 kg 以下 [高齢・低体重被験者]：110 名）を対象に、アスピリン併用下で、通常被験者には CS-747S 20/3.75 mg、20/5 mg、又はクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg を、高齢・低体重被験者には 20/2.5 mg、20/3.75 mg、又はクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg（初回負荷用量/維持用量）を、12 週間反復経口投与し、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した。また、クロピドグレル硫酸塩の出血性イベント発現率を参照し、CS-747S 各用量の位置付けを確認し、併せて有効性イベント発現率についても検討した。

大出血は、CS-747S のいずれの投与群でも認められなかった。クロピドグレル群では、通常被験者で 1.9%（2/104：胃腸出血、下部消化管出血、各 1 名）に発現した。小出血は、通常被験者では 20/3.75 mg 群で 3.8%（4/104：血管穿刺部位血腫、心タンポナーデ、血腫、出血性十二指腸潰瘍、各 1 名）に発現し、20/5 mg 群では認められなかった。クロピドグレル群では 1.0%（1/104：心タンポナーデ）に発現した。高齢・低体重被験者では、20/2.5 mg 群では

発現せず、20/3.75 mg 群では 2.7% (1/37: 皮下血腫) に発現した。クロピドグレル群では 2.8% (1/36: 心嚢内出血) に発現した。なお、冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG) に関連しないすべての出血性有害事象 (大出血、小出血、臨床的に重要な出血、その他の出血) の発現率は、通常被験者では CS-747S 20/3.75 mg 群で 27.9% (29/104)、20/5 mg 群で 35.9% (37/103)、クロピドグレル群で 31.7% (33/104)、高齢・低体重被験者では CS-747S 20/2.5 mg 群で 21.6% (8/37)、20/3.75 mg 群で 40.5% (15/37)、クロピドグレル群で 27.8% (10/36) であった。

PRU (P2Y₁₂ reaction unit) 値及び PRI 値のいずれでも、通常被験者及び高齢・低体重被験者ともに CS-747S は投与量の増加に伴った血小板凝集抑制効果を示した。また、通常被験者では、20/3.75 mg 群及び 20/5 mg 群ともにクロピドグレル群を上回る血小板凝集抑制効果を示し、高齢・低体重被験者では、20/2.5 mg 群ではクロピドグレル群と同程度の血小板凝集抑制効果を示し、20/3.75 mg 群ではクロピドグレル群を上回る血小板凝集抑制効果を示した。CYP2C19 の遺伝子型から決定したいずれの表現型 (EM、IM、PM) でも、CS-747S は投与量の増加に伴った血小板凝集抑制効果を示した。また、CS-747S 各投与群では表現型によらず血小板凝集抑制効果は同程度であったが、クロピドグレル群では EM に比べて IM 及び PM で血小板凝集抑制効果は弱かった。

有効性イベント (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) の発現率は、通常被験者では 20/3.75 mg 群で 4.0% (4/101)、20/5 mg 群で 13.0% (13/100)、高齢・低体重被験者では 20/2.5 mg 群で 5.4% (2/37)、20/3.75 mg 群で 10.8% (4/37) であり、いずれの被験者層でも低用量群と比較して高用量群で高かった。クロピドグレル群では、通常被験者では 4.0% (4/101)、高齢・低体重被験者では 11.1% (4/36) であった。主な有効性イベントは非致死性心筋梗塞でありその発現率は、通常被験者では 20/3.75 mg 群で 3.0% (3/101)、20/5 mg 群で 13.0% (13/100)、高齢・低体重被験者では 20/2.5 mg 群で 5.4% (2/37)、20/3.75 mg 群で 8.1% (3/37) であった。クロピドグレル群では、通常被験者では 4.0% (4/101)、高齢・低体重被験者では 11.1% (4/36) であった。CS-747S 20/5 mg 群の 1 名が自然発症の心筋梗塞 (PCI 施行後 48 時間超の発症) であるのを除いて、いずれも予定されていた PCI に関連した心筋梗塞 (PCI 施行後 48 時間以内の発症) であると考えられた。

3.2.5.2.3 第 III 相 ACS-PCI 対象試験 (添付資料番号 5.3.5.1-2)

PCI 施行予定の ACS 患者を対象として、CS-747S 20/3.75 mg 又はクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg (初回負荷用量/維持用量) を 24~48 週間経口投与した無作為化二重盲検比較試験で有効性及び安全性を検討した。有効性の主要評価項目は、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とした。

有効性イベント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 週までに認められた主要心血管イベント 1 (MACE1: 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中) の発現率は、CS-747S 群で 9.3% (64/685)、クロピドグレル群で 11.8% (80/678)、ハザード

比（95%信頼区間）は 0.773（0.557～1.074）であり、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で発現率が低く、また、共変量で調整したハザード比の点推定値が 1 を下回った。この傾向は、有効性の副次評価項目及びサブグループ解析でも同様であった。

安全性に関して、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの CABG に関連しない出血性イベントのうち大出血（TIMI 出血基準 Major）の発現率は、CS-747S 群で 1.9%

（13/685）、クロピドグレル群で 2.2%（15/678）であり、両群で同程度であった。CABG に関連しない大出血及び小出血（TIMI 出血基準 Major 及び Minor）の発現率は CS-747S 群で 5.7%

（39/685）、クロピドグレル群で 4.3%（29/678）であり、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で高かった。そのうち、外的要因（PCI の合併症など）なしの大出血及び小出血の発現率は、CS-747S 群で 1.6%（11/685）、クロピドグレル群で 1.8%（12/678）であり、両群で同程度であった。また、外的要因ありの大出血及び小出血では、PCI の合併症の発現率は、CS-747S 群で 2.8%（19/685）、クロピドグレル群で 1.8%（12/678）であり、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で高かった。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 CS-747S 群で 9.6%（66/685）、クロピドグレル群で 9.6%（65/678）であり、両群で同程度であった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象の発現率は、いずれも CS-747S 群とクロピドグレル群で同程度であり、バイタルサイン（血圧、脈拍数）の平均値の推移では、いずれの投与群でも、治験薬投与前と比較して、臨床的に問題となる変化は認められなかった。標準 12 誘導心電図の投与前後の変化は、両群で結果に大きな差はなかった。

CS-747S 群の PRU 値は、初回負荷用量投与 2～4 時間後から低下した。一方、クロピドグレル群の PRU 値は初回負荷用量投与 2～4 時間後にはほとんど低下しなかった。投与開始後 4 週、それ以降は両群ともに投与開始後 48 週まではほぼ一定に推移した。CS-747S 投与後の値は、いずれの時点でもクロピドグレル群より低値を示した。CYP2C19 の表現型による PRU 値（算術平均値（標準偏差）、以下同様）は、CS-747S 群では EM が 171.3（71.25）、IM が 189.0（66.24）、PM が 175.2（72.32）であり、表現型によらずほぼ同様の値を示したのに対し、クロピドグレル群では EM が 178.6（70.39）、IM が 233.7（78.07）、PM が 274.6（63.53）、であり、PRU 値は EM、IM、PM の順に低値を示した。投与 4 週時の PRU 値が 264 以上である被験者の割合は、CS-747S 群では EM が 8.1%（11/136）、IM が 11.8%（18/153）、PM が 11.3%（8/71）であり、表現型によらずほぼ同様の値を示した。クロピドグレル群では EM が 9.4%（12/128）、IM が 36.4%（60/165）、PM が 63.0%（46/73）であり、EM、IM、PM の順に高くなる傾向を示した。初回負荷用量投与後 2～4 時間、初回負荷用量投与後 5～12 時間のいずれも CYP2C19 表現型間の傾向は投与 4 週時と同様であった。

3.2.5.2.4 第 III 相待機的 PCI 対象試験（添付資料番号 5.3.5.1-3）

待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象として、CS-747S 20/3.75 mg 又はクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg（初回負荷用量/維持用量）、あるいは初回負荷投与せずに CS-747S 3.75 mg 又はクロピドグレル硫酸塩 75 mg を 24～48 週間経口投与した無作為化二重

盲検比較試験で、有効性及び安全性を検討した。有効性の主要評価項目は、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とした。

有効性イベント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 (MACE: 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中) の発現率は、CS-747S 群で 4.1% (15/370)、クロピドグレル群で 6.7% (25/372) であった。なお、初回負荷用量を投与した被験者では、CS-747S 群では治験薬投与開始約 5 日後までに増加し、その後投与開始後 24 週まで一定に推移した。クロピドグレル群でも同様の推移であった。初回負荷用量を投与しなかった被験者では、CS-747S 群では、PCI 施行のタイミングである投与開始約 3 週間後に増加し、その後投与開始後 24 週まで一定に推移した。クロピドグレル群でも同様の推移であった。

安全性に関して、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までの CABG に関連しない大出血の発現率は、CS-747S 群で 0% (0/370)、クロピドグレル群で 2.2% (8/372) であった。大出血及び小出血の発現率は CS-747S 群で 1.6% (6/370)、クロピドグレル群で 3.0%

(11/372) であった。そのうち、外的要因なしの大出血及び小出血の発現率は、CS-747S 群で 0.5% (2/370)、クロピドグレル群で 1.9% (7/372) 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 CS-747S 群で 5.4% (20/370)、クロピドグレル群で 6.2% (23/372) であった。

死亡は CS-747S 群で 0.3% (1/370)、クロピドグレル群で 0.3% (1/372) に認められ、治験薬との因果関係が関連ありの死亡の発現率は、CS-747S 群で 0% (0/370)、クロピドグレル群で 0.3% (1/372) であった。死亡以外の重篤な有害事象は、CS-747S 群で 20.5% (76/370)、クロピドグレル群で 20.7% (77/372) に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」の死亡以外の重篤な有害事象は CS-747S 群で 3.8% (14/370)、クロピドグレル群で 4.3% (16/372) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、CS-747S 群で 4.9% (18/370)、クロピドグレル群で 5.4% (20/372) に発現した。重度と判定された有害事象は、CS-747S 群で 1.9% (7/370)、クロピドグレル群で 5.6% (21/372) で、治験薬との因果関係が「関連あり」の重度の有害事象は、CS-747S 群で 0.3% (1/370)、クロピドグレル群で 3.0% (11/372) であった。治験期間を通しての臨床検査値の推移では、いずれの投与群でも特記すべき所見は認められなかった。バイタルサイン (血圧、脈拍数) の平均値の推移では、いずれの投与群でも、治験薬投与前と比較して、臨床的に問題となる変化は認められなかった。標準 12 誘導心電図の投与前後の変化は、両群で結果に大きな差はなかった。

CS-747S 群の初回負荷用量を投与した被験者では、PRU 値、及び PRI 値は投与開始前と比較して初回負荷用量投与 3~6 時間後に速やかに低下し、4 週以降は投与開始 48 週後までほぼ一定に推移した。初回負荷用量を投与しなかった被験者も、投与開始前と比較して PCI 直前には低下し、同様の値で投与開始後 48 週までほぼ一定に推移した。CS-747S 群の初回負荷用量を投与した被験者の初回負荷用量投与 3~6 時間後の PRU 値は、CYP2C19 の表現型ごとに、EM で 100.4 (83.79)、IM で 145.9 (94.87)、PM で 168.0 (103.11) であり、EM、IM、PM の順に低値を示した。一方、CS-747S 群の投与 4 週時の PRU 値は EM で 181.2 (68.63)、IM

で 195.0 (69.98)、PM で 205.2 (74.95) であり、表現型によらずほぼ同様の値を示した。クロピドグレル群の初回負荷用量を投与した被験者の初回負荷用量投与 3～6 時間後の PRU 値は、EM で 244.7 (87.92)、IM で 295.4 (75.82)、PM で 330.7 (47.25) であり、EM、IM、PM の順に低値を示した。またクロピドグレル群の投与 4 週時の PRU 値は、EM で 212.7 (79.41)、IM で 247.5 (65.13)、PM で 303.9 (41.43) であり、EM、IM、PM の順に低値を示した。投与 4 週時の PRU 値が 264 以上である被験者の割合は、CS-747S 群では EM で 14.1% (11/78)、IM で 20.7% (24/116)、PM で 17.4% (8/46) であり、表現型の影響は認められなかった。クロピドグレル群では EM で 25.0% (19/76)、IM で 44.1% (52/118)、PM で 78.6% (33/42) であり、EM よりも IM、PM で高くなる傾向を示した。

3.2.5.3 海外の健康被験者を対象とした試験

3.2.5.3.1 薬物動態及び薬力学試験（参考資料）

海外で健康成人男性に CS-747S 5、10、30、又は 60 mg を単回投与した海外単回 PK 用量比較試験（添付資料番号 5.3.3.1-4）では、血漿中活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-4h} は、5～60 mg の範囲で投与量にほぼ比例して増加した。 ^{14}C -CS-747 を単回経口投与した海外マスバランス試験（添付資料番号 5.3.3.1-5）では、投与した放射能は投与 240 時間以内に 95%以上が回収され、約 68%が尿中に、約 27%が糞中に認められた。総放射能は全血より血漿中で高値であり、血漿中放射能の半減期は約 8 日であった。尿中の主代謝物は不活性代謝物 (M1) であり、総尿中放射能の約 35% (投与量の約 21%) を占めた。糞中の主代謝物は不活性体代謝物 (R-106583 及び M1) であった。薬物動態及び薬力学の人種差（白人、中国人、韓国人、日本人）を検討した海外アジア人／白人 PK 比較試験（添付資料番号 5.3.3.3-2）では、日本人での血漿中活性代謝物の C_{max} は白人に比べて約 20%高く、 AUC_{last} は約 30%～40%高かった。また、日本人での IPA は白人に比べて高い値を示した。

透析を必要とする末期腎機能障害者及び中等度腎機能障害者を対象とした海外腎障害 PK 試験 1（添付資料番号 5.3.3.3-3）、及び透析を必要とする末期腎機能障害者を対象とした海外腎障害 PK 試験 2（添付資料番号 5.3.3.3-4）では、血漿中活性代謝物の AUC_{last} 及び C_{max} は末期腎機能障害者で健康成人に比べて低下した。中等度腎機能障害者では、健康成人に比べて AUC_{last} 及び C_{max} に影響は認められなかった。末期腎機能障害者及び中等度腎機能障害者では、いずれも健康成人と比べて IPA に影響は認められなかった。軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者を対象とした海外肝障害 PK 試験 1（添付資料番号 5.3.3.3-5）、及び中等度肝機能障害者を対象とした海外肝障害 PK 試験 2（添付資料番号 5.3.3.3-6）では、中等度肝機能障害者の血漿中活性代謝物の AUC_{last} 、 C_{max} 、及び t_{max} は健康成人と比べて影響は認められなかった。軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者では、いずれも健康成人と比べて IPA に影響は認められなかった。

海外ケトコナゾール相互作用試験（添付資料番号 5.3.3.4-3）では、血漿中活性代謝物の AUC_{0-24h} にはケトコナゾール併用による影響は認められなかったが、 C_{max} は併用により低下した。ケトコナゾール併用による IPA への影響は認められなかった。

海外リファンピシン及びブプロピオン相互作用試験（添付資料番号 5.3.3.4-4）では、リファンピシン前投与により血漿中活性代謝物の薬物動態パラメータに影響は認められなかった。IPA はリファンピシンの前投与により低下した。ブプロピオンと CS-747S の併用によりブプロピオンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は上昇し、代謝物であるヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は減少した。

海外ジゴキシン相互作用試験（添付資料番号 5.3.3.4-5）では、ジゴキシンと CS-747S の併用によりジゴキシンの腎クリアランス、すなわち P 糖タンパク質活性に影響は認められなかった。ジゴキシンの C_{max} は併用により約 17%低下したが、AUC には影響しなかった。

海外アトルバスタチン相互作用試験（添付資料番号 5.3.3.4-6）では、アトルバスタチン併用による血漿中活性代謝物の薬物動態への影響は認められなかった。また、IPA 及び PRI 値への影響は認められなかった。

海外ワルファリン相互作用試験（添付資料番号 5.3.3.4-9）では、ワルファリンと CS-747S の併用により、ワルファリンの抗凝固能の指標となる INR（international normalized ratio）及びプロトロンビン時間に影響は認められなかった。一方で、併用により出血時間延長の増大が認められた。ワルファリンの R 体及び S 体の薬物動態には、CS-747S 併用による影響は認められなかった。海外未分画ヘパリン相互作用試験（添付資料番号 5.3.3.4-10）では、未分画ヘパリン単独投与に比べて未分画ヘパリンと CS-747S の併用で、活性化部分トロンボプラスチン時間、抗 Xa 活性、及び活性化凝固時間に差は認められなかった。また、CS-747S 単独投与に比べて CS-747S と未分画ヘパリンの併用で、最大血小板凝集率及び IPA に差は認められなかったが、出血時間延長の増大が認められた。

海外ランソプラゾール相互作用試験（添付資料番号 5.3.3.4-7）では、血漿中活性代謝物の C_{max} の CS-747S 単独投与に対するランソプラゾール併用時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.711（0.622～0.813）であり、試験前に設定した生物学的同等性の基準（90%信頼区間が 0.75～1.33）を満たさなかった。また、 AUC_{0-inf} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は 0.844（0.833～0.938）及び 0.869（0.823～0.916）であり、試験前に設定した生物学的同等性の基準（90%信頼区間が 0.8～1.25）の範囲内であった。CS-747S 単独投与とランソプラゾールの併用投与で IPA に明確な差は認められなかった。海外ラニチジン相互作用試験（添付資料番号 5.3.3.4-8）では、血漿中活性代謝物の C_{max} の CS-747S 単独投与に対するラニチジン併用時の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、負荷投与時で 0.856（0.704～1.04）、維持投与時で 1.02（0.894～1.17）であった。また、 AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は負荷投与時で 0.901（0.835～0.971）、維持投与時で 0.983（0.931～1.04）であった。負荷用量投与時では併用投与により若干の C_{max} の低下が認められたが、AUC には影響がなかった。維持用量投与時では併用投与による C_{max} 及び AUC_{last} への影響はなかった。IPA は負荷投与 0.5 時間後に CS-747S 単独投与に比べてラニチジン併用で低値を示したが、負荷投与 1 時間後以降では単独投与と併用投与で差は認められなかった。

3.2.5.3.2 海外 QT 試験（添付資料番号 5.3.4.1-1）

CS-747S 80 mg の投与により臨床問題となる心室再分極への影響は認められなかった。また、測定した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相関関係は認められなかった。

3.2.5.4 海外の冠動脈疾患患者を対象とした試験（参考資料）

Eli Lilly 社が米国を含む海外 30 カ国で実施した海外 ACS 第 III 相試験、及び Eli Lilly 社が欧州で承認取得後に、アジア地域で実施した海外アジア人第 III 相試験について以下に示す。

3.2.5.4.1 海外 ACS 第 III 相試験（添付資料番号 5.3.5.1-4）

米国を含む海外 30 カ国で、PCI 施行予定の ACS 患者 13608 名を対象に、CS-747S 60/10 mg 又はクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg を無作為に二重盲検下で 6～15 ヶ月間反復経口投与した海外 ACS 第 III 相試験では、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を有効性の主要評価項目とし、CS-747S のクロピドグレル硫酸塩に対する優越性を検証した。主要評価項目の発現率は、CS-747S 群で 9.44% (643/6813)、クロピドグレル群で 11.49% (781/6795)、ハザード比 (95%信頼区間) は 0.812 (0.732～0.902) であり、CS-747S 群で有意に低く優越性が検証された (Gehan-Wilcoxon 検定: $P < 0.001$)。

有害事象の発現率は、CS-747S 群で 80.34% (5416/6741)、クロピドグレル群で 80.02% (5374/6716) であり、両群で同程度であった。重篤な有害事象の発現率も両群で同程度であった。臨床的に重要な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、クロピドグレル群に比べて CS-747S 群で高かった。主な有害事象は、胸痛、経皮的冠インターベンション、高血圧、挫傷、血腫、鼻出血、狭心症、頭痛、背部痛、及び冠動脈再建であった。これらのうち、発現率がクロピドグレル群に比べて CS-747S 群で高かったのは、挫傷、血腫、及び鼻出血であり、いずれも出血性有害事象であった。出血性イベント（大出血、小出血、及び軽微な出血）の発現率は、CS-747S 群で 10.86% (732/6741)、クロピドグレル群で 7.86% (528/6716)、ハザード比 (95%信頼区間) は 1.400 (1.252～1.566) であり、クロピドグレル群に比べて CS-747S 群で有意に高かった。大出血、小出血、及び軽微な出血のいずれの分類でも CS-747S 群で有意に高かった。大出血は、胃腸出血、穿刺部位出血、頭蓋内出血、後腹膜出血、及び外科的局所出血が多く、そのうち胃腸出血、後腹膜出血、及び外科的局所出血の発現率がクロピドグレル群に比べて CS-747S 群で高かった。小出血は、胃腸出血、穿刺部位出血、及び外科的局所出血の発現率がクロピドグレル群に比べて CS-747S 群で高かった。大出血及び小出血の発現率のクロピドグレル群に対する CS-747S 群のハザード比が高かった部分集団（ハザード比、95%信頼区間）は、TIA 又は脳卒中の既往ありの被験者 (2.082、0.972～4.456)、低体重被験者 (50 kg 以上 70 kg 未満で 1.405、1.005～1.964)、心房細動の既往ありの被験者 (1.782、0.788～4.034)、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下の被験者 (30 mL/min 未満で 1.466、0.469～4.577、30 mL/min 以上 60 mL/min 以下で 1.373、0.934～2.017)、カルシウム拮抗薬を併用していない被験者 (1.443、1.189～1.752)、スタチン系薬剤を併用し

た被験者 (1.396、1.163～1.676)、及びプロトンポンプ阻害薬を併用していない被験者 (1.587、1.251～2.014) であった。

3.2.5.4.2 海外アジア人第 III 相試験 (添付資料番号 5.3.5.1-5)

2009 年～2010 年に、中国、韓国、台湾、及びタイで PCI 施行予定の ACS 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験を実施した。ACS 患者 691 名 (75 歳未満かつ体重 60 kg 以上 [通常被験者]: 507 名、75 歳以上又は体重 60 kg 未満 [高齢・低体重被験者]: 184 名) を対象として、通常被験者には CS-747S 60/10 mg、30/7.5 mg、30/5 mg、又はクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg を、高齢・低体重被験者には CS-747S 30/5 mg 又はクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg を 90 日間経口投与し、血小板凝集抑制効果を CS-747S 各群とクロピドグレル群で比較した。併せて有効性イベント発現率、出血性イベント発現率、及び有害事象発現率を検討した。

通常被験者では、初回負荷投与 4 時間後の PRU ($P2Y_{12}$ reaction unit) 値で、CS-747S 30 及び 60 mg の初回負荷投与はクロピドグレル硫酸塩 300 mg の初回負荷投与に比べて有意に高い血小板凝集抑制効果を示した。また、投与 30 日目の PRU 値で、CS-747S 5、7.5、及び 10 mg の維持投与はクロピドグレル硫酸塩 75 mg の維持投与に比べて有意に高い血小板凝集抑制効果を示した。高齢・低体重被験者では、初回負荷投与 4 時間後の PRU 値で、CS-747S 30 mg の初回負荷投与はクロピドグレル硫酸塩 300 mg の初回負荷投与に比べて有意に高い血小板凝集抑制効果を示した。また、投与 30 日目の PRU 値で、CS-747S 5 mg の維持投与はクロピドグレル硫酸塩 75 mg の維持投与に比べて有意に高い血小板凝集抑制効果を示した。

有効性イベントは、すべての死亡が 22 名 (CS-747S 群 463 名中 19 名、クロピドグレル群 228 名中 3 名) であり、肺癌の 1 名 (CS-747S 群) を除きいずれも心血管関連であった。その他の有効性イベントは CS-747S 各群及びクロピドグレル群ともに 0～2 名と少なかった。

出血性イベントは、大出血が通常被験者で CS-747S 60/10 mg 群で 4 名、CS-747S 30/7.5 mg 群で 1 名、高齢・低体重被験者で CS-747S 30/5 mg 群で 3 名、クロピドグレル 300/75 mg 群で 4 名に発現した。小出血及び微出血の発現頻度は各投与群で同様であり、通常被験者、高齢・低体重被験者ともに出血性イベントの発現により中止した被験者は少なかった。その他の有害事象の発現率は、通常被験者、高齢・低体重被験者ともに CS-747S の各投与群とクロピドグレル群で同様であった。

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

以上の成績から、CS-747S の有用性が示せたと考え、下記の効能・効果 (案)、用法・用量 (案) にて製造販売承認申請することとした。市販用の申請製剤は、1 錠中に CS-747 として 3.75 又は 5 mg を含有する。

- 申請品目

販売名: エフィエント錠 3.75 mg

エフィエント錠 5 mg

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

5. 特長及び有用性

CS-747S は、以下の特長を有することが示されている。

- 投与早期の心血管系イベント抑制効果がクロピドグレルより高く、その抑制効果が投与期間に渡って安定して得られることが、日本人患者における臨床試験成績から示唆された。
- クロピドグレルより早い効果発現が得られ、PCI 施行時に確実な血小板凝集抑制効果を有する。
- 反応性が低下している症例（プア・レスポnder）が少ない。
- 副作用発現率は、クロピドグレル硫酸塩と同程度。

以上より、CS-747S は、1 日 1 回の経口投与により、現在の標準治療に比べて好ましいベネフィット・リスクのバランスを有し、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患（非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症等）患者に関して、より優れた治療を提供するものと結論付けられる。

6. 参考文献

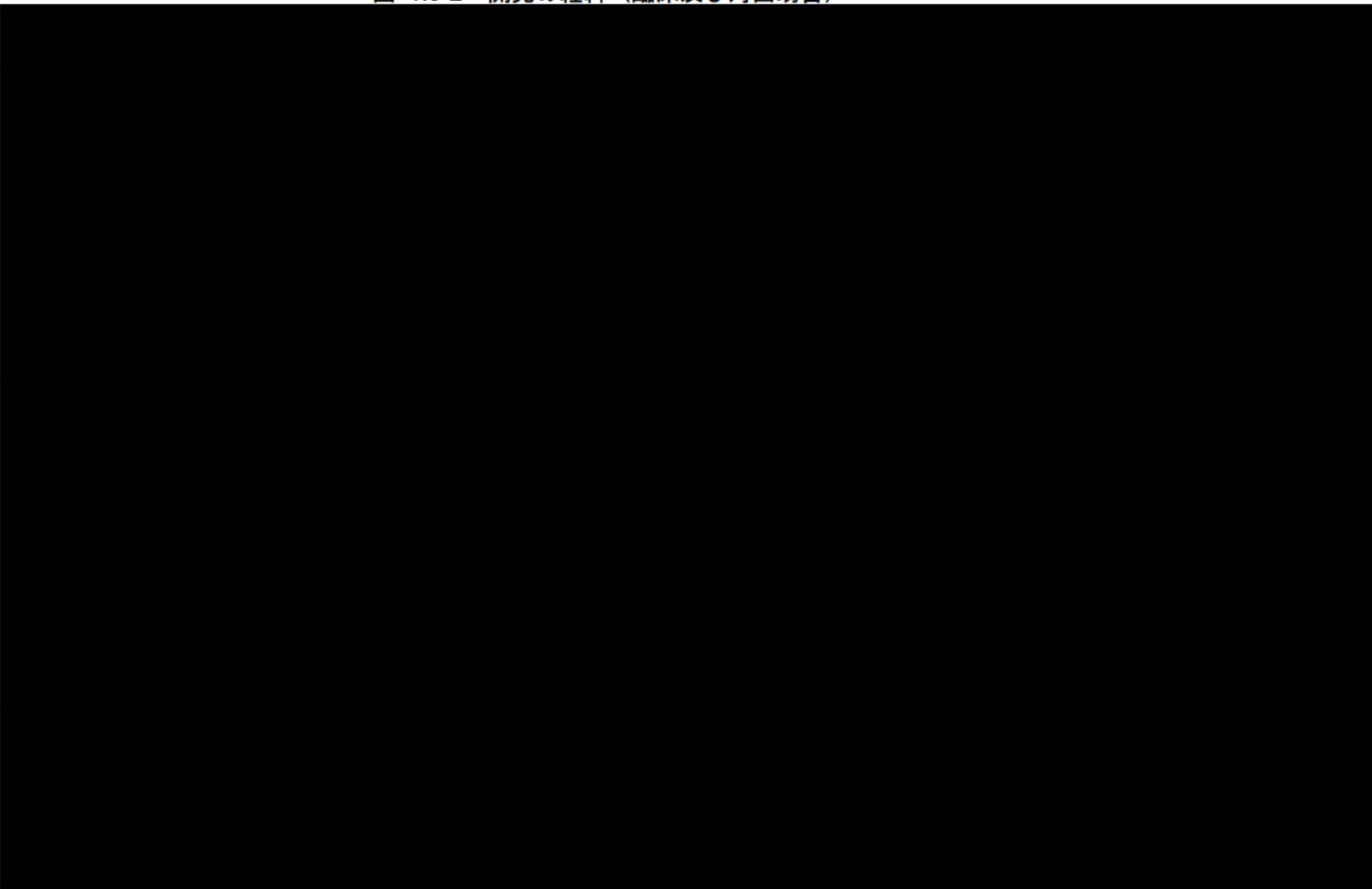
- 1) 2010 年循環器疾患診療実態調査. JCRAC/データセンター. 2012 年 2 月 3 日.
Available from: http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2010web.pdf
- 2) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）. 日本循環器学会学術委員会合同研究班. Available from: <http://www.j-circ.or.jp/guideline>.
- 3) パナルジン®錠 100 mg／パナルジン®細粒 10%〈1 g 分包品〉／パナルジン®細粒 10%〈100 g 包装品〉 [添付文書]. サノフィ・アベンティス株式会社; 2009 年 9 月改訂(第 14 版).
- 4) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39.
- 5) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345:494-502.

- 6) Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation*. 2004;109:3064-7.
- 7) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
- 8) Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:295-302.
- 9) Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2003;89:783-7.
- 10) Plavix [package insert]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership; 2011.

図 1.5-1 開発の経緯（品質及び非臨床）

品質	
薬理試験	
薬物動態試験	
毒性試験	

図 1.5-2 開発の経緯（臨床及び対面助言）

	
臨床試験 (国内)	
臨床試験 (海外)	
対面助言	

1.6 外国における使用状況の概要

プラスグレル塩酸塩は、Eli Lilly 社が 2009 年 2 月に欧州、7 月に米国で承認を取得した。米国及び欧州の承認内容を表 1.6-1 に示す。

2014 年 1 月現在、プラスグレル塩酸塩は、米国、カナダ、欧州連合、オーストラリア、スイスを含む 70 以上の国又は地域で承認されている。

以下に、米国の添付文書（原文及びその和訳概略）及び欧州の添付文書（原文及びその和訳概略）、並びに企業中核データシートを添付する。

表 1.6-1 米国及び欧州の承認内容

国・地域	米国	欧州
販売名	Effient	Effient
承認年月日	2009 年 7 月 10 日	2009 年 2 月 25 日
剤型・含量	フィルムコート錠・5 mg、10 mg	フィルムコート錠・5 mg、10 mg
効能・効果	PCI 施行予定の急性冠症候群（UA/NSTEMI 及び STEMI）患者における血栓性心血管系イベント（ステント血栓症を含む）の抑制	PCI 施行予定の成人の急性冠症候群（UA/NSTEMI 及び STEMI）患者におけるアテローム血栓性イベントの予防
用法・用量	アスピリン併用（75～325 mg）下において、初回負荷用量として 60 mg を単回経口投与し、維持用量として 1 日 1 回 10 mg を経口投与する。体重 60 kg 未満の患者には、維持用量 5 mg への減量を考慮すること。	アスピリン併用（75～325 mg）下において、初回負荷用量として 60 mg を投与し、維持用量として 1 日 1 回 10 mg を投与する。UA/NSTEMI 患者に対しては、入院後 48 時間以内に冠動脈造影が行われる場合、PCI 施行時に限定して初回負荷用量を投与すること。75 歳以上の患者に対する投与は原則として推奨しない。必要と判断された場合には、初回負荷用量 60 mg を投与後に、減量した維持用量 5 mg を投与する。体重 60 kg 未満の患者には初回負荷用量 60 mg、維持用量 5 mg を投与する。

PCI：経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention）

UA：不安定狭心症（unstable angina）

NSTEMI：非 ST 上昇心筋梗塞（non-ST elevated myocardial infarction）

STEMI：ST 上昇心筋梗塞（ST elevated myocardial infarction）

添付資料

- 1) 米国の添付文書（[原文](#)・[和訳概略](#)）
- 2) 欧州の添付文書（[原文](#)・[和訳概略](#)）
- 3) [企業中核データシート](#)

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use EFFIENT safely and effectively. See full prescribing information for EFFIENT.

EFFIENT (prasugrel) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2009

WARNING: BLEEDING RISK

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Effient can cause significant, sometimes fatal, bleeding (5.1, 5.2, 6.1).
- Do not use Effient in patients with active pathological bleeding or a history of transient ischemic attack or stroke (4.1, 4.2).
- In patients ≥ 75 years of age, Effient is generally not recommended, except in high-risk patients (diabetes or prior MI), where its use may be considered (8.5).
- Do not start Effient in patients likely to undergo urgent coronary artery bypass graft surgery (CABG). When possible, discontinue Effient at least 7 days prior to any surgery (5.2).
- Additional risk factors for bleeding include: body weight < 60 kg; propensity to bleed; concomitant use of medications that increase the risk of bleeding (5.1).
- Suspect bleeding in any patient who is hypotensive and has recently undergone coronary angiography, percutaneous coronary intervention (PCI), CABG, or other surgical procedures in the setting of Effient (5.1).
- If possible, manage bleeding without discontinuing Effient. Stopping Effient increases the risk of subsequent cardiovascular events (5.3).

RECENT MAJOR CHANGES**Warnings and Precautions**

General Risk of Bleeding (5.1)

11/2012

INDICATIONS AND USAGE

Effient® is a P2Y₁₂ platelet inhibitor indicated for the reduction of thrombotic cardiovascular events (including stent thrombosis) in patients with acute coronary syndrome who are to be managed with PCI as follows:

- Patients with unstable angina or, non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) (1.1).
- Patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) when managed with either primary or delayed PCI (1.1).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Initiate treatment with a single 60-mg oral loading dose (2).
- Continue at 10-mg once daily with or without food. Consider 5-mg once daily for patients < 60 kg (2).
- Patients should also take aspirin (75-mg to 325-mg) daily (2).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

5-mg and 10-mg tablets (3)

CONTRAINDICATIONS

- Active pathological bleeding (4.1)
- Prior transient ischemic attack or stroke (4.2)
- Hypersensitivity to prasugrel or any component of the product (4.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- CABG-related bleeding: Risk increases in patients receiving Effient who undergo CABG (5.2).
- Discontinuation of Effient: Premature discontinuation increases risk of stent thrombosis, MI, and death (5.3).
- Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): TTP has been reported with Effient (5.4).
- Hypersensitivity: Hypersensitivity including angioedema has been reported with Effient including in patients with a history of hypersensitivity reaction to other thienopyridines (5.5).

ADVERSE REACTIONS

Bleeding, including life-threatening and fatal bleeding, is the most commonly reported adverse reaction (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-545-5979 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 11/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: BLEEDING RISK****1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Acute Coronary Syndrome****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION****3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS**

- 4.1 Active Bleeding
- 4.2 Prior Transient Ischemic Attack or Stroke
- 4.3 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 General Risk of Bleeding
- 5.2 Coronary Artery Bypass Graft Surgery-Related Bleeding
- 5.3 Discontinuation of Effient
- 5.4 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
- 5.5 Hypersensitivity Including Angioedema

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Warfarin
- 7.2 Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
- 7.3 Other Concomitant Medications

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Low Body Weight
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Hepatic Impairment
- 8.9 Metabolic Status

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Signs and Symptoms
- 10.2 Recommendations about Specific Treatment

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: BLEEDING RISK

- Effient can cause significant, sometimes fatal, bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2) and Adverse Reactions (6.1)*].
- Do not use Effient in patients with active pathological bleeding or a history of transient ischemic attack or stroke [see *Contraindications (4.1, 4.2)*].
- In patients ≥ 75 years of age, Effient is generally not recommended, because of the increased risk of fatal and intracranial bleeding and uncertain benefit, except in high-risk situations (patients with diabetes or a history of prior MI) where its effect appears to be greater and its use may be considered [see *Use in Specific Populations (8.5)*].
- Do not start Effient in patients likely to undergo urgent coronary artery bypass graft surgery (CABG). When possible, discontinue Effient at least 7 days prior to any surgery [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Additional risk factors for bleeding include: body weight < 60 kg; propensity to bleed; concomitant use of medications that increase the risk of bleeding (e.g., warfarin, heparin, fibrinolytic therapy, chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs]) [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Suspect bleeding in any patient who is hypotensive and has recently undergone coronary angiography, percutaneous coronary intervention (PCI), CABG, or other surgical procedures in the setting of Effient [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- If possible, manage bleeding without discontinuing Effient. Discontinuing Effient, particularly in the first few weeks after acute coronary syndrome, increases the risk of subsequent cardiovascular events [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Acute Coronary Syndrome

Effient[®] is indicated to reduce the rate of thrombotic cardiovascular (CV) events (including stent thrombosis) in patients with acute coronary syndrome (ACS) who are to be managed with percutaneous coronary intervention (PCI) as follows:

- Patients with unstable angina (UA) or non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI).
- Patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) when managed with primary or delayed PCI.

Effient has been shown to reduce the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction (MI), or nonfatal stroke compared to clopidogrel. The difference between treatments was driven predominantly by MI, with no difference on strokes and little difference on CV death [see *Clinical Studies (14)*].

It is generally recommended that antiplatelet therapy be administered promptly in the management of ACS because many cardiovascular events occur within hours of initial presentation. In the clinical trial that established the efficacy of Effient, Effient and the control drug were not administered to UA/NSTEMI patients until coronary anatomy was established. For the small fraction of patients that required urgent CABG after treatment with Effient, the risk of significant bleeding was substantial [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Because the large majority of patients are managed without CABG, however, treatment can be considered before determining coronary anatomy if need for CABG is considered unlikely. The advantages of earlier treatment with Effient must then be balanced against the increased rate of bleeding in patients who do need to undergo urgent CABG.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Initiate Effient treatment as a single 60-mg oral loading dose and then continue at 10-mg orally once daily. Patients taking Effient should also take aspirin (75-mg to 325-mg) daily [see *Drug Interactions (7.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. Effient may be administered with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)*].

Dosing in Low Weight Patients

Compared to patients weighing ≥ 60 kg, patients weighing < 60 kg have an increased exposure to the active metabolite of prasugrel and an increased risk of bleeding on a 10-mg once daily maintenance dose. Consider lowering the maintenance dose to 5-mg in patients < 60 kg. The effectiveness and safety of the 5-mg dose have not been prospectively studied [see *Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Effient 5-mg is available as a yellow, elongated hexagonal, film-coated, non-scored tablet:

- debossed with "5 MG" on one side and "4760" on the other side (original formulation)
- OR
- debossed with "5121" on one side and 3 parallel arched lines followed by a "5" on the other side (revised formulation)

Effient 10-mg is available as a beige, elongated hexagonal, film-coated, non-scored tablet:

- debossed with “10 MG” on one side and with “4759” on the other side (original formulation)
- OR
- debossed with “5123” on one side and 3 parallel arched lines followed by a “10” on the other side (revised formulation)

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Active Bleeding

Effient is contraindicated in patients with active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial hemorrhage [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Adverse Reactions* (6.1)].

4.2 Prior Transient Ischemic Attack or Stroke

Effient is contraindicated in patients with a history of prior transient ischemic attack (TIA) or stroke. In TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel), patients with a history of TIA or ischemic stroke (>3 months prior to enrollment) had a higher rate of stroke on Effient (6.5%; of which 4.2% were thrombotic stroke and 2.3% were intracranial hemorrhage [ICH]) than on clopidogrel (1.2%; all thrombotic). In patients without such a history, the incidence of stroke was 0.9% (0.2% ICH) and 1.0% (0.3% ICH) with Effient and clopidogrel, respectively. Patients with a history of ischemic stroke within 3 months of screening and patients with a history of hemorrhagic stroke at any time were excluded from TRITON-TIMI 38. Patients who experience a stroke or TIA while on Effient generally should have therapy discontinued [see *Adverse Reactions* (6.1) and *Clinical Studies* (14)].

4.3 Hypersensitivity

Effient is contraindicated in patients with hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to prasugrel or any component of the product [see *Adverse Reactions* (6.2)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 General Risk of Bleeding

Thienopyridines, including Effient, increase the risk of bleeding. With the dosing regimens used in TRITON-TIMI 38, TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Major (clinically overt bleeding associated with a fall in hemoglobin ≥ 5 g/dL, or intracranial hemorrhage) and TIMI Minor (overt bleeding associated with a fall in hemoglobin of ≥ 3 g/dL but < 5 g/dL) bleeding events were more common on Effient than on clopidogrel [see *Adverse Reactions* (6.1)]. The bleeding risk is highest initially, as shown in Figure 1 (events through 450 days; inset shows events through 7 days).

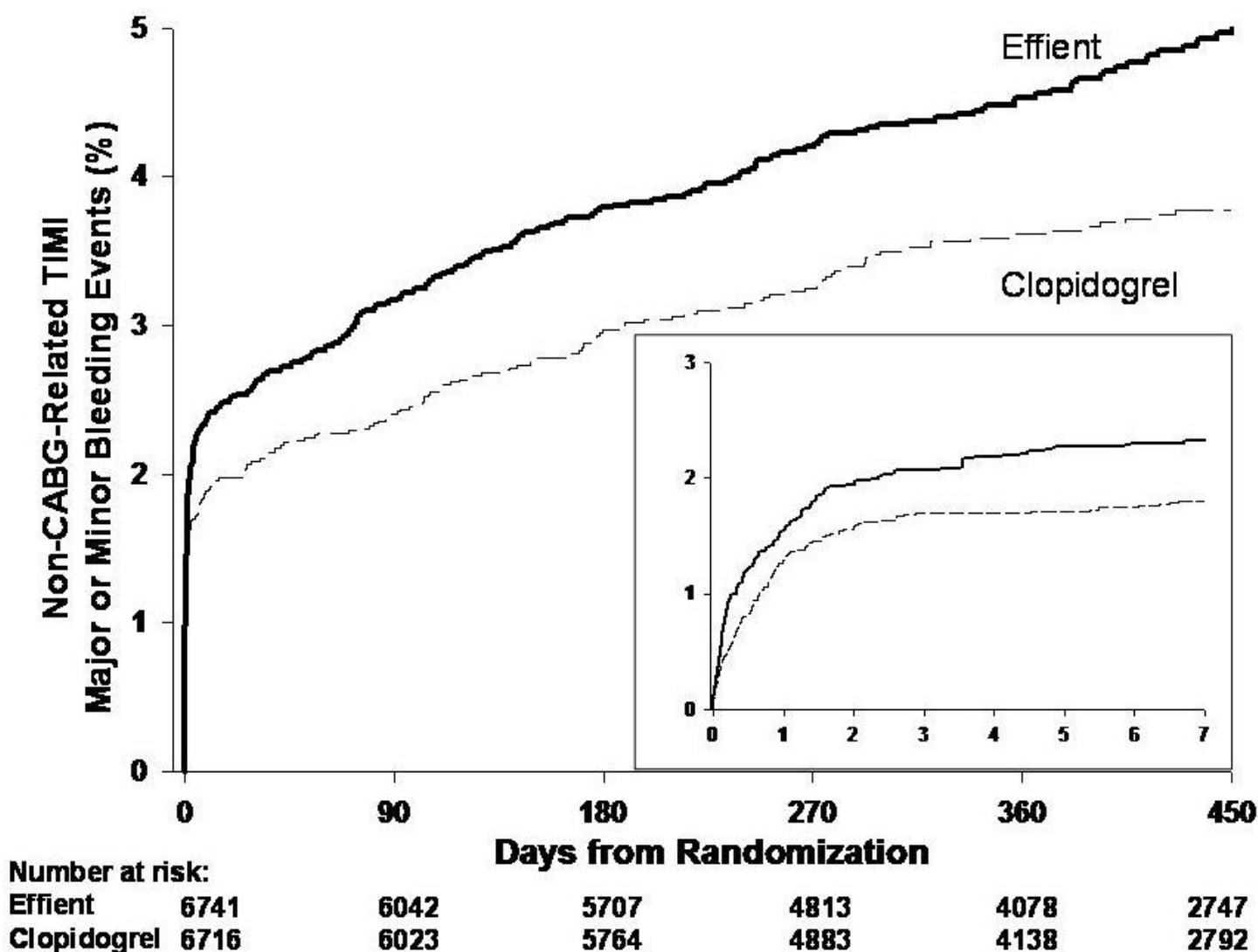


Figure 1: Non-CABG-Related TIMI Major or Minor Bleeding Events.

Suspect bleeding in any patient who is hypotensive and has recently undergone coronary angiography, PCI, CABG, or other surgical procedures even if the patient does not have overt signs of bleeding.

Do not use Effient in patients with active bleeding, prior TIA or stroke [see *Contraindications* (4.1, 4.2)].

Other risk factors for bleeding are:

- Age ≥ 75 years. Because of the risk of bleeding (including fatal bleeding) and uncertain effectiveness in patients ≥ 75 years of age, use of Effient is generally not recommended in these patients, except in high-risk situations (patients with diabetes or history of myocardial infarction) where its effect appears to be greater and its use may be considered [see *Adverse Reactions* (6.1), *Use in Specific Populations* (8.5), *Clinical Pharmacology* (12.3), and *Clinical Trials* (14)].
- CABG or other surgical procedure [see *Warnings and Precautions* (5.2)].
- Body weight < 60 kg. Consider a lower (5-mg) maintenance dose [see *Dosage and Administration* (2), *Adverse Reactions* (6.1), and *Use in Specific Populations* (8.6)].
- Propensity to bleed (e.g., recent trauma, recent surgery, recent or recurrent gastrointestinal (GI) bleeding, active peptic ulcer disease, severe hepatic impairment, or moderate to severe renal impairment) [see *Adverse Reactions* (6.1) and *Use in Specific Populations* (8.7, 8.8)].
- Medications that increase the risk of bleeding (e.g., oral anticoagulants, chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs], and fibrinolytic agents). Aspirin and heparin were commonly used in TRITON-TIMI 38 [see *Drug Interactions* (7.1, 7.2, 7.3), and *Clinical Studies* (14)].

Thienopyridines inhibit platelet aggregation for the lifetime of the platelet (7-10 days), so withholding a dose will not be useful in managing a bleeding event or the risk of bleeding associated with an invasive procedure. Because the half-life of prasugrel's active metabolite is short relative to the lifetime of the platelet, it may be possible to restore hemostasis

by administering exogenous platelets; however, platelet transfusions within 6 hours of the loading dose or 4 hours of the maintenance dose may be less effective.

5.2 Coronary Artery Bypass Graft Surgery-Related Bleeding

The risk of bleeding is increased in patients receiving Effient who undergo CABG. If possible, Effient should be discontinued at least 7 days prior to CABG.

Of the 437 patients who underwent CABG during TRITON-TIMI 38, the rates of CABG-related TIMI Major or Minor bleeding were 14.1% in the Effient group and 4.5% in the clopidogrel group [see *Adverse Reactions* (6.1)]. The higher risk for bleeding events in patients treated with Effient persisted up to 7 days from the most recent dose of study drug. For patients receiving a thienopyridine within 3 days prior to CABG, the frequencies of TIMI Major or Minor bleeding were 26.7% (12 of 45 patients) in the Effient group, compared with 5.0% (3 of 60 patients) in the clopidogrel group. For patients who received their last dose of thienopyridine within 4 to 7 days prior to CABG, the frequencies decreased to 11.3% (9 of 80 patients) in the prasugrel group and 3.4% (3 of 89 patients) in the clopidogrel group.

Do not start Effient in patients likely to undergo urgent CABG. CABG-related bleeding may be treated with transfusion of blood products, including packed red blood cells and platelets; however, platelet transfusions within 6 hours of the loading dose or 4 hours of the maintenance dose may be less effective.

5.3 Discontinuation of Effient

Discontinue thienopyridines, including Effient, for active bleeding, elective surgery, stroke, or TIA. The optimal duration of thienopyridine therapy is unknown. In patients who are managed with PCI and stent placement, premature discontinuation of any antiplatelet medication, including thienopyridines, conveys an increased risk of stent thrombosis, myocardial infarction, and death. Patients who require premature discontinuation of a thienopyridine will be at increased risk for cardiac events. Lapses in therapy should be avoided, and if thienopyridines must be temporarily discontinued because of an adverse event(s), they should be restarted as soon as possible [see *Contraindications* (4.1, 4.2) and *Warnings and Precautions* (5.1)].

5.4 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) has been reported with the use of Effient. TTP can occur after a brief exposure (<2 weeks). TTP is a serious condition that can be fatal and requires urgent treatment, including plasmapheresis (plasma exchange). TTP is characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia (schistocytes [fragment red blood cells] seen on peripheral smear), neurological findings, renal dysfunction, and fever [see *Adverse Reactions* (6.2)].

5.5 Hypersensitivity Including Angioedema

Hypersensitivity including angioedema has been reported in patients receiving Effient, including patients with a history of hypersensitivity reaction to other thienopyridines [see *Contraindications* (4.3) and *Adverse Reactions* (6.2)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

The following serious adverse reactions are also discussed elsewhere in the labeling:

- Bleeding [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)]
- Thrombotic thrombocytopenic purpura [see *Warnings and Precautions* (5.4)]

Safety in patients with ACS undergoing PCI was evaluated in a clopidogrel-controlled study, TRITON-TIMI 38, in which 6741 patients were treated with Effient (60-mg loading dose and 10-mg once daily) for a median of 14.5 months (5802 patients were treated for over 6 months; 4136 patients were treated for more than 1 year). The population treated with Effient was 27 to 96 years of age, 25% female, and 92% Caucasian. All patients in the TRITON-TIMI 38 study were to receive aspirin. The dose of clopidogrel in this study was a 300-mg loading dose and 75-mg once daily.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials cannot be directly compared with the rates observed in other clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Drug Discontinuation

The rate of study drug discontinuation because of adverse reactions was 7.2% for Effient and 6.3% for clopidogrel. Bleeding was the most common adverse reaction leading to study drug discontinuation for both drugs (2.5% for Effient and 1.4% for clopidogrel).

Bleeding

Bleeding Unrelated to CABG Surgery - In TRITON-TIMI 38, overall rates of TIMI Major or Minor bleeding adverse reactions unrelated to coronary artery bypass graft surgery (CABG) were significantly higher on Effient than on clopidogrel, as shown in Table 1.

Table 1: Non-CABG-Related Bleeding^a (TRITON-TIMI 38)

	Effient (%) (N=6741)	Clopidogrel (%) (N=6716)
TIMI Major or Minor bleeding	4.5	3.4
TIMI Major bleeding ^b	2.2	1.7
Life-threatening	1.3	0.8
Fatal	0.3	0.1
Symptomatic intracranial hemorrhage (ICH)	0.3	0.3
Requiring inotropes	0.3	0.1
Requiring surgical intervention	0.3	0.3
Requiring transfusion (≥4 units)	0.7	0.5
TIMI Minor bleeding ^b	2.4	1.9

^a Patients may be counted in more than one row.

^b See 5.1 for definition.

Figure 1 demonstrates non-CABG related TIMI Major or Minor bleeding. The bleeding rate is highest initially, as shown in Figure 1 (inset: Days 0 to 7) [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Bleeding by Weight and Age - In TRITON-TIMI 38, non-CABG-related TIMI Major or Minor bleeding rates in patients with the risk factors of age ≥75 years and weight <60 kg are shown in Table 2.

Table 2: Bleeding Rates for Non-CABG-Related Bleeding by Weight and Age (TRITON-TIMI 38)

	Major/Minor		Fatal	
	Effient^a (%)	Clopidogrel^b (%)	Effient^a (%)	Clopidogrel^b (%)
Weight <60 kg (N=308 Effient, N=356 clopidogrel)	10.1	6.5	0.0	0.3
Weight ≥60 kg (N=6373 Effient, N=6299 clopidogrel)	4.2	3.3	0.3	0.1
Age <75 years (N=5850 Effient, N=5822 clopidogrel)	3.8	2.9	0.2	0.1
Age ≥75 years (N=891 Effient, N=894 clopidogrel)	9.0	6.9	1.0	0.1

^a 10-mg Effient maintenance dose

^b 75-mg clopidogrel maintenance dose

Bleeding Related to CABG - In TRITON-TIMI 38, 437 patients who received a thienopyridine underwent CABG during the course of the study. The rate of CABG-related TIMI Major or Minor bleeding was 14.1% for the Effient group and 4.5% in the clopidogrel group (see Table 3). The higher risk for bleeding adverse reactions in patients treated with Effient persisted up to 7 days from the most recent dose of study drug.

Table 3: CABG-Related Bleeding^a (TRITON-TIMI 38)

	Effient (%) (N=213)	Clopidogrel (%) (N=224)
TIMI Major or Minor bleeding	14.1	4.5
TIMI Major bleeding	11.3	3.6
Fatal	0.9	0
Reoperation	3.8	0.5
Transfusion of ≥5 units	6.6	2.2
Intracranial hemorrhage	0	0
TIMI Minor bleeding	2.8	0.9

^a Patients may be counted in more than one row.

Bleeding Reported as Adverse Reactions - Hemorrhagic events reported as adverse reactions in TRITON-TIMI 38 were, for Effient and clopidogrel, respectively: epistaxis (6.2%, 3.3%), gastrointestinal hemorrhage (1.5%, 1.0%), hemoptysis (0.6%, 0.5%), subcutaneous hematoma (0.5%, 0.2%), post-procedural hemorrhage (0.5%, 0.2%), retroperitoneal hemorrhage (0.3%, 0.2%), pericardial effusion/hemorrhage/tamponade (0.3%, 0.2%), and retinal hemorrhage (0.0%, 0.1%).

Malignancies

During TRITON-TIMI 38, newly-diagnosed malignancies were reported in 1.6% and 1.2% of patients treated with prasugrel and clopidogrel, respectively. The sites contributing to the differences were primarily colon and lung. In another

Phase 3 clinical study of ACS patients not undergoing PCI, in which data for malignancies were prospectively collected, newly-diagnosed malignancies were reported in 1.8% and 1.7% of patients treated with prasugrel and clopidogrel, respectively. The site of malignancies was balanced between treatment groups except for colorectal malignancies. The rates of colorectal malignancies were 0.3% prasugrel, 0.1% clopidogrel and most were detected during investigation of GI bleed or anemia. It is unclear if these observations are causally-related, are the result of increased detection because of bleeding, or are random occurrences.

Other Adverse Events

In TRITON-TIMI 38, common and other important non-hemorrhagic adverse events were, for Effient and clopidogrel, respectively: severe thrombocytopenia (0.06%, 0.04%), anemia (2.2%, 2.0%), abnormal hepatic function (0.22%, 0.27%), allergic reactions (0.36%, 0.36%), and angioedema (0.06%, 0.04%). Table 4 summarizes the adverse events reported by at least 2.5% of patients.

Table 4: Non-Hemorrhagic Treatment Emergent Adverse Events Reported by at Least 2.5% of Patients in Either Group

	Effient (%) (N=6741)	Clopidogrel (%) (N=6716)
Hypertension	7.5	7.1
Hypercholesterolemia/Hyperlipidemia	7.0	7.4
Headache	5.5	5.3
Back pain	5.0	4.5
Dyspnea	4.9	4.5
Nausea	4.6	4.3
Dizziness	4.1	4.6
Cough	3.9	4.1
Hypotension	3.9	3.8
Fatigue	3.7	4.8
Non-cardiac chest pain	3.1	3.5
Atrial fibrillation	2.9	3.1
Bradycardia	2.9	2.4
Leukopenia (<4 x 10 ⁹ WBC/L)	2.8	3.5
Rash	2.8	2.4
Pyrexia	2.7	2.2
Peripheral edema	2.7	3.0
Pain in extremity	2.6	2.6
Diarrhea	2.3	2.6

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Effient. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic system disorders — Thrombocytopenia, Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Patient Counseling Information* (17)]

Immune system disorders — Hypersensitivity reactions including anaphylaxis [see *Contraindications* (4.3)]

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Warfarin

Coadministration of Effient and warfarin increases the risk of bleeding [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.2 Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Coadministration of Effient and NSAIDs (used chronically) may increase the risk of bleeding [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

7.3 Other Concomitant Medications

Effient can be administered with drugs that are inducers or inhibitors of cytochrome P450 enzymes [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Effient can be administered with aspirin (75-mg to 325-mg per day), heparin, GPIIb/IIIa inhibitors, statins, digoxin, and drugs that elevate gastric pH, including proton pump inhibitors and H₂ blockers [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B - There are no adequate and well-controlled studies of Effient use in pregnant women. Reproductive and developmental toxicology studies in rats and rabbits at doses of up to 30 times the recommended therapeutic exposures in humans (based on plasma exposures to the major circulating human metabolite) revealed no evidence of fetal harm; however, animal studies are not always predictive of a human response. Effient should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

In embryo fetal developmental toxicology studies, pregnant rats and rabbits received prasugrel at maternally toxic oral doses equivalent to more than 40 times the human exposure. A slight decrease in pup body weight was observed; but, there were no structural malformations in either species. In prenatal and postnatal rat studies, maternal treatment with prasugrel had no effect on the behavioral or reproductive development of the offspring at doses greater than 150 times the human exposure [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Effient is excreted in human milk; however, metabolites of Effient were found in rat milk. Because many drugs are excreted in human milk, prasugrel should be used during nursing only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the nursing infant.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.5 Geriatric Use

In TRITON-TIMI 38, 38.5% of patients were ≥65 years of age and 13.2% were ≥75 years of age. The risk of bleeding increased with advancing age in both treatment groups, although the relative risk of bleeding (Effient compared with clopidogrel) was similar across age groups.

Patients ≥75 years of age who received Effient 10-mg had an increased risk of fatal bleeding events (1.0%) compared to patients who received clopidogrel (0.1%). In patients ≥75 years of age, symptomatic intracranial hemorrhage occurred in 7 patients (0.8%) who received Effient and in 3 patients (0.3%) who received clopidogrel. Because of the risk of bleeding, and because effectiveness is uncertain in patients ≥75 years of age [see *Clinical Studies* (14)], use of Effient is generally not recommended in these patients, except in high-risk situations (diabetes and past history of myocardial infarction) where its effect appears to be greater and its use may be considered [see *Warnings and Precautions* (5.1), *Clinical Pharmacology* (12.3), and *Clinical Studies* (14)].

8.6 Low Body Weight

In TRITON-TIMI 38, 4.6% of patients treated with Effient had body weight <60 kg. Individuals with body weight <60 kg had an increased risk of bleeding and an increased exposure to the active metabolite of prasugrel [see *Dosage and Administration* (2), *Warnings and Precautions* (5.1), and *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Consider lowering the maintenance dose to 5-mg in patients <60 kg. The effectiveness and safety of the 5-mg dose have not been prospectively studied [see *Dosage and Administration* (2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Renal Impairment

No dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment. There is limited experience in patients with end-stage renal disease, but such patients are generally at higher risk of bleeding [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.8 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in patients with severe hepatic disease have not been studied, but such patients are generally at higher risk of bleeding [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.9 Metabolic Status

In healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients with ACS receiving prasugrel, there was no relevant effect of genetic variation in CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A5 on the pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite or its inhibition of platelet aggregation.

10 OVERDOSAGE

10.1 Signs and Symptoms

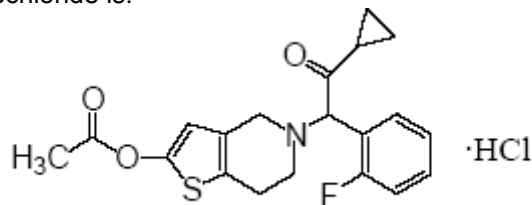
Platelet inhibition by prasugrel is rapid and irreversible, lasting for the life of the platelet, and is unlikely to be increased in the event of an overdose. In rats, lethality was observed after administration of 2000 mg/kg. Symptoms of acute toxicity in dogs included emesis, increased serum alkaline phosphatase, and hepatocellular atrophy. Symptoms of acute toxicity in rats included mydriasis, irregular respiration, decreased locomotor activity, ptosis, staggering gait, and lacrimation.

10.2 Recommendations about Specific Treatment

Platelet transfusion may restore clotting ability. The prasugrel active metabolite is not likely to be removed by dialysis.

11 DESCRIPTION

Effient contains prasugrel, a thienopyridine class inhibitor of platelet activation and aggregation mediated by the P2Y₁₂ ADP receptor. Effient is formulated as the hydrochloride salt, a racemate, which is chemically designated as 5-[(1RS)-2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl acetate hydrochloride. Prasugrel hydrochloride has the empirical formula C₂₀H₂₀FNO₃S·HCl representing a molecular weight of 409.90. The chemical structure of prasugrel hydrochloride is:



Prasugrel hydrochloride is a white to practically white solid. It is soluble at pH 2, slightly soluble at pH 3 to 4, and practically insoluble at pH 6 to 7.5. It also dissolves freely in methanol and is slightly soluble in 1- and 2-propanol and acetone. It is practically insoluble in diethyl ether and ethyl acetate.

Effient is available for oral administration as 5-mg or 10-mg elongated hexagonal, film-coated, non-scored tablets, debossed on each side. Each yellow 5-mg tablet is manufactured with 5.49 mg prasugrel hydrochloride, equivalent to 5-mg prasugrel and each beige 10-mg tablet with 10.98 mg prasugrel hydrochloride, equivalent to 10-mg of prasugrel.

Original Formulation

During manufacture and storage, partial conversion from prasugrel hydrochloride to prasugrel free base may occur. Other ingredients include mannitol, hypromellose, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, and vegetable magnesium stearate. The color coatings contain lactose, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, iron oxide yellow, and iron oxide red (only in Effient 10-mg tablet).

Revised Formulation

Other ingredients include mannitol, hypromellose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, sucrose stearate, and glyceryl behenate. The color coatings contain lactose, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, iron oxide yellow, and iron oxide red (only in Effient 10-mg tablet).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Prasugrel is an inhibitor of platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the P2Y₁₂ class of ADP receptors on platelets.

12.2 Pharmacodynamics

Prasugrel produces inhibition of platelet aggregation to 20 μM or 5 μM ADP, as measured by light transmission aggregometry. Following a 60-mg loading dose of Effient, approximately 90% of patients had at least 50% inhibition of platelet aggregation by 1 hour. Maximum platelet inhibition was about 80% (see Figure 2). Mean steady-state inhibition of platelet aggregation was about 70% following 3 to 5 days of dosing at 10-mg daily after a 60-mg loading dose of Effient.

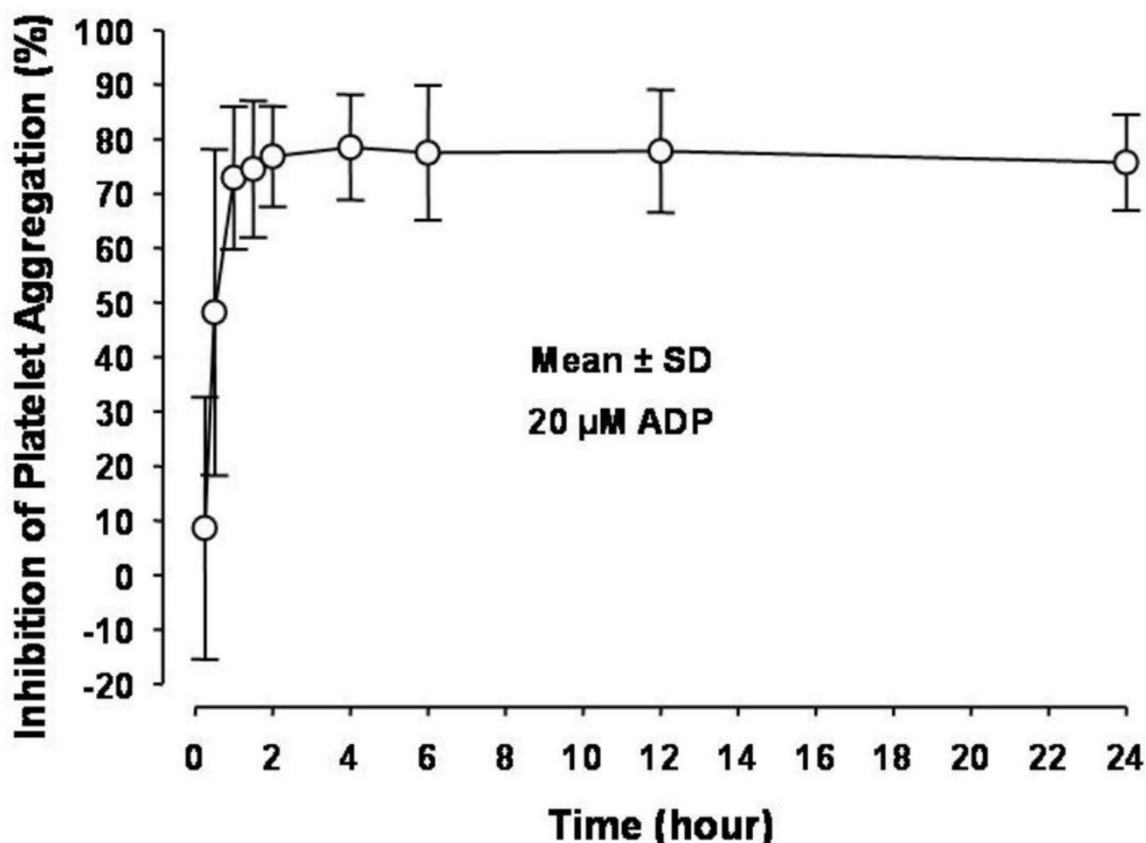


Figure 2: Inhibition (Mean±SD) of 20 μ M ADP-induced Platelet Aggregation (IPA) Measured by Light Transmission Aggregometry after Prasugrel 60-mg.

Platelet aggregation gradually returns to baseline values over 5-9 days after discontinuation of prasugrel, this time course being a reflection of new platelet production rather than pharmacokinetics of prasugrel. Discontinuing clopidogrel 75-mg and initiating a prasugrel 10-mg maintenance dose with or without a prasugrel 60-mg loading dose results in a decrease of 14 percentage points in maximum platelet aggregation (MPA) by Day 7. This decrease in MPA is not greater than that typically produced by a 10-mg maintenance dose of prasugrel alone. The relationship between inhibition of platelet aggregation and clinical activity has not been established.

5-mg in Low Body Weight Patients - In patients with stable coronary artery disease, mean platelet inhibition in subjects <60 kg taking 5-mg prasugrel was similar to that of subjects \geq 60 kg taking 10-mg prasugrel. The relationship between inhibition of platelet aggregation and clinical activity has not been established.

12.3 Pharmacokinetics

Prasugrel is a prodrug and is rapidly metabolized to a pharmacologically active metabolite and inactive metabolites. The active metabolite has an elimination half-life of about 7 hours (range 2-15 hours). Healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients undergoing PCI show similar pharmacokinetics.

Absorption and Binding - Following oral administration, \geq 79% of the dose is absorbed. The absorption and metabolism are rapid, with peak plasma concentrations (C_{max}) of the active metabolite occurring approximately 30 minutes after dosing. The active metabolite's exposure (AUC) increases slightly more than proportionally over the dose range of 5 to 60-mg. Repeated daily doses of 10-mg do not lead to accumulation of the active metabolite. In a study of healthy subjects given a single 15-mg dose, the AUC of the active metabolite was unaffected by a high fat, high calorie meal, but C_{max} was decreased by 49% and T_{max} was increased from 0.5 to 1.5 hours. Effient can be administered without regard to food. The active metabolite is bound about 98% to human serum albumin.

Metabolism and Elimination - Prasugrel is not detected in plasma following oral administration. It is rapidly hydrolyzed in the intestine to a thiolactone, which is then converted to the active metabolite by a single step, primarily by CYP3A4 and CYP2B6 and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2C19. The estimates of apparent volume of distribution of prasugrel's active metabolite ranged from 44 to 68 L and the estimates of apparent clearance ranged from 112 to 166 L/hr in healthy subjects and patients with stable atherosclerosis. The active metabolite is metabolized to two inactive compounds by S-methylation or conjugation with cysteine. The major inactive metabolites are highly bound to human

plasma proteins. Approximately 68% of the prasugrel dose is excreted in the urine and 27% in the feces as inactive metabolites.

Specific Populations

Pediatric - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel have not been evaluated in a pediatric population [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

Geriatric - In a study of 32 healthy subjects between the ages of 20 and 80 years, age had no significant effect on pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite or its inhibition of platelet aggregation. In TRITON-TIMI 38, the mean exposure (AUC) of the active metabolite was 19% higher in patients ≥ 75 years of age than in patients < 75 years of age. In a study in subjects with stable atherosclerosis, the mean exposure (AUC) to the active metabolite of prasugrel in subjects ≥ 75 years old taking a 5-mg maintenance dose was approximately half that seen in subjects 45 to 64 years old taking a 10-mg maintenance dose. [See *Warnings and Precautions* (5.1) and *Use in Specific Populations* (8.5)].

Body Weight - The mean exposure (AUC) to the active metabolite is approximately 30 to 40% higher in subjects with a body weight of < 60 kg than in those weighing ≥ 60 kg. In a study in subjects with stable atherosclerosis, the AUC of the active metabolite on average was 38% lower in subjects < 60 kg taking 5-mg (N=34) than in subjects ≥ 60 kg taking 10-mg (N=38) [see *Dosage and Administration* (2), *Warnings and Precautions* (5.1), *Adverse Reactions* (6.1), and *Use in Specific Populations* (8.6)].

Gender - Pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite are similar in men and women.

Ethnicity - Exposure in subjects of African and Hispanic descent is similar to that in Caucasians. In clinical pharmacology studies, after adjusting for body weight, the AUC of the active metabolite was approximately 19% higher in Chinese, Japanese, and Korean subjects than in Caucasian subjects.

Smoking - Pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite are similar in smokers and nonsmokers.

Renal Impairment - Pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite and its inhibition of platelet aggregation are similar in patients with moderate renal impairment ($\text{CrCL} = 30$ to 50 mL/min) and healthy subjects. In patients with end-stage renal disease, exposure to the active metabolite (both C_{max} and AUC (0 - t_{last})) was about half that in healthy controls and patients with moderate renal impairment [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Use in Specific Populations* (8.7)].

Hepatic Impairment - Pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite and inhibition of platelet aggregation were similar in patients with mild to moderate hepatic impairment compared to healthy subjects. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel's active metabolite in patients with severe hepatic disease have not been studied [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Use in Specific Populations* (8.8)].

Drug Interactions

Potential for Other Drugs to Affect Prasugrel

Inhibitors of CYP3A - Ketoconazole (400 mg daily), a selective and potent inhibitor of CYP3A4 and CYP3A5, did not affect prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation or the active metabolite's AUC and T_{max} , but decreased the C_{max} by 34% to 46%. Therefore, CYP3A inhibitors such as verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin, clarithromycin, and grapefruit juice are not expected to have a significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite of prasugrel [see *Drug Interactions* (7.3)].

Inducers of Cytochromes P450 - Rifampicin (600 mg daily), a potent inducer of CYP3A and CYP2B6 and an inducer of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2C8, did not significantly change the pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite or its inhibition of platelet aggregation. Therefore, known CYP3A inducers such as rifampicin, carbamazepine, and other inducers of cytochromes P450 are not expected to have significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite of prasugrel [see *Drug Interactions* (7.3)].

Drugs that Elevate Gastric pH - Daily coadministration of ranitidine (an H_2 blocker) or lansoprazole (a proton pump inhibitor) decreased the C_{max} of the prasugrel active metabolite by 14% and 29%, respectively, but did not change the active metabolite's AUC and T_{max} . In TRITON-TIMI 38, Effient was administered without regard to coadministration of a proton pump inhibitor or H_2 blocker [see *Drug Interactions* (7.3)].

Statins - Atorvastatin (80 mg daily), a drug metabolized by CYP3A4, did not alter the pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite or its inhibition of platelet aggregation [see *Drug Interactions* (7.3)].

Heparin - A single intravenous dose of unfractionated heparin (100 U/kg) did not significantly alter coagulation or the prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation; however, bleeding time was increased compared with either drug alone [see *Drug Interactions* (7.3)].

Aspirin - Aspirin 150 mg daily did not alter prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation; however, bleeding time was increased compared with either drug alone [see *Drug Interactions* (7.3)].

Warfarin - A significant prolongation of the bleeding time was observed when prasugrel was coadministered with 15-mg of warfarin [see *Drug Interactions* (7.1)].

Potential for Prasugrel to Affect Other Drugs

In vitro metabolism studies demonstrate that prasugrel's main circulating metabolites are not likely to cause clinically significant inhibition of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A, or induction of CYP1A2 or CYP3A.

Drugs Metabolized by CYP2B6 — Prasugrel is a weak inhibitor of CYP2B6. In healthy subjects, prasugrel decreased exposure to hydroxybupropion, a CYP2B6-mediated metabolite of bupropion, by 23%, an amount not

considered clinically significant. Prasugrel is not anticipated to have significant effect on the pharmacokinetics of drugs that are primarily metabolized by CYP2B6, such as halothane, cyclophosphamide, propofol, and nevirapine.

Effect on Digoxin - The potential role of prasugrel as a Pgp substrate was not evaluated. Prasugrel is not an inhibitor of Pgp, as digoxin clearance was not affected by prasugrel coadministration [see *Drug Interactions* (7.3)].

12.5 Pharmacogenomics

There is no relevant effect of genetic variation in CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A5 on the pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite or its inhibition of platelet aggregation.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis - No compound-related tumors were observed in a 2-year rat study with prasugrel at oral doses up to 100 mg/kg/day (>100 times the recommended therapeutic exposures in humans (based on plasma exposures to the major circulating human metabolite). There was an increased incidence of tumors (hepatocellular adenomas) in mice exposed for 2 years to high doses (>250 times the human metabolite exposure).

Mutagenesis - Prasugrel was not genotoxic in two *in vitro* tests (Ames bacterial gene mutation test, clastogenicity assay in Chinese hamster fibroblasts) and in one *in vivo* test (micronucleus test by intraperitoneal route in mice).

Impairment of Fertility - Prasugrel had no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to 300 mg/kg/day (80 times the human major metabolite exposure at daily dose of 10-mg prasugrel).

14 CLINICAL STUDIES

The clinical evidence for the effectiveness of Effient is derived from the TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel) study, a 13,608-patient, multicenter, international, randomized, double-blind, parallel-group study comparing Effient to a regimen of clopidogrel, each added to aspirin and other standard therapy, in patients with ACS (UA, NSTEMI, or STEMI) who were to be managed with PCI. Randomization was stratified for UA/NSTEMI and STEMI.

Patients with UA/NSTEMI presenting within 72 hours of symptom onset were to be randomized after undergoing coronary angiography. Patients with STEMI presenting within 12 hours of symptom onset could be randomized prior to coronary angiography. Patients with STEMI presenting between 12 hours and 14 days of symptom onset were to be randomized after undergoing coronary angiography. Patients underwent PCI, and for both UA/NSTEMI and STEMI patients, the loading dose was to be administered anytime between randomization and 1 hour after the patient left the catheterization lab. If patients with STEMI were treated with thrombolytic therapy, randomization could not occur until at least 24 hours (for tenecteplase, reteplase, or alteplase) or 48 hours (for streptokinase) after the thrombolytic was given.

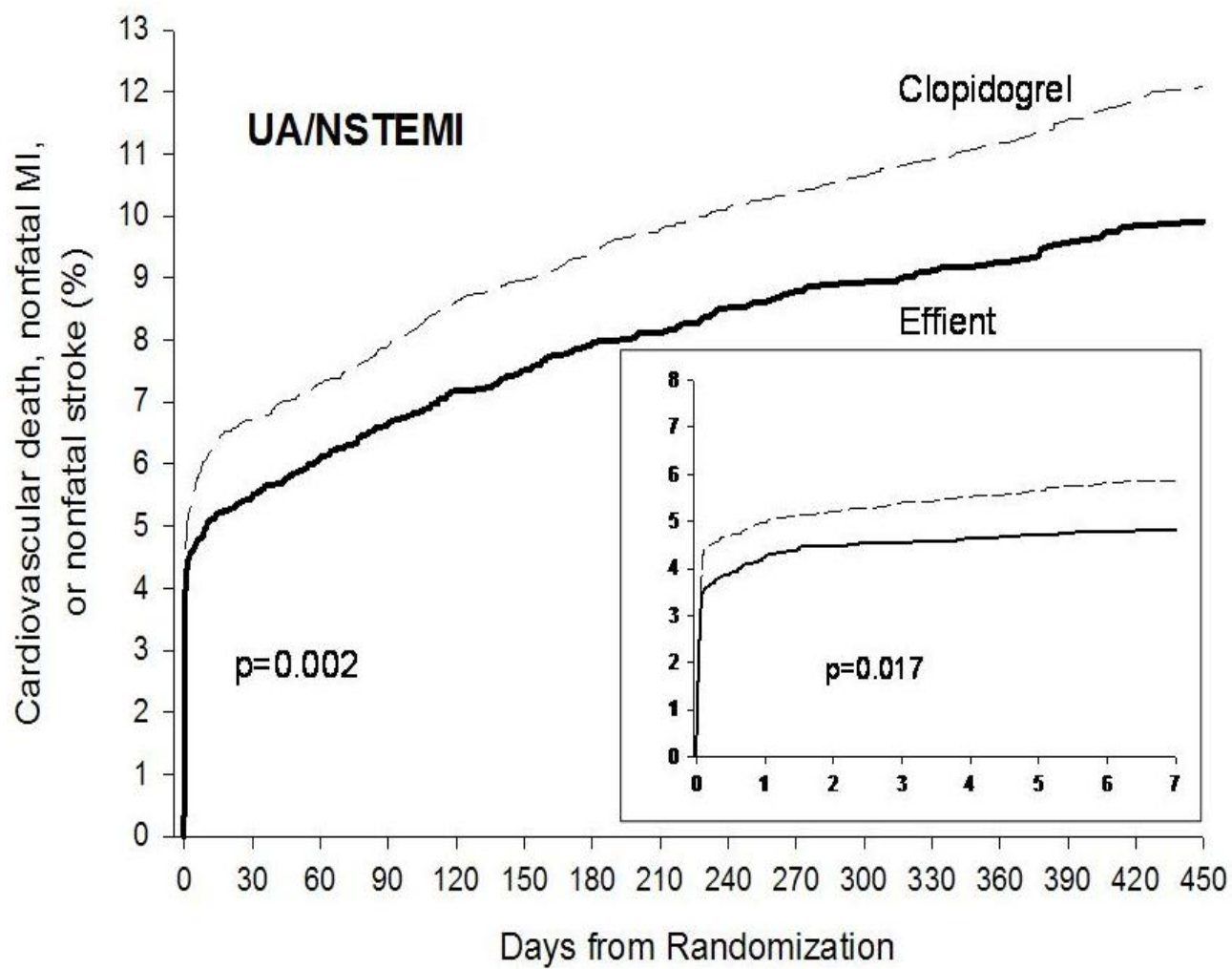
Patients were randomized to receive Effient (60-mg loading dose followed by 10-mg once daily) or clopidogrel (300-mg loading dose followed by 75-mg once daily), with administration and follow-up for a minimum of 6 months (actual median 14.5 months). Patients also received aspirin (75-mg to 325-mg once daily). Other therapies, such as heparin and intravenous glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) inhibitors, were administered at the discretion of the treating physician. Oral anticoagulants, other platelet inhibitors, and chronic NSAIDs were not allowed.

The primary outcome measure was the composite of cardiovascular death, nonfatal MI, or nonfatal stroke in the UA/NSTEMI population. Success in this group allowed analysis of the same endpoint in the overall ACS and STEMI populations. Nonfatal MIs included both MIs detected solely through analysis of creatine kinase muscle-brain (CK-MB) changes and clinically apparent (investigator-reported) MIs.

The patient population was 92% Caucasian, 26% female, and 39% ≥65 years of age. The median time from symptom onset to study drug administration was 7 hours for patients with STEMI and 30 hours for patients with UA/NSTEMI. Approximately 99% of patients underwent PCI. The study drug was administered after the first coronary guidewire was placed in approximately 75% of patients.

Effient significantly reduced total endpoint events compared to clopidogrel (see Table 5 and Figure 3). The reduction of total endpoint events was driven primarily by a decrease in nonfatal MIs, both those occurring early (through 3 days) and later (after 3 days). Approximately 40% of MIs occurred peri-procedurally and were detected solely by changes in CK-MB. Administration of the clopidogrel loading dose in TRITON-TIMI 38 was delayed relative to the placebo-controlled trials that supported its approval for ACS. Effient produced higher rates of clinically significant bleeding than clopidogrel in TRITON-TIMI 38 [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Choice of therapy requires balancing these differences in outcome.

The treatment effect of Effient was apparent within the first few days, and persisted to the end of the study (see Figure 3). The inset shows results over the first 7 days.



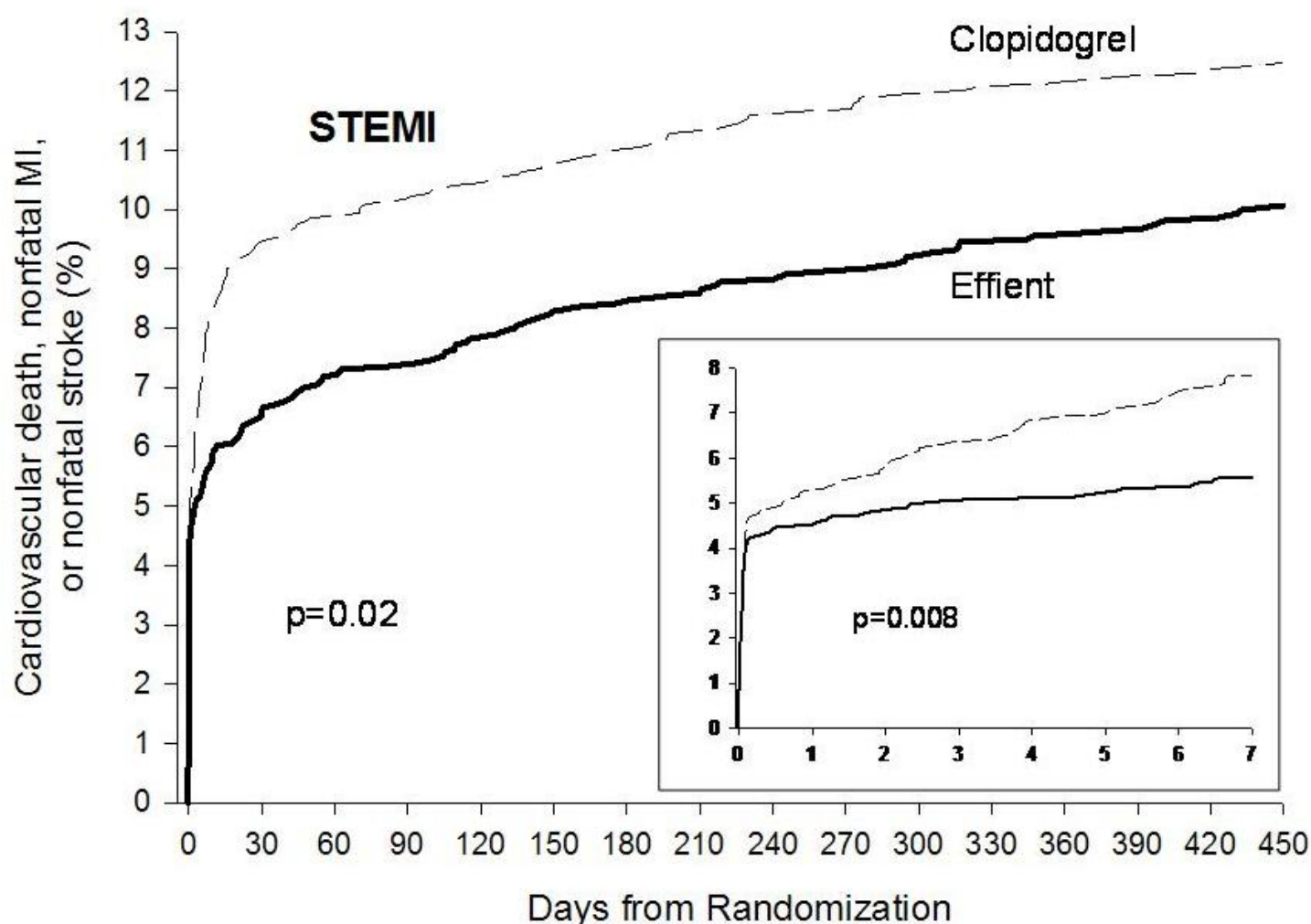


Figure 3: Time to first event of CV death, MI, or stroke (TRITON-TIMI 38).

The Kaplan-Meier curves (see Figure 3) show the primary composite endpoint of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke over time in the UA/NSTEMI and STEMI populations. In both populations, the curves separate within the first few hours. In the UA/NSTEMI population, the curves continue to diverge throughout the 15 month follow-up period. In the STEMI population, the early separation was maintained throughout the 15 month follow-up period, but there was no progressive divergence after the first few weeks.

Effient reduced the occurrence of the primary composite endpoint compared to clopidogrel in both the UA/NSTEMI and STEMI populations (see Table 5). In patients who survived an on-study myocardial infarction, the incidence of subsequent events was also lower in the Effient group.

Table 5: Patients with Outcome Events (CV Death, MI, Stroke) in TRITON-TIMI 38

	Patients with events		From Kaplan-Meier analysis	
	Effient (%) N=5044	Clopidogrel (%) N=5030	Relative Risk Reduction (%) ^a (95% CI)	p-value
UA/NSTEMI				
CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	9.3	11.2	18.0 (7.3, 27.4)	0.002
CV death	1.8	1.8	2.1 (-30.9, 26.8)	0.885
Nonfatal MI	7.1	9.2	23.9 (12.7, 33.7)	<0.001
Nonfatal Stroke	0.8	0.8	2.1 (-51.3, 36.7)	0.922
STEMI				
CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	9.8	12.2	20.7 (3.2, 35.1)	0.019
CV death	2.4	3.3	26.2 (-9.4, 50.3)	0.129

Nonfatal MI	6.7	8.8	25.4 (5.2, 41.2)	0.016
Nonfatal Stroke	1.2	1.1	-9.7 (-104.0, 41.0)	0.77

^a RRR = (1-Hazard Ratio) x 100%. Values with a negative relative risk reduction indicate a relative risk increase.

The effect of Effient in various subgroups is shown in Figures 4 and 5. Results are generally consistent across pre-specified subgroups, with the exception of patients with a history of TIA or stroke [see *Contraindications* (4.2)]. The treatment effect was driven primarily by a reduction in nonfatal MI. The effect in patients ≥75 years of age was also somewhat smaller, and bleeding risk is higher in these individuals [see *Adverse Reactions* (6.1)]. See below for analyses of patients ≥75 years of age with risk factors.

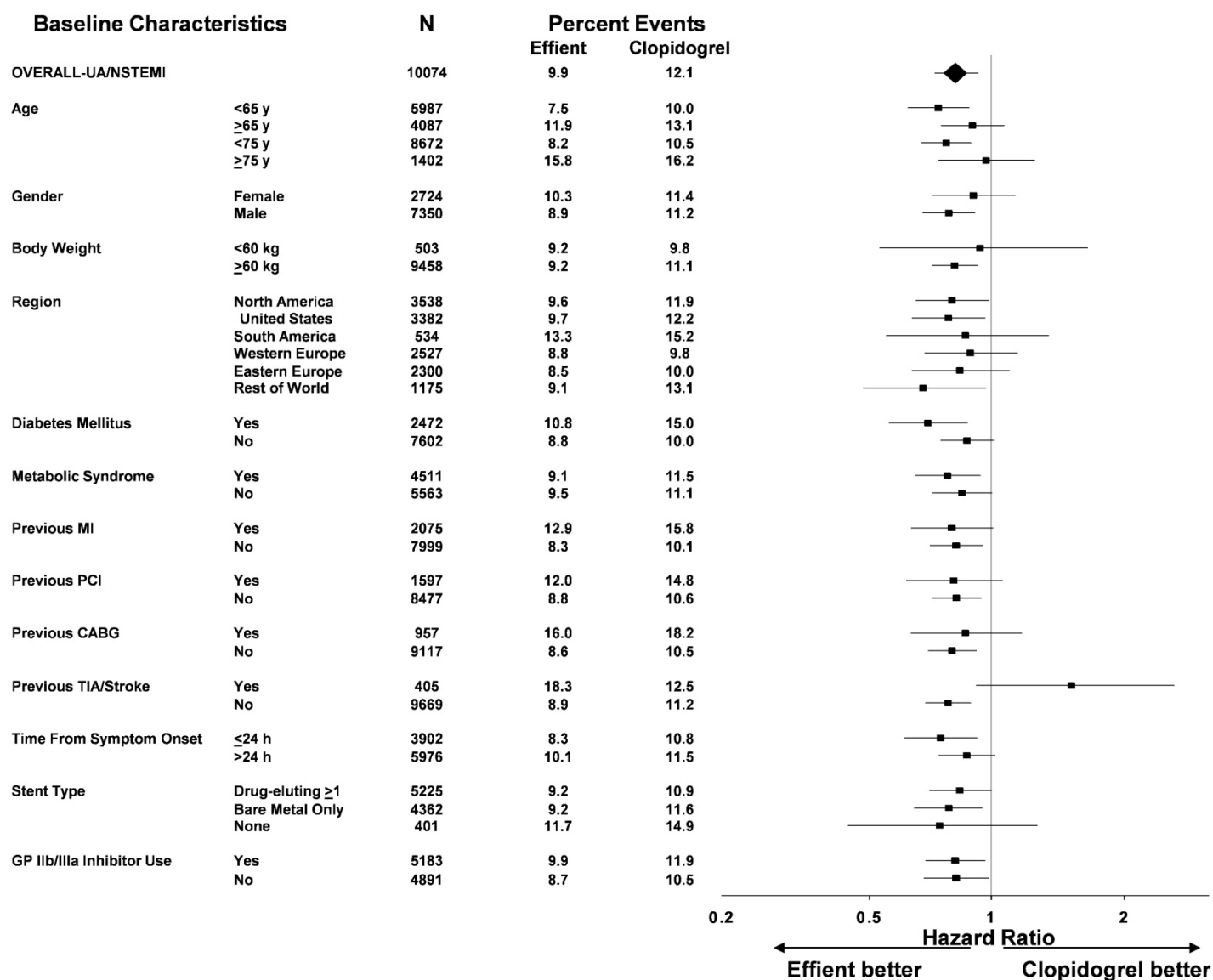


Figure 4: Subgroup analyses for time to first event of CV death, MI, or stroke (HR and 95% CI; TRITON-TIMI 38) – UA/NSTEMI Patients.

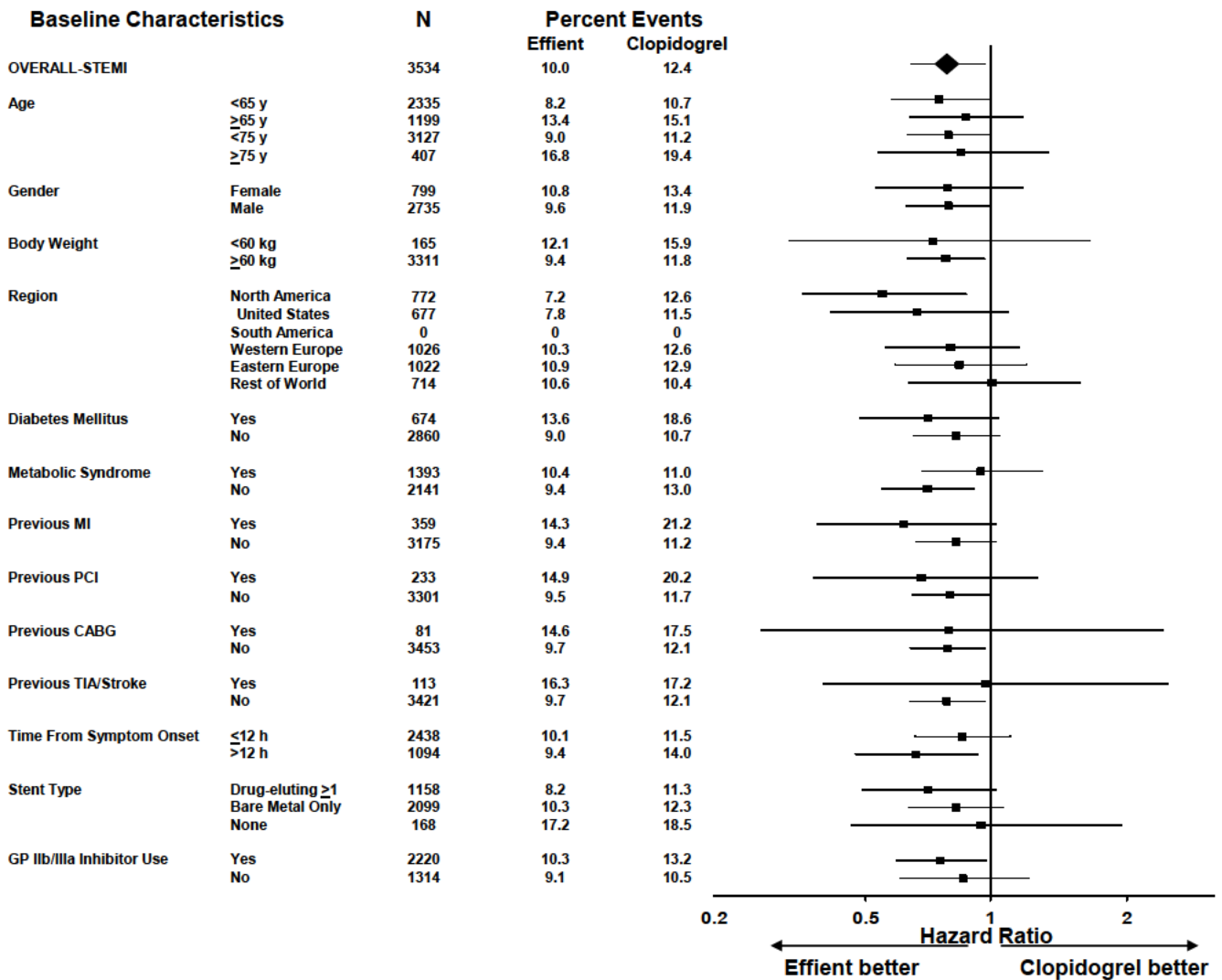


Figure 5: Subgroup analyses for time to first event of CV death, MI, or stroke (HR and 95% CI; TRITON-TIMI 38) – STEMI Patients.

Effient is generally not recommended in patients ≥ 75 years of age, except in high-risk situations (diabetes mellitus or prior MI) where its effect appears to be greater and its use may be considered. These recommendations are based on subgroup analyses (see Table 6) and must be interpreted with caution, but the data suggest that Effient reduces ischemic events in such patients.

Table 6: Subgroup Analyses for Time to First Event of CV Death, MI, or Stroke: Patients $<$ or ≥ 75 Years of Age, \pm Diabetes, \pm Prior History of MI, All ACS Patient Population

	Effient		Clopidogrel		Hazard Ratio (95% CI)
	N	% with events	N	% with events	
Age ≥ 75					
Diabetes - yes	249	14.9	234	21.8	0.64 (0.42, 0.97)
Diabetes - no	652	16.4	674	15.3	1.1 (0.83, 1.43)
Age < 75					
Diabetes - yes	1327	10.8	1336	14.8	0.72 (0.58, 0.89)
Diabetes - no	4585	7.8	4551	9.5	0.82 (0.71, 0.94)
Age ≥ 75					
Prior MI - yes	220	17.3	212	22.6	0.72 (0.47, 1.09)
Prior MI - no	681	15.6	696	15.2	1.05 (0.80, 1.37)
Age < 75					

Prior MI - yes	1006	12.2	996	15.4	0.78 (0.62, 0.99)
Prior MI - no	4906	7.7	4891	9.7	0.78 (0.68, 0.90)

There were 50% fewer stent thromboses (95% C.I. 32% - 64%; $p < 0.001$) reported among patients randomized to Effient (0.9%) than among patients randomized to clopidogrel (1.8%). The difference manifested early and was maintained through one year of follow-up. Findings were similar with bare metal and drug-eluting stents.

In TRITON-TIMI 38, prasugrel reduced ischemic events (mainly nonfatal MIs) and increased bleeding events [see *Adverse Reactions* (6.1)] relative to clopidogrel. The findings are consistent with the intended greater inhibition of platelet aggregation by prasugrel at the doses used in the study [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. There is, however, an alternative explanation: both prasugrel and clopidogrel are pro-drugs that must be metabolized to their active moieties. Whereas the pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite are not known to be affected by genetic variations in CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A5, the pharmacokinetics of clopidogrel's active metabolite are affected by CYP2C19 genotype, and approximately 30% of Caucasians are reduced-metabolizers. Moreover, certain proton pump inhibitors, widely used in the ACS patient population and used in TRITON-TIMI 38, inhibit CYP2C19, thereby decreasing formation of clopidogrel's active metabolite. Thus, reduced-metabolizer status and use of proton pump inhibitors may diminish clopidogrel's activity in a fraction of the population, and may have contributed to prasugrel's greater treatment effect and greater bleeding rate in TRITON-TIMI 38. The extent to which these factors were operational, however, is unknown.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Effient (prasugrel) is available as elongated hexagonal, film-coated, non-scored tablets in the following strengths, colors, imprints, and presentations:

Features	Strengths	
	5-mg	10-mg
Tablet color	yellow	beige
Tablet imprint	5	10
Tablet imprint	5121	5123
Presentations and NDC Codes		
Bottles of 30	0002-5121-30	0002-5123-30
Blisters ID*24	0002-5121-52	NA
Blisters ID*90	NA	0002-5123-77

* Identi Dose[®], unit dose medication, Lilly

16.2 Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP controlled room temperature].

Dispense and keep product in original container. Keep container closed and do not remove desiccant from bottle.

Do not break the tablet.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

Benefits and Risks

- Summarize the effectiveness features and potential side effects of Effient.
- Tell patients to take Effient exactly as prescribed.
- Remind patients not to discontinue Effient without first discussing it with the physician who prescribed Effient.
- Recommend that patients read the Medication Guide.

Bleeding

Inform patients that they:

- will bruise and bleed more easily.
- will take longer than usual to stop bleeding.
- should report any unanticipated, prolonged, or excessive bleeding, or blood in their stool or urine.

Other Signs and Symptoms Requiring Medical Attention

- Inform patients that TTP is a rare but serious condition that has been reported with Effient.
 - Instruct patients to get prompt medical attention if they experience any of the following symptoms that cannot otherwise be explained: fever, weakness, extreme skin paleness, purple skin patches, yellowing of the skin or eyes, or neurological changes.

- Inform patients that they may have hypersensitivity reactions including rash, angioedema, anaphylaxis, or other manifestations. Patients who have had hypersensitivity reactions to other thienopyridines may have hypersensitivity reactions to Effient.

Invasive Procedures

Instruct patients to:

- inform physicians and dentists that they are taking Effient before any invasive procedure is scheduled.
- tell the doctor performing the invasive procedure to talk to the prescribing health care professional before stopping Effient.

Concomitant Medications

Ask patients to list all prescription medications, over-the-counter medications, or dietary supplements they are taking or plan to take so the physician knows about other treatments that may affect bleeding risk (e.g., warfarin and NSAIDs).

Effient® is a registered trademark of Eli Lilly and Company.

Manufactured by Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 46285

Marketed by Daiichi Sankyo, Inc. and Lilly USA, LLC

Copyright ©2009, 2013 Daiichi Sankyo, Inc. and Eli Lilly and Company. All rights reserved.

PV 7804 AMP

MEDICATION GUIDE

Effient[®] (Ef'-fee-ent) (prasugrel) tablets

Read this Medication Guide before you start taking Effient and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about Effient?

- Effient is used to lower your chance of having a heart attack or other serious problems with your heart or blood vessels. But, Effient can cause bleeding, which can be serious, and sometimes lead to death. You should not start to take Effient if it is likely that you will have heart bypass surgery (coronary artery bypass graft surgery or CABG) right away. You have a higher risk of bleeding if you take Effient and then have heart bypass surgery.
- **Do not take Effient if you:**
 - currently have abnormal bleeding, such as stomach or intestinal bleeding, or bleeding in your head
 - have had a stroke or “mini-stroke” (also known as transient ischemic attack or TIA)
 - are allergic to prasugrel or any of the ingredients in Effient. See the end of this Medication Guide for a list of ingredients in Effient.
- **Get medical help right away if you think you may be having a stroke or TIA. Symptoms that you may be having a stroke or TIA include:**
 - sudden slurring of speech,
 - sudden weakness or numbness in one part of your body,
 - sudden blurry vision, or sudden severe headache.
- **If you have a stroke or TIA while taking Effient, your doctor will probably stop your Effient. Follow your doctor's instructions about stopping Effient. Do not stop taking Effient unless your doctor tells you to.**
- **Before having any surgery you should talk to your doctor about stopping Effient. If possible, Effient should be stopped at least 1 week (7 days) before any surgery, as instructed by the doctor who prescribed Effient for you.**

Your risk of bleeding while taking Effient may be higher if you also:

- have had trauma, such as an accident or surgery
- have stomach or intestine bleeding that is recent or keeps coming back, or you have a stomach ulcer
- have severe liver problems
- have moderate to severe kidney problems
- weigh less than 132 pounds
- take other medicines that increase your risk of bleeding, including:
 - warfarin sodium (Coumadin*, Jantoven*)

- a medicine that contains heparin
- other medicines to prevent or treat blood clots
- regular daily use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Tell your doctor if you take any of these medicines. Ask your doctor if you are not sure if your medicine is one listed above.

- Effient increases your risk of bleeding because it lessens the ability of your blood to clot. While you take Effient:
 - you will bruise and bleed more easily
 - you are more likely to have nose bleeds
 - it will take longer for any bleeding to stop
- Call your doctor right away if you have any of these signs or symptoms of bleeding:
 - unexpected bleeding or bleeding that lasts a long time
 - bleeding that is severe or you cannot control
 - pink or brown urine
 - red or black stool (looks like tar)
 - bruises that happen without a known cause or get larger
 - cough up blood or blood clots
 - vomit blood or your vomit looks like “coffee grounds”
- **Do not stop taking Effient without talking to the doctor who prescribes it for you. People who are treated with angioplasty and have a stent, and stop taking Effient too soon, have a higher risk of a blood clot in the stent, having a heart attack, or dying. If you must stop Effient because of bleeding, your risk of a heart attack may be higher. See “What are the possible side effects of Effient?” for more information about side effects.**

What is Effient?

Effient is a prescription medicine used to treat people who:

- have had a heart attack or severe chest pain that happens when your heart does not get enough oxygen, and
- have been treated with a procedure called “angioplasty” (also called balloon angioplasty).

Effient is used to lower your chance of having another serious problem with your heart or blood vessels, such as another heart attack, a stroke, blood clots in your stent, or death.

Platelets are blood cells that help with normal blood clotting. Effient helps prevent platelets from sticking together and forming a clot that can block an artery or a stent.

It is not known if Effient is safe and works in children.

What should I tell my doctor before taking Effient?

Effient may not be right for you. Tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have any bleeding problems
- have had a stroke or “mini-stroke” (also known as transient ischemic attack or TIA)
- are allergic to any medicines, including clopidogrel (Plavix*) or ticlopidine hydrochloride (Ticlid*)
- have a history of stomach ulcers, colon polyps, diverticulosis
- have liver problems
- have kidney problems
- have had any recent severe injury or surgery
- plan to have surgery or a dental procedure. See “What is the most important information I should know about Effient?”
- pregnant, or are planning to get pregnant. It is not known if Effient will harm your baby.
- if you are breast-feeding. It is not known if Effient passes into your breast-milk. You and your doctor should decide if you will take Effient or breast-feed. You should not do both without talking with your doctor.

Tell all of your doctors and dentists that you are taking Effient. They should talk to the doctor who prescribed Effient for you, before you have **any** surgery or invasive procedure.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Certain medicines may increase your risk of bleeding. See “What is the most important information I should know about Effient?”

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take Effient?

- Take Effient exactly as prescribed by your doctor.
- Take Effient one time each day.
- You can take Effient with or without food.
- Take Effient with aspirin as instructed by your doctor.
- Your doctor will decide how long you should take Effient. Do not stop taking Effient without first talking to the doctor who prescribed it for you. See “What is the most important information I should know about Effient?”
- If you miss a dose, take Effient as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time. Do not take two doses at the same time unless your doctor tells you to.
- If you take too much Effient, call your local emergency room or poison control center right away.
- Call your doctor or healthcare provider right away if you fall or injure yourself, especially if you hit your head. Your doctor or healthcare provider may need to check you.

What are the possible side effects of Effient?

Effient can cause serious side effects, including:

- See “What is the most important information I should know about Effient?”
- **A blood clotting problem called Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP).** TTP can happen with Effient, sometimes after a short time (less than 2 weeks). TTP is a blood clotting problem where blood clots form in blood vessels and can happen all over the body. TTP needs to be treated in a hospital right away, because you may die. Get medical help right away if you have any of these symptoms and they cannot be explained by another medical condition:
 - purplish spots called purpura on the skin or mucous membranes (such as on the mouth) due to bleeding under the skin
 - paleness or jaundice (a yellowish color of the skin or eyes)
 - feeling tired or weak
 - fever
 - fast heart rate or feeling short of breath
 - headache, speech changes, confusion, coma, stroke, or seizure
 - low amount of urine or urine that is pink-tinged or has blood in it
 - stomach area (abdominal) pain, nausea, vomiting, or diarrhea
 - visual changes
- **Serious allergic reactions.** Serious allergic reactions can happen with Effient, or if you have had a serious allergic reaction to the medicine clopidogrel (Plavix*) or ticlopidine (Ticlid*). **Get medical help right away if you get any of these symptoms of a severe allergic reaction while taking Effient.**
 - swelling or hives of your face, lips, in or around your mouth, or throat
 - trouble breathing or swallowing
 - chest pain or pressure
 - dizziness or fainting

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of Effient. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects.

You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Effient?

- Keep Effient at room temperature between 59°F to 86°F (15°C to 30°C).
- Keep Effient in the container it comes in.
- Keep the container closed tightly with the gray cylinder inside.
- Protect Effient from moisture.

Keep Effient and all medicines out of the reach of children.

General Information about Effient

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use Effient for a condition for which it was not prescribed. Do not give your Effient to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about Effient. If you would like more information about Effient, talk with your doctor or pharmacist. For more information, call 1-800-545-5979 or go to the following website: www.effient.com

What are the ingredients in Effient?

Active Ingredient: prasugrel

Original Formulation

Inactive Ingredients: mannitol, hypromellose, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, and vegetable magnesium stearate. The color coatings contain lactose, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, iron oxide yellow, and iron oxide red (only in Effient 10 mg tablet).

Revised Formulation

Inactive Ingredients: mannitol, hypromellose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, sucrose stearate, and glyceryl behenate. The color coatings contain lactose, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, iron oxide yellow, and iron oxide red (only in Effient 10 mg tablet).

Effient[®] is a registered trademark of Eli Lilly and Company.

Revised: Month dd, yyyy

Manufactured by Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 46285
Marketed by Daiichi Sankyo, Inc. and Lilly USA, LLC



This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

*The brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of Daiichi Sankyo, Inc. or Eli Lilly and Company.

Copyright © 2009, yyyy Daiichi Sankyo, Inc. and Eli Lilly and Company. All rights reserved.

A0.01 NL 7811 AMP

警告：出血リスク

Effient[®]は、重大な、時には致死性の出血を引き起こす可能性がある [警告及び使用上の注意 (第5.1項及び第5.2項) 及び副作用 (第6.1項) を参照]。

出血している患者もしくは一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往歴のある患者にはEffientを投与しないこと [禁忌 (第4.1項及び第4.2項) を参照]。

75歳以上の患者には一般的にEffientは推奨されない。致死性出血及び頭蓋内出血のリスクが高く、ベネフィットは不明なためである。ただし、Effientの効果が大きいと考えられ、高リスク患者（糖尿病患者や心筋梗塞の既往歴を有する患者）においてはこの限りではない [特別な集団への投与 (第8.5項) を参照]。

緊急冠動脈バイパス術（CABG）を施行予定の患者にはEffient投与を開始しないこと。可能であれば、いずれの手術も7日以上前にEffient投与を中止すること [警告及び使用上の注意 (第5.2項) を参照]。

その他に以下のような出血リスク因子がある。

- ・ 体重が60 kg未満
- ・ 出血傾向
- ・ 出血リスクを高める薬剤 [ワルファリン、ヘパリン、線維素溶解薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の長期投与など] との併用 [警告及び使用上の注意 (第5.1項) を参照]

冠動脈造影術、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、CABG、その他の外科手術を最近Effient投与中に施行した患者で低血圧が認められた場合には出血を疑うこと [警告及び使用上の注意 (第5.1項) を参照]。

可能であれば、Effient投与を中止せずに出血を管理すること。特に急性冠症候群の発現後数週間は、Effientを中止すると、その後に心血管イベントのリスクが増大する [警告及び使用上の注意 (第5.3項) を参照]。

1 効能又は効果

1.1 急性冠症候群

Effient[®] は、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行予定の以下の急性冠症候群（ACS）患者の血栓性心血管イベント（ステント血栓症を含む）の発現率を低下させるために用いられる。

- ・ 不安定狭心症（UA）又は非 ST 上昇心筋梗塞（NSTEMI）を有する患者
- ・ primary 又は delayed PCI を施行する ST 上昇心筋梗塞患者（STEMI）

Effient はクロピドグレルと比較して、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の発現率を減少させることが示されている。この治療間差は主に心筋梗塞で認められたが、脳卒中では認められず、心血管死ではほとんど認められなかった。

多くの心血管イベントは最初の徴候から数時間以内に発現するため、一般に、ACS の管理では抗血小板薬を直ちに投与することが推奨される。Effient の有効性が確認された臨床試験では、Effient 及び対照薬は、冠動脈の解剖学的構造が明らかになるまでは UA/NSTEMI 患者には投与しなかった。Effient 投与後に緊急冠動脈バイパス術（CABG）を必要とした患者の割合は少なかったが、重大な出血リスクは高かった [警告及び使用上の注意 (第 5.2 項) を参照]。しかし、大多数の患者は CABG を行わずに管理できるため、CABG を必要とする可能性が低いと考えられる場合は、冠動脈の解剖学的構造が明らかになる前に Effient 投

与を検討してもよい。したがって、緊急 CABG を実施する必要がある患者では、Effient の早期投与の利点と出血率の上昇とを比較検討しなければならない。

2 用法及び用量

Effient は初回負荷用量 60 mg を単回経口投与し、以降は 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。Effient 投与中の患者にはアスピリン（75 mg～325 mg）も毎日投与すること〔薬物相互作用（第 7.3 項）を参照〕。Effient は食事の有無にかかわらず投与できる。

低体重患者への投与

体重 60 kg 以上の患者と比較して 60 kg 未満の患者は、維持用量 10 mg を 1 日 1 回投与すると、プラスグレル活性代謝物の曝露量が高くなり、出血リスクが高くなる。体重 60 kg 未満の患者には維持用量を 5 mg に減量することを考慮すること。用量 5 mg の有効性及び安全性を検討したプロスペクティブ試験は実施されていない〔警告及び使用上の注意（第 5.1 項）及び副作用（第 6.1 項）を参照〕。

3 剤型及び含量

Effient 5 mg 錠は、フィルムコーティングされた横長六角形の黄色の非分割錠である。

- ・ 片側に「5 MG」、反対側に「4760」と刻印されている（元の剤型）、又は
- ・ 片側に「5121」、反対側に平行する 3 本のアーチ型ラインの後に「5」と刻印されている（変更剤型）

Effient 10 mg 錠は、フィルムコーティングされた横長六角形のベージュ色の非分割錠である。

- ・ 片側に「10 MG」、反対側に「4759」と刻印されている（元の剤型）、又は
- ・ 片側に「5123」、反対側に平行する 3 本のアーチ型ラインの後に「10」と刻印されている（変更剤型）

4 禁忌

4.1 出血している患者

Effient は、消化性潰瘍や頭蓋内出血などの出血している患者には禁忌である〔警告及び使用上の注意（第 5.1 項）及び副作用（第 6.1 項）を参照〕。

4.2 一過性脳虚血発作又は脳卒中の既往歴

Effient は、一過性脳虚血発作（TIA）又は脳卒中の既往歴を有する患者には禁忌である。TRITON-TIMI 38（TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel：プラスグレルを用いた血小板阻害の最適化による治療転帰の改善を評価する試験）では、（登録前 3 ヶ月より前に）TIA 又は虚血性脳卒中の既往歴を有する患者で、Effient 群での脳卒中 stroke の発現率 [6.5%：うち 4.2%は血栓性脳卒中 thrombotic stroke で、2.3%は頭蓋内出血 intracranial hemorrhage (ICH)] がクロピドグレル群 (1.2%：いずれも血栓性脳卒中 thrombotic stroke) より高かった。このような既往歴のない患者では、脳卒中 stroke 発現率は、Effient 群で 0.9% (ICH が 0.2%)、クロピドグレル群で 1.0% (ICH が 0.3%) であった。スクリーニング前 3 ヶ月以内に虚血性脳卒中の既往歴のある患者及び発生時期を問わず出血性脳卒中の既往歴のある患者は、TRITON-TIMI 38 から除外した。

Effient 投与中に脳卒中又は TIA が発現した患者は通常、投与を中止しなければならない [副作用 (第 6.1 項) を参照]。

4.3 過敏症

Effient は、プラスグレル又は含有成分に対して過敏症 (例えばアナフィラキシー) のある患者には禁忌である [副作用 (第 6.2 項) を参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 出血の一般的リスク

チエノピリジン (Effient を含む) は、出血リスクを高める。TRITON-TIMI 38 で用いられた投与方法では、TIMI (心筋梗塞の血栓溶解) 基準の大出血イベント (ヘモグロビン 5 g/dL 以上の減少を伴う臨床的に明らかな出血、又は頭蓋内出血)、及び TIMI 基準の小出血イベント (ヘモグロビン 3 g/dL 以上～5 g/dL 未満の減少を伴う臨床的に明らかな出血) が、Effient 群ではクロピドグレル群より多く認められた [副作用 (第 6.1 項) を参照]。図 1 に示すように、投与初日の出血リスクが最も高い (450 日目までの発現率。挿入図は 7 日目までの発現率を示す)。

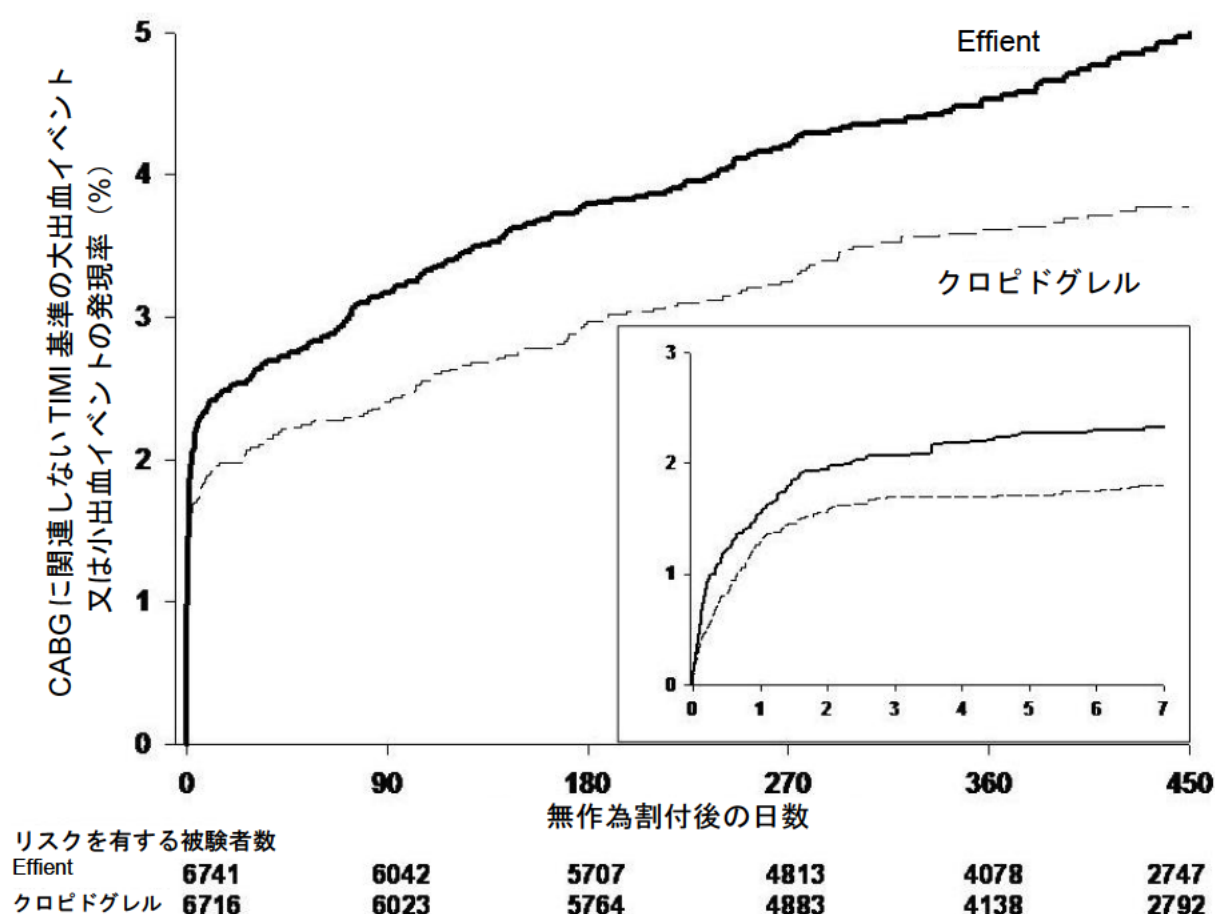


図 1 : CABG に関連しない TIMI 基準の大出血イベント又は小出血イベントの発現率

冠動脈造影術、PCI、CABG、その他の外科手術を最近施行した患者で低血圧が認められた場合には、出血の明らかな徴候が認められなくても、出血を疑うこと。

出血している患者、TIA 又は脳卒中の既往歴のある患者には Effient を投与しないこと [禁忌 (第 4.1 項及び第 4.2 項) を参照]。

その他の出血リスク因子は以下のとおりである。

- ・ 75 歳以上。75 歳以上の患者は出血（致死性出血を含む）のリスクがあり、明確な有効性が確認されていないため、一般的に Effient の投与は推奨されない。ただし、Effient の効果が大きいと考えられ、高リスク患者（糖尿病患者や心筋梗塞の既往歴を有する患者）においてはこの限りではない [副作用 (第 6.1 項) 及び特別な集団への投与 (第 8.5 項) を参照]。
- ・ CABG 又はその他の外科手術 [警告及び使用上の注意 (第 5.2 項) を参照]。
- ・ 体重が 60 kg 未満。維持用量の減量 (5 mg) を考慮すること [用法及び用量 (第 2 項)、副作用 (第 6.1 項)、並びに特別な集団への投与 (第 8.6 項) を参照]。
- ・ 出血傾向（例えば、最近の外傷、最近の手術、最近又は再発性の胃腸出血、活動性消化性潰瘍疾患、重度の肝機能障害、中等度～重度の腎機能障害） [副作用 (第 6.1 項) 及び特別な集団への投与 (第 8.7 項及び第 8.8 項) を参照]。
- ・ 出血リスクを高める薬剤 [例えば、経口抗凝固薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の長期投与、線維素溶解薬]。TRITON-TIMI 38 ではアスピリンとヘパリンが多く用いられた [薬物相互作用 (第 7.1 項、7.2 項、及び 7.3 項) を参照]。

チエノピリジンは血小板の寿命期間（7～10 日間）中は血小板凝集を阻害するため、減量は出血イベントや侵襲性の手技に伴う出血リスクの管理には有用ではない。プラスグレル活性代謝物の半減期は血小板の寿命と比較して短いため、血小板を輸血することで止血を回復することができる。しかし、初回負荷用量投与から 6 時間以内、又は維持用量投与から 4 時間以内に血小板を輸血した場合には、その効果が低くなる可能性がある。

5.2 冠動脈バイパス術に関連する出血

CABG を施行した Effient 投与患者は出血リスクが高まる。可能であれば、CABG の 7 日以上前に Effient 投与を中止すること。

TRITON-TIMI 38 期間中に CABG を施行した患者 437 名において、CABG に関連する TIMI 基準の大出血又は小出血の発現率は、Effient 群で 14.1%、クロピドグレル群で 4.5%であった [副作用 (第 6.1 項) を参照]。Effient 投与患者の出血イベントの高リスクは、直近の被験薬投与から最長 7 日間持続した。CABG 前 3 日以内にチエノピリジンを投与した患者での、TIMI 基準の大出血又は小出血の発現率は、Effient 群で 26.7% (45 名中 12 名) であったのに対し、クロピドグレル群では 5.0% (60 名中 3 名) であった。CABG 前 4～7 日以内にチエノピリジンを最終投与した患者での発現率は、プラスグレル群で 11.3% (80 名中 9 名) に減少し、クロピドグレル群で 3.4% (89 名中 3 名) に減少した。

緊急 CABG を施行予定の患者には Effient を投与しないこと。CABG に関連する出血は、濃厚赤血球や血小板などの血液製剤の輸血により対処することができる。しかし、初回負荷用量投与から 6 時間以内、又は維持用量投与から 4 時間以内に血小板を輸血した場合、その効果が低くなる可能性がある。

5.3 Effient の投与中止

活動性出血、待機的手術、脳卒中、又は TIA の場合は、Effient を含むチエノピリジンの投与は中止すること。チエノピリジンの最適な投与期間は不明である。PCI やステント留置を施行した患者は、チエノピリジンを含む抗血小板薬の投与を早期中止すると、ステント血栓症、心筋梗塞、及び死亡のリスクが高くなる。チエノピリジン投与の早期中止が必要な患者は、心イベントのリスクが高くなる。投与中止は避けるべきであるが、有害事象のためにチエノピリジン投与を一時的に中止しなければならない場合は、可能な限り早期に投与を再開する必要がある [禁忌 (第 4.1 項及び第 4.2 項) 並びに警告及び使用上の注意 (第 5.1 項) を参照]。

5.4 血栓性血小板減少性紫斑病 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Effient 投与による血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) が報告されている。TTP は短期間 (2 週間未満) の曝露後に発現する可能性がある。TTP は死に至る可能性のある重篤な症状であり、プラズマフェレーシス (血漿交換) などの緊急の治療を必要とする。TTP の特徴は、血小板減少症 thrombocytopenia、微小血管症性溶血性貧血 microangiopathic hemolytic anemia [分裂赤血球 (断片赤血球) が末梢血塗抹標本で認められる]、神経学的所見 neurological findings、腎機能障害 renal dysfunction、発熱 fever である [副作用 (第 6.2 項) を参照]。

5.5 血管浮腫 Angioedema を含む過敏症 Hypersensitivity

他のチエノピリジン系薬に対して過敏症反応の既往歴のある患者を含め、Effient 投与患者で血管浮腫 angioedema を含む過敏症 hypersensitivity が報告されている [禁忌 (第 4.3 項) 及び副作用 (第 6.2 項) を参照]。

6 副作用

6.1 臨床試験における使用成績

以下の重篤な副作用は本添付文書の他の箇所でも考察されている。

- ・ 出血 bleeding [警告欄、並びに警告及び使用上の注意 (第 5.1 項、第 5.2 項) を参照]
- ・ 血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura [警告及び使用上の注意 (第 5.4 項) を参照]

PCI を施行した ACS 患者の安全性は、クロピドグレルを対照とした試験 (TRITON-TIMI 38) で評価されている。本試験では、患者 6741 名に対して Effient (初回負荷用量 60 mg を投与後、10 mg を 1 日 1 回) を 14.5 ヶ月間 (中央値) 投与した (5802 名に 6 ヶ月超、4136 名に 1 年超投与)。Effient 投与患者は、27~96 歳、25% が女性、92% が白人であった。TRITON-TIMI 38 の患者全員にアスピリンを投与した。本試験ではクロピドグレルを初回負荷用量 300 mg で投与、その後は 75 mg を 1 日 1 回投与した。

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、本臨床試験で認められた副作用発現率を、他の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、また一般診療下で認められる発現率を反映しない可能性がある。

薬剤投与中止

副作用による薬剤投与中止率は、Effient 群で 7.2%、クロピドグレル群で 6.3% であった。投与中止に至った副作用で多く認められたのは、両剤とも出血 bleeding であった (Effient 群で 2.5%、クロピドグレル群で 1.4%)。

出血 Bleeding

CABG に関連しない出血：TRITON-TIMI 38 では、冠動脈バイパス術（CABG）に関連しない TIMI 基準の大出血又は小出血の副作用の全発現率は、表 1 に示すように、Effient 群の方がクロピドグレル群より有意に高かった。

表1：CABGに関連しない出血の発現率^a（TRITON-TIMI 38）

	Effient (%) (N = 6741)	クロピドグレル (%) (N = 6716)
TIMI基準の大出血又は小出血	4.5	3.4
TIMI基準の大出血 ^b	2.2	1.7
生命を脅かす出血	1.3	0.8
致死性出血	0.3	0.1
症候性頭蓋内出血	0.3	0.3
強心薬が必要な出血	0.3	0.1
外科的介入が必要な出血	0.3	0.3
輸血（4単位以上）が必要な出血	0.7	0.5
TIMI基準の小出血 ^b	2.4	1.9

^a 患者は複数の行で計数される可能性がある。

^b 定義については第5.1項を参照。

図1に、CABGに関連しないTIMI基準の大出血又は小出血の発現率を示す。図1（挿入図：0～7日目）に示すように、投与初日の出血 bleedingの発現率が最も高い [警告及び使用上の注意（第5.1項）を参照]。

体重及び年齢別の出血事象：TRITON-TIMI 38における、出血リスク因子（年齢75歳以上及び体重60 kg未満）を有する患者のCABGに関連しないTIMI基準の大出血又は小出血の発現率を表2に示す。

表 2：CABG に関連しない出血の発現率（体重及び年齢別）（TRITON-TIMI 38）

	大出血／小出血		致死性	
	Effient ^a (%)	クロピドグレル ^b (%)	Effient ^a (%)	クロピドグレル ^b (%)
体重 60 kg 未満（Effient：N = 308、 クロピドグレル：N = 356）	10.1	6.5	0.0	0.3
体重 60 kg 以上（Effient：N = 6373、 クロピドグレル：N = 6299）	4.2	3.3	0.3	0.1
年齢 75 歳未満（Effient：N = 5850、 クロピドグレル：N = 5822）	3.8	2.9	0.2	0.1
年齢 75 歳以上（Effient：N = 891、 クロピドグレル：N = 894）	9.0	6.9	1.0	0.1

^a Effient 維持用量 10 mg

^b クロピドグレル維持用量 75 mg

CABG に関連する出血：TRITON-TIMI 38 では、試験期間中にチエノピリジン投与患者 437 名に CABG を実施した。CABG に関連する TIMI 基準の大出血又は小出血の発現率は、

Effient 群で 14.1%、クロピドグレル群で 4.5%であった（表 3 参照）。Effient 投与患者の出血 bleeding の副作用の高リスクは、直近の被験薬投与から最長 7 日間持続した。

表 3：CABG に関連する出血の発現率^a（TRITON-TIMI 38）

	Effient (%) (N = 213)	クロピドグレル (%) (N = 224)
TIMI基準の大出血又は小出血	14.1	4.5
TIMI基準の大出血	11.3	3.6
致死性	0.9	0
再手術	3.8	0.5
5単位以上の輸血	6.6	2.2
頭蓋内出血	0	0
TIMI 基準の小出血	2.8	0.9

^a 患者は複数の行で計数される可能性がある。

副作用として報告された出血 bleeding—TRITON-TIMI 38で副作用として報告された出血イベントは、鼻出血 epistaxis（Effient群6.2%、クロピドグレル群3.3%）、胃腸出血 gastrointestinal hemorrhage（Effient群1.5%、クロピドグレル群1.0%）、喀血 hemoptysis（Effient群0.6%、クロピドグレル群0.5%）、皮下血腫 subcutaneous hematoma（Effient群0.5%、クロピドグレル群0.2%）、処置後出血 post-procedural hemorrhage（Effient群0.5%、クロピドグレル群0.2%）、後腹膜出血 retroperitoneal hemorrhage（Effient群0.3%、クロピドグレル群0.2%）、心嚢液貯留／心嚢内出血／心膜タンポナーデ pericardial effusion/hemorrhage/tamponade（Effient群0.3%、クロピドグレル群0.2%）、及び網膜出血 retinal hemorrhage（Effient群0.0%、クロピドグレル群0.1%）であった。

悪性腫瘍 Malignancies

TRITON-TIMI 38試験中に、新たに悪性腫瘍 malignanciesと診断された患者の割合はプラスグレル群で1.6%、クロピドグレル群で1.2%であった。この差が生じた部位は主として結腸及び肺であった。PCIを予定していないACS患者を対象とした別の第III相試験において、悪性腫瘍に関する前向き研究データが収集され、新たに悪性腫瘍と診断された患者の割合は、プラスグレル群で1.8%、クロピドグレル群で1.7%であった。結腸直腸癌以外では、腫瘍発現部位に両群で差は認められなかった。結腸直腸癌の発現率はプラスグレル群で0.3%、クロピドグレル群で0.1%であり、それらの多くは消化管出血や貧血の検査の際に検出された。これらの悪性腫瘍の発現が薬剤投与と因果関係があるかどうか、出血事象による検出数の増加に伴うものかどうか、あるいは偶発的な発現であるかどうかは不明である。

その他の有害事象

TRITON-TIMI 38で多く認められた他の重大な非出血性の有害事象は、重度の血小板減少症 thrombocytopenia（Effient群0.06%、クロピドグレル群0.04%）、貧血 anemia（Effient群2.2%、クロピドグレル群2.0%）、肝機能異常 abnormal hepatic function（Effient群0.22%、クロピドグレル群0.27%）、アレルギー反応 allergic reaction（Effient群0.36%、クロピドグレル群0.36%）、及び血管浮腫 angioedema（Effient群0.06%、クロピドグレル群0.04%）であった。患者の2.5%以上で報告された有害事象を表4に要約する。

表4：いずれかの群の2.5%以上の患者で報告された、治療下で発現した非出血性の有害事象

	Effient (%) (N = 6741)	クロピドグレル (%) (N = 6716)
高血圧 Hypertension	7.5	7.1
高コレステロール血症／高脂血症 Hypercholesterolemia/Hyperlipidemia	7.0	7.4
頭痛 Headache	5.5	5.3
背部痛 Back pain	5.0	4.5
呼吸困難 Dyspnea	4.9	4.5
悪心 Nausea	4.6	4.3
浮動性めまい Dizziness	4.1	4.6
咳嗽 Cough	3.9	4.1
低血圧 Hypotension	3.9	3.8
疲労 Fatigue	3.7	4.8
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	3.1	3.5
心房細動 Atrial fibrillation	2.9	3.1
徐脈 Bradycardia	2.9	2.4
白血球減少症 Leukopenia（白血球数 4×10 ⁹ /L未満）	2.8	3.5
発疹 Rash	2.8	2.4
発熱 Pyrexia	2.7	2.2
末梢性浮腫 Peripheral edema	2.7	3.0
四肢痛 Pain in extremity	2.6	2.6
下痢 Diarrhea	2.3	2.6

6.2 市販後の使用経験

承認後の Effient 使用中に下記の副作用が確認されている。これらの副作用は、規模不明の母集団からの自発報告によるものであるため、発現頻度の信頼に足る推定や医薬品投与との因果関係の確立が可能であるとは限らない。

血液およびリンパ系障害 *Blood and lymphatic system disorders*－血小板減少症

thrombocytopenia、血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura（TTP）

〔警告及び使用上の注意（第5.4項）を参照〕

免疫系障害 *Immune system disorders*－過敏症反応 hypersensitivity reaction（アナフィラキシー anaphylaxisを含む）〔禁忌（第4.3項）を参照〕

7 薬物相互作用

7.1 ワルファリン

Effient をワルファリンと併用投与すると出血リスクが高まる〔警告及び使用上の注意（第5.1項）を参照〕。

7.2 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）

Effient を NSAID と（長期）併用投与すると出血リスクが高まる可能性がある〔警告及び使用上の注意（第5.1項）を参照〕。

7.3 その他の併用薬

Effient は、チトクローム P450 酵素の誘導剤又は阻害剤と併用投与することができる。

Effient は、アスピリン（75 mg/日～325 mg/日）、ヘパリン、GP IIb/IIIa 阻害剤、スタチン、ジゴキシン、及び胃内 pH を上昇させる医薬品（プロトンポンプ阻害剤や H₂ ブロッカーを含む）と併用投与することができる。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

薬剤の胎児への危険度分類基準 B

妊婦に対する Effient の投与について、適切な対照を置き、よく管理された試験は実施されていない。ラット及びウサギにヒトの推奨臨床曝露量の最大 30 倍の用量（ヒトの主要な循環代謝物の血漿中曝露量に基づく）を投与した生殖発生毒性試験では、胎児への害を示す所見はなかったが、動物試験からヒトの反応が必ずしも予測できるわけではない。妊娠中の Effient の投与は、母体へのベネフィットの可能性が胎児へのリスクの可能性を上回る場合に限ること。

胚・胎児発生毒性試験において、妊娠ラット及び妊娠ウサギに、母体に有害な用量（ヒト曝露量の 40 倍超に相当）でプラスグレルを経口投与した。出生児の体重がわずかに低かったが、いずれの動物種にも形態異常は認められなかった。ラットの出生前及び出生後の試験において、ヒト曝露量の 150 倍超の用量で母体にプラスグレルを投与しても、出生児の行動及び生殖発生への影響は認められなかった。

8.3 授乳婦

Effient がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、ラット乳汁中に Effient の代謝物が認められた。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行することから、授乳中のプラスグレルの投与は、母体へのベネフィットの可能性が乳児へのリスクの可能性を上回る場合のみとすべきである。

8.4 小児への投与

小児患者での Effient の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

TRITON-TIMI 38 では、患者の 38.5% が 65 歳以上、13.2% が 75 歳以上であった。両投与群とも年齢が高いほど出血リスクが増大したが、相対出血リスク（Effient 対クロピドグレル）は全年齢群で同様であった。

75 歳以上の患者では、致死性出血イベントのリスクが Effient 10 mg 群（1.0%）ではクロピドグレル群（0.1%）に対して高かった。75 歳以上の患者で、Effient を投与した 7 名（0.8%）及びクロピドグレルを投与した 3 名（0.3%）に症候性頭蓋内出血 symptomatic intracranial hemorrhage が発現した。Effient は 75 歳以上の患者に対して出血リスクがあり、明確な有効性が確認されていないため、75 歳以上の患者へは Effient の投与は一般的に推奨されない。ただし、Effient の効果が大きいと考えられ、高リスク患者（糖尿病患者や心筋梗

塞の既往歴を有する患者) においては、この限りではない [警告及び使用上の注意 (第 5.1 項) を参照]。

8.6 低体重

TRITON-TIMI 38 では、Effient 投与患者の 4.6%は体重が 60 kg 未満であった。60 kg 未満の患者は出血リスクが増大し、プラスグレル活性代謝物の曝露量が高くなるため [用法及び用量 (第 2 項) 並びに警告及び使用上の注意 (第 5.1 項) を参照]、維持用量を 5 mg に減量することを考慮すること。用量 5 mg の有効性及び安全性を検討したプロスペクティブ試験は実施されていない [用法及び用量 (第 2 項) を参照]。

8.7 腎機能障害

腎機能障害のある患者に対して用量調節の必要はない。末期腎不全患者に対する投与経験は少ないが、通常そのような患者は出血リスクが高い [警告及び使用上の注意 (第 5.1 項) を参照]。

8.8 肝機能障害

軽度～中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害患者に対して用量調節の必要はない。重度の肝疾患患者を対象としたプラスグレルの薬物動態試験及び薬力学的試験は実施していないが、通常そのような患者は出血リスクが高い [警告及び使用上の注意 (第 5.1 項) を参照]。

8.9 代謝

プラスグレルを投与した健康被験者、安定アテローム性動脈硬化症患者、及び ACS 患者において、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP3A5 の遺伝的変異がプラスグレル活性代謝物の薬物動態及びプラスグレルによる血小板凝集阻害に重要な影響を及ぼすことはなかった。

10 過量投与

10.1 徴候及び症状

プラスグレルによる血小板阻害作用は迅速に起こり不可逆的である。血小板の寿命期間中は作用が持続し、過量投与した場合も作用の増強はないと考えられる。ラットに 2000 mg/kg を投与後、死亡が観察された。イヌで観察された急性毒性症状は、嘔吐、血清中アルカリホスファターゼ上昇及び肝細胞萎縮であった。ラットで観察された急性毒性症状は、散瞳、不整呼吸、自発運動低下、眼瞼下垂、よろめき歩行、及び流涙であった。

10.2 考慮すべき処置

血小板輸血により凝固能を回復できる可能性がある。プラスグレル活性代謝物は透析では除去されないと考えられる。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efient 5 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 5 mg prasugrel (as hydrochloride).

Excipient with known effect: Each tablet contains 2.7 mg lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Yellow and double-arrow shaped tablets, debossed with “5 MG” on one side and “4760” on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Efient, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome (i.e. unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction [UA/NSTEMI] or ST segment elevation myocardial infarction [STEMI]) undergoing primary or delayed percutaneous coronary intervention (PCI).

For further information please refer to section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Efient should be initiated with a single 60 mg loading dose and then continued at 10 mg once a day. In UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should only be given at the time of PCI (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). Patients taking Efient should also take ASA daily (75 mg to 325 mg).

In patients with acute coronary syndrome (ACS) who are managed with PCI, premature discontinuation of any antiplatelet agent, including Efient, could result in an increased risk of thrombosis, myocardial infarction or death due to the patient's underlying disease. A treatment of up to 12 months is recommended unless the discontinuation of Efient is clinically indicated (see sections 4.4 and 5.1).

Patients ≥ 75 years old

The use of Efient in patients ≥ 75 years of age is generally not recommended. If, after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician (see section 4.4), treatment is deemed necessary in the patients age group ≥ 75 years, then following a 60 mg loading dose a reduced maintenance dose of 5 mg should be prescribed. Patients ≥ 75 years of age have greater sensitivity to bleeding and higher exposure to the active metabolite of prasugrel (see sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2).

Patients weighing < 60 kg

Efient should be given as a single 60 mg loading dose and then continued at a 5 mg once daily dose. The 10 mg maintenance dose is not recommended. This is due to an increase in exposure to the active metabolite of prasugrel, and an increased risk of bleeding in patients with body weight < 60 kg when

given a 10 mg once daily dose compared with patients ≥ 60 kg (see sections 4.4, 4.8 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment, including patients with end stage renal disease (see section 5.2). There is limited therapeutic experience in patients with renal impairment (see section 4.4).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in subjects with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh class A and B) (see section 5.2). There is limited therapeutic experience in patients with mild and moderate hepatic dysfunction (see section 4.4). Efient is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh class C).

Paediatric population

The safety and efficacy of Efient in children below age 18 has not been established. No data are available.

Method of administration

For oral use. Efient may be administered with or without food. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action (see section 5.2). Do not crush or break the tablet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active pathological bleeding.

History of stroke or transient ischaemic attack (TIA).

Severe hepatic impairment (Child Pugh class C).

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding risk

In the phase 3 clinical trial (TRITON) key exclusion criteria included an increased risk of bleeding; anaemia; thrombocytopaenia; a history of pathological intracranial findings. Patients with acute coronary syndromes undergoing PCI treated with Efient and ASA showed an increased risk of major and minor bleeding according to the TIMI classification system. Therefore, the use of Efient in patients at increased risk of bleeding should only be considered when the benefits in terms of prevention of ischaemic events are deemed to outweigh the risk of serious bleedings. This concern applies especially to patients:

- ≥ 75 years of age (see below).
- with a propensity to bleed (e.g. due to recent trauma, recent surgery, recent or recurrent gastrointestinal bleeding, or active peptic ulcer disease)
- with body weight < 60 kg (see sections 4.2 and 4.8). In these patients the 10 mg maintenance dose is not recommended. A 5 mg maintenance dose should be used.
- with concomitant administration of medicinal products that may increase the risk of bleeding, including oral anticoagulants, clopidogrel, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and fibrinolytics.

For patients with active bleeding for whom reversal of the pharmacological effects of Efient is required, platelet transfusion may be appropriate.

The use of Efient in patients ≥ 75 years of age is generally not recommended and should only be undertaken with caution after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician indicates that benefits in terms of prevention of ischaemic events outweigh the risk of serious bleedings. In the phase 3 clinical trial these patients were at greater risk of bleeding, including fatal bleeding, compared to patients < 75 years of age. If prescribed, a lower maintenance dose of 5 mg should be used; the 10 mg maintenance dose is not recommended (see sections 4.2 and 4.8).

Therapeutic experience with prasugrel is limited in patients with renal impairment (including ESRD) and in patients with moderate hepatic impairment. These patients may have an increased bleeding risk. Therefore, prasugrel should be used with caution in these patients.

Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take prasugrel (in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician.

Bleeding Risk Associated with Timing of Loading Dose in NSTEMI

In a clinical trial of NSTEMI patients (the ACCOAST study), where patients were scheduled to undergo coronary angiography within 2 to 48 hours after randomization, a prasugrel loading dose given on average 4 hours prior to coronary angiography increased the risk of major and minor peri-procedural bleeding compared with a prasugrel loading dose at the time of PCI. Therefore, in UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should be given at the time of PCI. (see sections 4.2, 4.8 and 5.1).

Surgery

Patients should be advised to inform physicians and dentists that they are taking prasugrel before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. If a patient is to undergo elective surgery, and an antiplatelet effect is not desired, Efient should be discontinued at least 7 days prior to surgery. Increased frequency (3-fold) and severity of bleeding may occur in patients undergoing CABG surgery within 7 days of discontinuation of prasugrel (see section 4.8). The benefits and risks of prasugrel should be carefully considered in patients in whom the coronary anatomy has not been defined and urgent CABG is a possibility.

Hypersensitivity including angioedema

Hypersensitivity reactions including angioedema have been reported in patients receiving prasugrel, including in patients with a history of hypersensitivity reaction to clopidogrel. Monitoring for signs of hypersensitivity in patients with a known allergy to thienopyridines is advised (see section 4.8).

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

TTP has been reported with the use of prasugrel. TTP is a serious condition and requires prompt treatment.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Efient.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Warfarin: Concomitant administration of Efient with coumarin derivatives other than warfarin has not been studied. Because of the potential for increased risk of bleeding, warfarin (or other coumarin derivatives) and prasugrel should be co-administered with caution (see section 4.4).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Concomitant administration with chronic NSAIDs has not been studied. Because of the potential for increased risk of bleeding, chronic NSAIDs (including COX-2 inhibitors) and Efient should be co-administered with caution (see section 4.4).

Efient can be concomitantly administered with medicinal products metabolised by cytochrome P450 enzymes (including statins), or medicinal products that are inducers or inhibitors of cytochrome P450 enzymes. Efient can also be concomitantly administered with ASA, heparin, digoxin, and medicinal products that elevate gastric pH, including proton pump inhibitors and H₂ blockers. Although not studied in specific interaction studies, Efient has been co-administered in the phase 3 clinical trial with low molecular weight heparin, bivalirudin, and GP IIb/IIIa inhibitors (no information available regarding the type of GP IIb/IIIa inhibitor used) without evidence of clinically significant adverse interactions.

Effects of other medicinal products on Efient

Acetylsalicylic acid: Efient is to be administered concomitantly with acetylsalicylic acid (ASA). Although a pharmacodynamic interaction with ASA leading to an increased risk of bleeding is possible, the demonstration of the efficacy and safety of prasugrel comes from patients concomitantly treated with ASA.

Heparin: A single intravenous bolus dose of unfractionated heparin (100 U/kg) did not significantly alter the prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation. Likewise, prasugrel did not significantly alter the effect of heparin on measures of coagulation. Therefore, both medicinal products can be administered concomitantly. An increased risk of bleeding is possible when Efient is co-administered with heparin.

Statins: Atorvastatin (80 mg daily) did not alter the pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation. Therefore, statins that are substrates of CYP3A are not anticipated to have an effect on the pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation.

Medicinal products that elevate gastric pH: Daily co-administration of ranitidine (an H₂ blocker) or lansoprazole (a proton pump inhibitor) did not change the prasugrel active metabolite's AUC and T_{max}, but decreased the C_{max} by 14% and 29%, respectively. In the phase 3 clinical trial, Efient was administered without regard to co-administration of a proton pump inhibitor or H₂ blocker. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose without concomitant use of proton pump inhibitors may provide most rapid onset of action.

Inhibitors of CYP3A: Ketoconazole (400 mg daily), a selective and potent inhibitor of CYP3A4 and CYP3A5, did not affect prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation or the prasugrel active metabolite's AUC and T_{max}, but decreased the C_{max} by 34% to 46%. Therefore, CYP3A inhibitors such as azol antifungals, HIV protease inhibitors, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin, and grapefruit juice are not anticipated to have a significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite.

Inducers of cytochromes P450: Rifampicin (600 mg daily), a potent inducer of CYP3A and CYP2B6, and an inducer of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2C8, did not significantly change the pharmacokinetics of prasugrel. Therefore, known CYP3A inducers such as rifampicin, carbamazepine, and other inducers of cytochromes P450 are not anticipated to have significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite.

Effects of Efient on other medicinal products

Digoxin: Prasugrel has no clinically significant effect on the pharmacokinetics of digoxin.

Medicinal products metabolised by CYP2C9: Prasugrel did not inhibit CYP2C9, as it did not affect the pharmacokinetics of S-warfarin. Because of the potential for increased risk of bleeding, warfarin and Efient should be co-administered with caution (see section 4.4).

Medicinal products metabolised by CYP2B6: Prasugrel is a weak inhibitor of CYP2B6. In healthy subjects, prasugrel decreased exposure to hydroxybupropion, a CYP2B6-mediated metabolite of bupropion, by 23%. This effect is likely to be of clinical concern only when prasugrel is co-administered with medicinal products for which CYP2B6 is the only metabolic pathway and have a narrow therapeutic window (e.g. cyclophosphamide, efavirenz).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

No clinical study has been conducted in pregnant or breast-feeding women.

Pregnancy

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Because animal reproduction

studies are not always predictive of a human response, Efient should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether prasugrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of prasugrel in breast milk. The use of prasugrel during breastfeeding is not recommended.

Fertility

Prasugrel had no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to an exposure 240 times the recommended daily human maintenance dose (based on mg/m²).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Prasugrel is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Safety in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI was evaluated in one clopidogrel-controlled study (TRITON) in which 6741 patients were treated with prasugrel (60 mg loading dose and 10 mg once daily maintenance dose) for a median of 14.5 months (5802 patients were treated for over 6 months, 4136 patients were treated for more than 1 year). The rate of study drug discontinuation due to adverse events was 7.2% for prasugrel and 6.3% for clopidogrel. Of these, bleeding was the most common adverse reaction for both drugs leading to study drug discontinuation (2.5% for prasugrel and 1.4% for clopidogrel).

Bleeding

Non-Coronary Artery Bypass Graft (CABG) related bleeding

In TRITON, the frequency of patients experiencing a non-CABG related bleeding event is shown in Table 1. The incidence of Non-CABG-related TIMI major bleeding, including life-threatening and fatal, as well as TIMI minor bleeding, was statistically significantly higher in subjects treated with prasugrel compared to clopidogrel in the UA/NSTEMI and All ACS populations. No significant difference was seen in the STEMI population. The most common site of spontaneous bleeding was the gastrointestinal tract (1.7% rate with prasugrel and 1.3% rate with clopidogrel); the most frequent site of provoked bleeding was the arterial puncture site (1.3% rate with prasugrel and 1.2% with clopidogrel).

Table 1: Incidence of Non-CABG related bleeding^a (% Patients)

Event	All ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N = 6741)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 6716)	Prasugrel ^b +ASA (N = 5001)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 4980)	Prasugrel ^b +ASA (N = 1740)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 1736)
TIMI major bleeding ^c	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Life-threatening ^d	1.3	0.8	1.3	0.8	1.2	1.0
Fatal	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4	0.1
Symptomatic ICH ^e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
Requiring inotropes	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
Requiring surgical intervention	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
Requiring transfusion (≥ 4 units)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI minor bleeding ^f	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

- a Centrally adjudicated events defined by the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group criteria.
b Other standard therapies were used as appropriate.
c Any intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥ 5 g/dL.
d Life-threatening bleeding is a subset of TIMI major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.
e ICH=intracranial haemorrhage.
f Clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin of ≥ 3 g/dL but < 5 g/dL.

Patients ≥ 75 years old

Non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates:

Age	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 years (N=1785)*	9.0% (1.0% fatal)	6.9% (0.1% fatal)
< 75 years (N=11672)*	3.8% (0.2% fatal)	2.9% (0.1% fatal)
< 75 years (N=7180)**	2.0% (0.1% fatal) ^a	1.3% (0.1% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 years (N=2060)**	2.6% (0.3% fatal)	3.0% (0.5% fatal)

*TRITON study in ACS patients undergoing PCI

**TRILOGY-ACS study in patients not undergoing PCI (see 5.1):

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel if < 60 kg

Patients < 60 kg

Non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates:

Weight	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10.1% (0% fatal)	6.5% (0.3% fatal)
≥ 60 kg (N=12672)*	4.2% (0.3% fatal)	3.3% (0.1% fatal)
≥ 60 kg (N=7845)**	2.2% (0.2% fatal) ^a	1.6% (0.2% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1.4% (0.1% fatal)	2.2% (0.3% fatal)

*TRITON study in ACS patients undergoing PCI

**TRILOGY-ACS study in patients not undergoing PCI (see 5.1):

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel if ≥ 75 years of age

Patients ≥ 60 kg and age < 75 years

In patients ≥ 60 kg and age < 75 years, non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates were 3.6% for prasugrel and 2.8% for clopidogrel; rates for fatal bleeding were 0.2% for prasugrel and 0.1% for clopidogrel.

CABG-related bleeding

In the phase 3 clinical trial, 437 patients underwent CABG during the course of the study. Of those patients, the rate of CABG-related TIMI major or minor bleeding was 14.1% for the prasugrel group and 4.5% in the clopidogrel group. The higher risk for bleeding events in subjects treated with prasugrel persisted up to 7 days from the most recent dose of study drug. For patients who received their thienopyridine within 3 days prior to CABG, the frequencies of TIMI major or minor bleeding were 26.7% (12 of 45 patients) in the prasugrel group, compared with 5.0% (3 of 60 patients) in the clopidogrel group. For patients who received their last dose of thienopyridine within 4 to 7 days prior to CABG, the frequencies decreased to 11.3% (9 of 80 patients) in the prasugrel group and 3.4% (3 of 89 patients) in the clopidogrel group. Beyond 7 days after drug discontinuation, the observed rates of CABG-related bleeding were similar between treatment groups (see section 4.4).

Bleeding Risk Associated with Timing of Loading Dose in NSTEMI

In a clinical study of NSTEMI patients (the ACCOAST study), where patients were scheduled to undergo coronary angiography within 2 to 48 hours after randomization, patients given a 30 mg loading dose on average 4 hours prior to coronary angiography followed by a 30 mg loading dose at the time of PCI had an increased risk of non-CABG peri-procedural bleeding and no additional benefit compared to patients receiving a 60 mg loading dose at the time of PCI (see sections 4.2 and 4.4). Non-CABG-related TIMI bleeding rates through 7 days for patients were as follows:

Adverse Reaction	Prasugrel Prior to Coronary Angiography ^a (N=2037) %	Prasugrel At time of PCI ^a (N=1996) %
TIMI Major bleeding ^b	1.3	0.5
Life-threatening ^c	0.8	0.2
Fatal	0.1	0.0
Symptomatic ICH ^d	0.0	0.0
Requiring inotropes	0.3	0.2
Requiring surgical intervention	0.4	0.1
Requiring transfusion (≥ 4 units)	0.3	0.1
TIMI Minor bleeding ^e	1.7	0.6

^aOther standard therapies were used as appropriate. The clinical study protocol provided for all patients to receive aspirin and a daily maintenance dose of prasugrel.

^bAny intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥ 5 g/dL.

^cLife-threatening is a subset of TIMI Major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.

^dICH=intracranial haemorrhage.

^eClinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin of ≥ 3 g/dL but < 5 g/dL.

Tabulated summary of adverse reactions

Table 2 summarises haemorrhagic and non-haemorrhagic adverse reactions in TRITON, or that were spontaneously reported, classified by frequency and system organ class. Frequencies are defined as follows:

Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: Haemorrhagic and Non-haemorrhagic adverse reactions

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Not Known
Blood and Lymphatic System disorders	Anaemia		Thrombocytopaenia	Thrombotic thrombocytopaenic purpura (TTP) -see section 4.4
Immune system disorders		Hypersensitivity including angioedema		
Eye disorders		Eye haemorrhage		
Vascular Disorders	Haematoma			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	Haemoptysis		
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal haemorrhage	Retroperitoneal haemorrhage Rectal haemorrhage Haematochezia Gingival bleeding		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash Ecchymosis			
Renal and urinary disorders	Haematuria			
General disorders	Vessel puncture site			

<i>and administration site conditions</i>	haematoma Puncture site haemorrhage			
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	Contusion	Post-procedural haemorrhage	Subcutaneous haematoma	

In patients with or without a history of TIA or stroke, the incidence of stroke in the phase 3 clinical trial was as follows (see section 4.4):

History of TIA or stroke	Prasugrel	Clopidogrel
Yes (N=518)	6.5% (2.3% ICH*)	1.2% (0% ICH*)
No (N=13090)	0.9% (0.2% ICH*)	1.0% (0.3% ICH*)

* ICH=intracranial haemorrhage.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Overdose of Efient may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. No data are available on the reversal of the pharmacological effect of prasugrel; however, if prompt correction of prolonged bleeding time is required, platelet transfusion and/or other blood products may be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Platelet aggregation inhibitors excluding heparin, ATC code: B01AC22.

Pharmacodynamics

Prasugrel is an inhibitor of platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the P2Y₁₂ class of ADP receptors on platelets. Since platelets participate in the initiation and/or evolution of thrombotic complications of atherosclerotic disease, inhibition of platelet function can result in the reduction of the rate of cardiovascular events such as death, myocardial infarction, or stroke.

Following a 60 mg loading dose of prasugrel, inhibition of ADP-induced platelet aggregation occurs at 15 minutes with 5 µM ADP and 30 minutes with 20 µM ADP. The maximum inhibition by prasugrel of ADP-induced platelet aggregation is 83% with 5 µM ADP and 79% with 20 µM ADP, in both cases with 89% of healthy subjects and patients with stable atherosclerosis achieving at least 50% inhibition of platelet aggregation by 1 hour. Prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation exhibits low between-subject (9%) and within-subject (12%) variability with both 5 µM and 20 µM ADP. Mean steady-state inhibition of platelet aggregation was 74% and 69% respectively for 5 µM ADP and 20 µM ADP, and was achieved following 3 to 5 days of administration of the 10 mg prasugrel maintenance dose preceded by a 60 mg loading dose. More than 98% of subjects had ≥ 20% inhibition of platelet aggregation during maintenance dosing.

Platelet aggregation gradually returned to baseline values after treatment in 7 to 9 days after administration of a single 60 mg loading dose of prasugrel and in 5 days following discontinuation of maintenance dosing at steady-state.

Switching data: Following administration of 75 mg clopidogrel once daily for 10 days, 40 healthy subjects were switched to prasugrel 10 mg once daily with or without a loading dose of 60 mg. Similar or higher inhibition of platelet aggregation was observed with prasugrel. Switching directly to prasugrel 60 mg loading dose resulted in the most rapid onset of higher platelet inhibition. Following administration of a 900 mg loading dose of clopidogrel (with ASA), 56 subjects with ACS were treated for 14 days with either prasugrel 10 mg once daily or clopidogrel 150 mg once daily, and then switched to either clopidogrel 150 mg or prasugrel 10 mg for another 14 days. Higher inhibition of platelet aggregation was observed in patients switched to prasugrel 10 mg compared with those treated with clopidogrel 150 mg. In a study of 276 ACS patients managed with PCI, switching from an initial loading dose of 600 mg clopidogrel or placebo administered upon presentation to the hospital prior to coronary angiography to a 60 mg loading dose of prasugrel administered at the time of percutaneous coronary intervention, resulted in a similar increased inhibition of platelet aggregation for the 72 hour duration of the study.

Efficacy and Safety in Acute Coronary Syndrome (ACS)

The phase 3 TRITON study compared Efient (prasugrel) with clopidogrel, both co-administered with ASA and other standard therapy. TRITON was a 13,608 patient, multicentre international, randomised, double blind, parallel group study. Patients had ACS with moderate to high risk UA, NSTEMI, or STEMI and were managed with PCI.

Patients with UA/NSTEMI within 72 hours of symptoms or STEMI between 12 hours to 14 days of symptoms were randomised after knowledge of coronary anatomy. Patients with STEMI within 12 hours of symptoms and planned for primary PCI could be randomised without knowledge of coronary anatomy. For all patients, the loading dose could be administered anytime between randomisation and 1 hour after the patient left the catheterisation lab.

Patients randomised to receive prasugrel (60 mg loading dose followed by 10 mg once daily) or clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg once daily) were treated for a median of 14.5 months (maximum of 15 months with a minimum of 6 months follow-up). Patients also received ASA (75 mg to 325 mg once daily). Use of any thienopyridine within 5 days before enrolment was an exclusion criterion. Other therapies, such as heparin and GPIIb/IIIa inhibitors, were administered at the discretion of the physician. Approximately 40% of patients (in each of the treatment groups) received GPIIb/IIIa inhibitors in support of PCI (no information available regarding the type of GPIIb/IIIa inhibitor used). Approximately 98% of patients (in each of the treatment groups) received antithrombins (heparin, low molecular weight heparin, bivalirudin, or other agent) directly in support of PCI.

The trial's primary outcome measure was the time to first occurrence of cardiovascular (CV) death, non-fatal myocardial infarction (MI), or non-fatal stroke. Analysis of the composite endpoint in the All ACS population (combined UA/NSTEMI and STEMI cohorts) was contingent on showing statistical superiority of prasugrel versus clopidogrel in the UA/NSTEMI cohort ($p < 0.05$).

All ACS population: Efient showed superior efficacy compared to clopidogrel in reducing the primary composite outcome events as well as the pre-specified secondary outcome events, including stent thrombosis (see Table 3). The benefit of prasugrel was apparent within the first 3 days and it persisted to the end of study. The superior efficacy was accompanied by an increase in major bleeding (see sections 4.4 and 4.8). The patient population was 92% Caucasian, 26% female, and 39% ≥ 65 years of age. The benefits associated with prasugrel were independent of the use of other acute and long-term cardiovascular therapies, including heparin/low molecular weight heparin, bivalirudin, intravenous GPIIb/IIIa inhibitors, lipid-lowering medicinal products, beta-blockers, and angiotensin converting enzyme inhibitors. The efficacy of prasugrel was independent of the ASA dose (75 mg to 325 mg once daily). The use of oral anticoagulants, non-study antiplatelet medicinal products and chronic NSAIDs was not allowed in TRITON. In the All ACS population, prasugrel was associated with a lower incidence of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke compared to clopidogrel, regardless of baseline characteristics such as age, sex, body weight, geographical region, use of GPIIb/IIIa inhibitors, and stent type. The benefit was primarily due to a significant decrease in non-fatal MI (see

Table 3). Subjects with diabetes had significant reductions in the primary and all secondary composite endpoints.

The observed benefit of prasugrel in patients ≥ 75 years was less than that observed in patients < 75 years. Patients ≥ 75 years were at increased risk of bleeding, including fatal (see sections 4.2, 4.4, and 4.8). Patients ≥ 75 years in whom the benefit with prasugrel was more evident included those with diabetes, STEMI, higher risk of stent thrombosis, or recurrent events.

Patients with a history of TIA or a history of ischaemic stroke more than 3 months prior to prasugrel therapy had no reduction in the primary composite endpoint.

Table 3: Patients with Outcome Events in TRITON Primary Analysis

Outcome Events	Prasugrel + ASA	Clopidogrel +ASA	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	p-value
All ACS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Primary Composite Outcome Events Cardiovascular (CV) death, non fatal MI, or non fatal stroke	9.4	11.5	0.812 (0.732, 0.902)	< 0.001
Primary Individual Outcome Events				
CV death	2.0	2.2	0.886 (0.701, 1.118)	0.307
Nonfatal MI	7.0	9.1	0.757 (0.672, 0.853)	< 0.001
Nonfatal stroke	0.9	0.9	1.016 (0.712, 1.451)	0.930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Primary Composite Outcome Events CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	9.3	11.2	0.820 (0.726, 0.927)	0.002
CV death	1.8	1.8	0.979 (0.732,1.309)	0.885
Nonfatal MI	7.1	9.2	0.761 (0.663,0.873)	< 0.001
Nonfatal stroke	0.8	0.8	0.979 (0.633,1.513)	0.922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Primary Composite Outcome Events CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	9.8	12.2	0.793 (0.649, 0.968)	0.019
CV death	2.4	3.3	0.738 (0.497,1.094)	0.129
Nonfatal MI	6.7	8.8	0.746 (0.588,0.948)	0.016
Nonfatal stroke	1.2	1.1	1.097 (0.590,2.040)	0.770

In the All ACS population, analysis of each of the secondary endpoints showed a significant benefit ($p < 0.001$) for prasugrel versus clopidogrel. These included definite or probable stent thrombosis at study end (0.9% vs 1.8%; HR 0.498; CI 0.364, 0.683); CV death, nonfatal MI, or urgent target vessel revascularisation through 30 days (5.9% vs 7.4%; HR 0.784; CI 0.688,0.894); all cause death, nonfatal MI, or nonfatal stroke through study end (10.2% vs 12.1%; HR 0.831; CI 0.751, 0.919); CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke or rehospitalisation for cardiac ischaemic event through study end (11.7% vs 13.8%; HR 0.838; CI 0.762, 0.921). Analysis of all cause death did not show any significant difference between prasugrel and clopidogrel in the All ACS population (2.76% vs 2.90%), in the UA/NSTEMI population (2.58% vs 2.41%), and in the STEMI population (3.28% vs 4.31%).

Prasugrel was associated with a 50% reduction in stent thrombosis through the 15 month follow-up period. The reduction in stent thrombosis with Efient was observed both early and beyond 30 days for both bare metal and drug eluting stents.

In an analysis of patients who survived an ischaemic event, prasugrel was associated with a reduction in the incidence of subsequent primary endpoint events (7.8% for prasugrel vs 11.9% for clopidogrel).

Although bleeding was increased with prasugrel, an analysis of the composite endpoint of death from any cause, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and non-CABG-related TIMI major haemorrhage favoured Efient compared to clopidogrel (Hazard ratio, 0.87; 95% CI, 0.79 to 0.95; $p = 0.004$). In TRITON, for every 1000 patients treated with Efient, there were 22 fewer patients with

myocardial infarction, and 5 more with non-CABG-related TIMI major haemorrhages, compared with patients treated with clopidogrel.

Results of a pharmacodynamic/pharmacogenomic study in 720 Asian ACS PCI patients demonstrated that higher levels of platelet inhibition are achieved with prasugrel compared to clopidogrel, and that prasugrel 60-mg loading dose/10-mg maintenance dose is an appropriate dose regimen in Asian subjects who weigh at least 60 kg and are less than 75 years of age (see section 4.2).

In a 30 month study (TRILOGY-ACS) in 9326 patients with UA/NSTEMI ACS medically managed without revascularisation (non-licensed indication), prasugrel did not significantly reduce the frequency of the composite endpoint of CV death, MI or stroke compared to clopidogrel. Rates of TIMI major bleeding (including life threatening, fatal and ICH) were similar in prasugrel and clopidogrel treated patients. Patients ≥ 75 years old or those below 60 kg (N=3022) were randomized to 5 mg prasugrel. As in the < 75 years old and ≥ 60 kg patients treated with 10 mg prasugrel, there was no difference between 5 mg prasugrel and 75 mg clopidogrel in CV outcomes. Rates of major bleeding were similar in patients treated with 5 mg prasugrel and those treated with 75 mg clopidogrel. Prasugrel 5 mg provided greater antiplatelet effect than clopidogrel 75 mg. Prasugrel should be used with caution in patients ≥ 75 years old and in patients weighing < 60 kg (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).

In a 30-day study (ACCOAST) in 4033 patients with NSTEMI with elevated troponin who were scheduled for coronary angiography followed by PCI within 2 to 48 hours after randomization, subjects who received prasugrel 30 mg loading dose on average 4 hours prior to coronary angiography followed by a 30 mg loading dose at the time of PCI (n=2037) had an increased risk of non-CABG peri-procedural bleeding and no additional benefit compared to patients receiving a 60 mg loading dose at the time of PCI (n=1996). Specifically, prasugrel did not significantly reduce the frequency of the composite endpoint of cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI), stroke, urgent revascularization (UR), or glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor bailout through 7 days from randomization in subjects receiving prasugrel prior to coronary angiography compared to patients receiving the full loading dose of prasugrel at the time of PCI, and the rate of the key safety objective for all TIMI major bleeding (CABG and non-CABG events) through 7 days from randomization in all treated subjects was significantly higher in subjects receiving prasugrel prior to coronary angiography versus patients receiving the full loading dose of prasugrel at the time of PCI. Therefore, in UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should be given at the time of PCI. (See sections 4.2, 4.4, and 4.8)

5.2 Pharmacokinetic properties

Prasugrel is a prodrug and is rapidly metabolised *in vivo* to an active metabolite and inactive metabolites. The active metabolite's exposure (AUC) has moderate to low between-subject (27%) and within-subject (19%) variability. Prasugrel's pharmacokinetics are similar in healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Absorption

The absorption and metabolism of prasugrel are rapid, with peak plasma concentration (C_{max}) of the active metabolite occurring in approximately 30 minutes. The active metabolite's exposure (AUC) increases proportionally over the therapeutic dose range. In a study of healthy subjects, AUC of the active metabolite was unaffected by a high fat, high calorie meal, but C_{max} was decreased by 49% and the time to reach C_{max} (T_{max}) was increased from 0.5 to 1.5 hours. Efient was administered without regard to food in TRITON. Therefore, Efient can be administered without regard to food; however, the administration of prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action (see section 4.2).

Distribution

Active metabolite binding to human serum albumin (4% buffered solution) was 98%.

Metabolism

Prasugrel is not detected in plasma following oral administration. It is rapidly hydrolysed in the

intestine to a thiolactone, which is then converted to the active metabolite by a single step of cytochrome P450 metabolism, primarily by CYP3A4 and CYP2B6 and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2C19. The active metabolite is further metabolised to two inactive compounds by S-methylation or conjugation with cysteine.

In healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients with ACS receiving Efient, there was no relevant effect of genetic variation in CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, or CYP2C19 on the pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation.

Elimination

Approximately 68% of the prasugrel dose is excreted in the urine and 27% in the faeces, as inactive metabolites. The active metabolite has an elimination half-life of about 7.4 hours (range 2 to 15 hours).

Special Populations

Elderly: In a study of healthy subjects between the ages of 20 and 80 years, age had no significant effect on pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation. In the large phase 3 clinical trial, the mean estimated exposure (AUC) of the active metabolite was 19% higher in very elderly patients (≥ 75 years of age) compared to subjects < 75 years of age. Prasugrel should be used with caution in patients ≥ 75 years of age due to the potential risk of bleeding in this population (see sections 4.2 and 4.4). In a study in subjects with stable atherosclerosis, the mean AUC of the active metabolite in patients ≥ 75 years old taking 5 mg prasugrel was approximately half that in patients < 65 years old taking 10 mg prasugrel, and the antiplatelet effect of 5 mg was reduced but was non-inferior compared to 10 mg.

Hepatic impairment: No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate impaired hepatic function (Child Pugh Class A and B). Pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation were similar in subjects with mild to moderate hepatic impairment compared to healthy subjects. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in patients with severe hepatic impairment have not been studied. Prasugrel must not be used in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).

Renal impairment: No dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment, including patients with end stage renal disease (ESRD). Pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation are similar in patients with moderate renal impairment ($\text{GFR } 30 < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$) and healthy subjects. Prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation was also similar in patients with ESRD who required haemodialysis compared to healthy subjects, although C_{max} and AUC of the active metabolite decreased 51% and 42%, respectively, in ESRD patients.

Body weight: The mean exposure (AUC) of the active metabolite of prasugrel is approximately 30 to 40% higher in healthy subjects and patients with a body weight of < 60 kg compared to those weighing ≥ 60 kg. Prasugrel should be used with caution in patients with a body weight of < 60 kg due to the potential risk of bleeding in this population (see section 4.4). In a study in subjects with stable atherosclerosis, the mean AUC of the active metabolite in patients < 60 kg taking 5 mg prasugrel was 38% lower than in patients ≥ 60 kg taking 10 mg prasugrel, and the antiplatelet effect of 5 mg was similar to 10 mg.

Ethnicity: In clinical pharmacology studies, after adjusting for body weight, the AUC of the active metabolite was approximately 19% higher in Chinese, Japanese, and Korean subjects compared to that of Caucasians, predominantly related to higher exposure in Asian subjects < 60 kg. There is no difference in exposure among Chinese, Japanese, and Korean subjects. Exposure in subjects of African and Hispanic descent is comparable to that of Caucasians. No dose adjustment is recommended based on ethnicity alone.

Gender: In healthy subjects and patients, the pharmacokinetics of prasugrel are similar in men and women.

Paediatric population: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel have not been evaluated in a paediatric population (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, or toxicity to reproduction. Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Embryo-foetal developmental toxicology studies in rats and rabbits showed no evidence of malformations due to prasugrel. At a very high dose (> 240 times the recommended daily human maintenance dose on a mg/m² basis) that caused effects on maternal body weight and/or food consumption, there was a slight decrease in offspring body weight (relative to controls). In pre- and post-natal rat studies, maternal treatment had no effect on the behavioural or reproductive development of the offspring at doses up to an exposure 240 times the recommended daily human maintenance dose (based on mg/m²).

No compound-related tumours were observed in a 2-year rat study with prasugrel exposures ranging to greater than 75 times the recommended therapeutic exposures in humans (based on plasma exposures to the active and major circulating human metabolites). There was an increased incidence of tumours (hepatocellular adenomas) in mice exposed for 2 years to high doses (> 75 times human exposure), but this was considered secondary to prasugrel-induced enzyme-induction. The rodent-specific association of liver tumours and drug-induced enzyme induction is well documented in the literature. The increase in liver tumours with prasugrel administration in mice is not considered a relevant human risk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet Core:

Microcrystalline cellulose

Mannitol (E421)

Croscarmellose sodium

Hypromellose (E464)

Magnesium stearate

Film-Coat:

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

Iron oxide yellow (E172)

Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the

original package to protect from air and moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium foil blisters in cartons of 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) and 98 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/503/001
EU/1/08/503/002
EU/1/08/503/003
EU/1/08/503/004
EU/1/08/503/005
EU/1/08/503/006
EU/1/08/503/007
EU/1/08/503/015

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 February 2009
Date of latest renewal: 13 November 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efient 10 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 10 mg prasugrel (as hydrochloride).

Excipient with known effect: Each tablet contains 2.1 mg lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Beige and double-arrow shaped tablets, debossed with “10 MG” on one side and “4759” on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Efient, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome (i.e. unstable angina, non-ST segment elevation myocardial infarction [UA/NSTEMI] or ST segment elevation myocardial infarction [STEMI]) undergoing primary or delayed percutaneous coronary intervention (PCI).

For further information please refer to section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Efient should be initiated with a single 60 mg loading dose and then continued at 10 mg once a day. In UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should only be given at the time of PCI (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). Patients taking Efient should also take ASA daily (75 mg to 325 mg).

In patients with acute coronary syndrome (ACS) who are managed with PCI, premature discontinuation of any antiplatelet agent, including Efient, could result in an increased risk of thrombosis, myocardial infarction or death due to the patient's underlying disease. A treatment of up to 12 months is recommended unless the discontinuation of Efient is clinically indicated (see sections 4.4 and 5.1).

Patients ≥ 75 years old

The use of Efient in patients ≥ 75 years of age is generally not recommended. If, after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician (see section 4.4), treatment is deemed necessary in the patients age group ≥ 75 years, then following a 60 mg loading dose a reduced maintenance dose of 5 mg should be prescribed. Patients ≥ 75 years of age have greater sensitivity to bleeding and higher exposure to the active metabolite of prasugrel (see sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2).

Patients weighing < 60 kg

Efient should be given as a single 60 mg loading dose and then continued at a 5 mg once daily dose. The 10 mg maintenance dose is not recommended. This is due to an increase in exposure to the active metabolite of prasugrel, and an increased risk of bleeding in patients with body weight < 60 kg when

given a 10 mg once daily dose compared with patients ≥ 60 kg (see sections 4.4, 4.8 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment, including patients with end stage renal disease (see section 5.2). There is limited therapeutic experience in patients with renal impairment (see section 4.4).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in subjects with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh class A and B) (see section 5.2). There is limited therapeutic experience in patients with mild and moderate hepatic dysfunction (see section 4.4). Efient is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh class C).

Paediatric population

The safety and efficacy of Efient in children below age 18 has not been established. No data are available .

Method of administration

For oral use. Efient may be administered with or without food. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action (see section 5.2). Do not crush or break the tablet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active pathological bleeding.

History of stroke or transient ischaemic attack (TIA).

Severe hepatic impairment (Child Pugh class C).

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding risk

In the phase 3 clinical trial (TRITON) key exclusion criteria included an increased risk of bleeding; anaemia; thrombocytopaenia; a history of pathological intracranial findings. Patients with acute coronary syndromes undergoing PCI treated with Efient and ASA showed an increased risk of major and minor bleeding according to the TIMI classification system. Therefore, the use of Efient in patients at increased risk of bleeding should only be considered when the benefits in terms of prevention of ischaemic events are deemed to outweigh the risk of serious bleedings. This concern applies especially to patients:

- ≥ 75 years of age (see below).
- with a propensity to bleed (e.g. due to recent trauma, recent surgery, recent or recurrent gastrointestinal bleeding, or active peptic ulcer disease)
- with body weight < 60 kg (see sections 4.2 and 4.8). In these patients the 10 mg maintenance dose is not recommended. A 5 mg maintenance dose should be used.
- with concomitant administration of medicinal products that may increase the risk of bleeding, including oral anticoagulants, clopidogrel, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and fibrinolytics.

For patients with active bleeding for whom reversal of the pharmacological effects of Efient is required, platelet transfusion may be appropriate.

The use of Efient in patients ≥ 75 years of age is generally not recommended and should only be undertaken with caution after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician indicates that benefits in terms of prevention of ischaemic events outweigh the risk of serious bleedings. In the phase 3 clinical trial these patients were at greater risk of bleeding, including fatal bleeding, compared to patients < 75 years of age. If prescribed, a lower maintenance dose of 5 mg should be used; the 10 mg maintenance dose is not recommended (see sections 4.2 and 4.8).

Therapeutic experience with prasugrel is limited in patients with renal impairment (including ESRD) and in patients with moderate hepatic impairment. These patients may have an increased bleeding risk. Therefore, prasugrel should be used with caution in these patients.

Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take prasugrel (in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician.

Bleeding Risk Associated with Timing of Loading Dose in NSTEMI

In a clinical trial of NSTEMI patients (the ACCOAST study), where patients were scheduled to undergo coronary angiography within 2 to 48 hours after randomization, a prasugrel loading dose given on average 4 hours prior to coronary angiography increased the risk of major and minor peri-procedural bleeding compared with a prasugrel loading dose at the time of PCI. Therefore, in UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should be given at the time of PCI. (see sections 4.2, 4.8 and 5.1).

Surgery

Patients should be advised to inform physicians and dentists that they are taking prasugrel before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. If a patient is to undergo elective surgery, and an antiplatelet effect is not desired, Efient should be discontinued at least 7 days prior to surgery. Increased frequency (3-fold) and severity of bleeding may occur in patients undergoing CABG surgery within 7 days of discontinuation of prasugrel (see section 4.8). The benefits and risks of prasugrel should be carefully considered in patients in whom the coronary anatomy has not been defined and urgent CABG is a possibility.

Hypersensitivity including angioedema

Hypersensitivity reactions including angioedema have been reported in patients receiving prasugrel, including in patients with a history of hypersensitivity reaction to clopidogrel. Monitoring for signs of hypersensitivity in patients with a known allergy to thienopyridines is advised (see section 4.8).

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

TTP has been reported with the use of prasugrel. TTP is a serious condition and requires prompt treatment.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Efient.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Warfarin: Concomitant administration of Efient with coumarin derivatives other than warfarin has not been studied. Because of the potential for increased risk of bleeding, warfarin (or other coumarin derivatives) and prasugrel should be co-administered with caution (see section 4.4).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Concomitant administration with chronic NSAIDs has not been studied. Because of the potential for increased risk of bleeding, chronic NSAIDs (including COX-2 inhibitors) and Efient should be co-administered with caution (see section 4.4).

Efient can be concomitantly administered with medicinal products metabolised by cytochrome P450 enzymes (including statins), or medicinal products that are inducers or inhibitors of cytochrome P450 enzymes. Efient can also be concomitantly administered with ASA, heparin, digoxin, and medicinal products that elevate gastric pH, including proton pump inhibitors and H₂ blockers. Although not studied in specific interaction studies, Efient has been co-administered in the phase 3 clinical trial with low molecular weight heparin, bivalirudin, and GP IIb/IIIa inhibitors (no information available regarding the type of GP IIb/IIIa inhibitor used) without evidence of clinically significant adverse interactions.

Effects of other medicinal products on Efient

Acetylsalicylic acid: Efient is to be administered concomitantly with acetylsalicylic acid (ASA). Although a pharmacodynamic interaction with ASA leading to an increased risk of bleeding is possible, the demonstration of the efficacy and safety of prasugrel comes from patients concomitantly treated with ASA.

Heparin: A single intravenous bolus dose of unfractionated heparin (100 U/kg) did not significantly alter the prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation. Likewise, prasugrel did not significantly alter the effect of heparin on measures of coagulation. Therefore, both medicinal products can be administered concomitantly. An increased risk of bleeding is possible when Efient is co-administered with heparin.

Statins: Atorvastatin (80 mg daily) did not alter the pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation. Therefore, statins that are substrates of CYP3A are not anticipated to have an effect on the pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation.

Medicinal products that elevate gastric pH: Daily co-administration of ranitidine (an H₂ blocker) or lansoprazole (a proton pump inhibitor) did not change the prasugrel active metabolite's AUC and T_{max}, but decreased the C_{max} by 14% and 29%, respectively. In the phase 3 clinical trial, Efient was administered without regard to co-administration of a proton pump inhibitor or H₂ blocker. Administration of the 60 mg prasugrel loading dose without concomitant use of proton pump inhibitors may provide most rapid onset of action.

Inhibitors of CYP3A: Ketoconazole (400 mg daily), a selective and potent inhibitor of CYP3A4 and CYP3A5, did not affect prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation or the prasugrel active metabolite's AUC and T_{max}, but decreased the C_{max} by 34% to 46%. Therefore, CYP3A inhibitors such as azol antifungals, HIV protease inhibitors, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin, and grapefruit juice are not anticipated to have a significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite.

Inducers of cytochromes P450: Rifampicin (600 mg daily), a potent inducer of CYP3A and CYP2B6, and an inducer of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2C8, did not significantly change the pharmacokinetics of prasugrel. Therefore, known CYP3A inducers such as rifampicin, carbamazepine, and other inducers of cytochromes P450 are not anticipated to have significant effect on the pharmacokinetics of the active metabolite.

Effects of Efient on other medicinal products

Digoxin: Prasugrel has no clinically significant effect on the pharmacokinetics of digoxin.

Medicinal products metabolised by CYP2C9: Prasugrel did not inhibit CYP2C9, as it did not affect the pharmacokinetics of S-warfarin. Because of the potential for increased risk of bleeding, warfarin and Efient should be co-administered with caution (see section 4.4).

Medicinal products metabolised by CYP2B6: Prasugrel is a weak inhibitor of CYP2B6. In healthy subjects, prasugrel decreased exposure to hydroxybupropion, a CYP2B6-mediated metabolite of bupropion, by 23%. This effect is likely to be of clinical concern only when prasugrel is co-administered with medicinal products for which CYP2B6 is the only metabolic pathway and have a narrow therapeutic window (e.g. cyclophosphamide, efavirenz).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

No clinical study has been conducted in pregnant or breast-feeding women.

Pregnancy

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Because animal reproduction

studies are not always predictive of a human response, Efient should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether prasugrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of prasugrel in breast milk. The use of prasugrel during breastfeeding is not recommended.

Fertility

Prasugrel had no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to an exposure 240 times the recommended daily human maintenance dose (based on mg/m²).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Prasugrel is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Safety in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI was evaluated in one clopidogrel-controlled study (TRITON) in which 6741 patients were treated with prasugrel (60 mg loading dose and 10 mg once daily maintenance dose) for a median of 14.5 months (5802 patients were treated for over 6 months, 4136 patients were treated for more than 1 year). The rate of study drug discontinuation due to adverse events was 7.2% for prasugrel and 6.3% for clopidogrel. Of these, bleeding was the most common adverse reaction for both drugs leading to study drug discontinuation (2.5% for prasugrel and 1.4% for clopidogrel).

Bleeding

Non-Coronary Artery Bypass Graft (CABG) related bleeding

In TRITON, the frequency of patients experiencing a non-CABG related bleeding event is shown in Table 1. The incidence of Non-CABG-related TIMI major bleeding, including life-threatening and fatal, as well as TIMI minor bleeding, was statistically significantly higher in subjects treated with prasugrel compared to clopidogrel in the UA/NSTEMI and All ACS populations. No significant difference was seen in the STEMI population. The most common site of spontaneous bleeding was the gastrointestinal tract (1.7% rate with prasugrel and 1.3% rate with clopidogrel); the most frequent site of provoked bleeding was the arterial puncture site (1.3% rate with prasugrel and 1.2% with clopidogrel).

Table 1: Incidence of Non-CABG related bleeding^a (% Patients)

Event	All ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N = 6741)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 6716)	Prasugrel ^b +ASA (N = 5001)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 4980)	Prasugrel ^b +ASA (N = 1740)	Clopidogrel ^b +ASA (N = 1736)
TIMI major bleeding ^c	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Life-threatening ^d	1.3	0.8	1.3	0.8	1.2	1.0
Fatal	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4	0.1
Symptomatic ICH ^e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
Requiring inotropes	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
Requiring surgical intervention	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
Requiring transfusion (≥ 4 units)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI minor bleeding ^f	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

- a Centrally adjudicated events defined by the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group criteria.
b Other standard therapies were used as appropriate.
c Any intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥ 5 g/dL.
d Life-threatening bleeding is a subset of TIMI major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.
e ICH=intracranial haemorrhage.
f Clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin of ≥ 3 g/dL but < 5 g/dL.

Patients ≥ 75 years old

Non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates:

Age	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 years (N=1785)*	9.0% (1.0% fatal)	6.9% (0.1% fatal)
< 75 years (N=11672)*	3.8% (0.2% fatal)	2.9% (0.1% fatal)
< 75 years (N=7180)**	2.0% (0.1% fatal) ^a	1.3% (0.1% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 years (N=2060)**	2.6% (0.3% fatal)	3.0% (0.5% fatal)

*TRITON study in ACS patients undergoing PCI

**TRILOGY-ACS study in patients not undergoing PCI (see 5.1):

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel if < 60 kg

Patients < 60 kg

Non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates:

Weight	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=664)*	10.1% (0% fatal)	6.5% (0.3% fatal)
≥ 60 kg (N=12672)*	4.2% (0.3% fatal)	3.3% (0.1% fatal)
≥ 60 kg (N=7845)**	2.2% (0.2% fatal) ^a	1.6% (0.2% fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N=1391)**	1.4% (0.1% fatal)	2.2% (0.3% fatal)

*TRITON study in ACS patients undergoing PCI

**TRILOGY-ACS study in patients not undergoing PCI (see 5.1):

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel if ≥ 75 years of age

Patients ≥ 60 kg and age < 75 years

In patients ≥ 60 kg and age < 75 years, non-CABG-related TIMI major or minor bleeding rates were 3.6% for prasugrel and 2.8% for clopidogrel; rates for fatal bleeding were 0.2% for prasugrel and 0.1% for clopidogrel.

CABG-related bleeding

In the phase 3 clinical trial, 437 patients underwent CABG during the course of the study. Of those patients, the rate of CABG-related TIMI major or minor bleeding was 14.1% for the prasugrel group and 4.5% in the clopidogrel group. The higher risk for bleeding events in subjects treated with prasugrel persisted up to 7 days from the most recent dose of study drug. For patients who received their thienopyridine within 3 days prior to CABG, the frequencies of TIMI major or minor bleeding were 26.7% (12 of 45 patients) in the prasugrel group, compared with 5.0% (3 of 60 patients) in the clopidogrel group. For patients who received their last dose of thienopyridine within 4 to 7 days prior to CABG, the frequencies decreased to 11.3% (9 of 80 patients) in the prasugrel group and 3.4% (3 of 89 patients) in the clopidogrel group. Beyond 7 days after drug discontinuation, the observed rates of CABG-related bleeding were similar between treatment groups (see section 4.4).

Bleeding Risk Associated with Timing of Loading Dose in NSTEMI

In a clinical study of NSTEMI patients (the ACCOAST study), where patients were scheduled to undergo coronary angiography within 2 to 48 hours after randomization, patients given a 30 mg loading dose on average 4 hours prior to coronary angiography followed by a 30 mg loading dose at the time of PCI had an increased risk of non-CABG peri-procedural bleeding and no additional benefit compared to patients receiving a 60 mg loading dose at the time of PCI (see sections 4.2 and 4.4). Non-CABG-related TIMI bleeding rates through 7 days for patients were as follows:

Adverse Reaction	Prasugrel Prior to Coronary Angiography ^a (N=2037) %	Prasugrel At time of PCI ^a (N=1996) %
TIMI Major bleeding ^b	1.3	0.5
Life-threatening ^c	0.8	0.2
Fatal	0.1	0.0
Symptomatic ICH ^d	0.0	0.0
Requiring inotropes	0.3	0.2
Requiring surgical intervention	0.4	0.1
Requiring transfusion (≥ 4 units)	0.3	0.1
TIMI Minor bleeding ^e	1.7	0.6

^aOther standard therapies were used as appropriate. The clinical study protocol provided for all patients to receive aspirin and a daily maintenance dose of prasugrel.

^bAny intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥ 5 g/dL.

^cLife-threatening is a subset of TIMI Major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.

^dICH=intracranial haemorrhage.

^eClinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin of ≥ 3 g/dL but < 5 g/dL.

Tabulated summary of adverse reactions

Table 2 summarises haemorrhagic and non-haemorrhagic adverse reactions in TRITON, or that were spontaneously reported, classified by frequency and system organ class. Frequencies are defined as follows:

Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: Haemorrhagic and Non-haemorrhagic adverse reactions

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Not Known
Blood and Lymphatic System disorders	Anaemia		Thrombocytopaenia	Thrombotic thrombocytopaenic purpura (TTP) -see section 4.4
Immune system disorders		Hypersensitivity including angioedema		
Eye disorders		Eye haemorrhage		
Vascular Disorders	Haematoma			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	Haemoptysis		
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal haemorrhage	Retroperitoneal haemorrhage Rectal haemorrhage Haematochezia Gingival bleeding		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash Ecchymosis			
Renal and urinary disorders	Haematuria			
General disorders and administration	Vessel puncture site haematoma			

<i>site conditions</i>	Puncture site haemorrhage			
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	Contusion	Post-procedural haemorrhage	Subcutaneous haematoma	

In patients with or without a history of TIA or stroke, the incidence of stroke in the phase 3 clinical trial was as follows (see section 4.4):

History of TIA or stroke	Prasugrel	Clopidogrel
Yes (N=518)	6.5% (2.3% ICH*)	1.2% (0% ICH*)
No (N=13090)	0.9% (0.2% ICH*)	1.0% (0.3% ICH*)

* ICH=intracranial haemorrhage.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Overdose of Efient may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. No data are available on the reversal of the pharmacological effect of prasugrel; however, if prompt correction of prolonged bleeding time is required, platelet transfusion and/or other blood products may be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Platelet aggregation inhibitors excluding heparin, ATC code: B01AC22.

Pharmacodynamics

Prasugrel is an inhibitor of platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the P2Y₁₂ class of ADP receptors on platelets. Since platelets participate in the initiation and/or evolution of thrombotic complications of atherosclerotic disease, inhibition of platelet function can result in the reduction of the rate of cardiovascular events such as death, myocardial infarction, or stroke.

Following a 60 mg loading dose of prasugrel, inhibition of ADP-induced platelet aggregation occurs at 15 minutes with 5 µM ADP and 30 minutes with 20 µM ADP. The maximum inhibition by prasugrel of ADP-induced platelet aggregation is 83% with 5 µM ADP and 79% with 20 µM ADP, in both cases with 89% of healthy subjects and patients with stable atherosclerosis achieving at least 50% inhibition of platelet aggregation by 1 hour. Prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation exhibits low between-subject (9%) and within-subject (12%) variability with both 5 µM and 20 µM ADP. Mean steady-state inhibition of platelet aggregation was 74% and 69% respectively for 5 µM ADP and 20 µM ADP, and was achieved following 3 to 5 days of administration of the 10 mg prasugrel maintenance dose preceded by a 60 mg loading dose. More than 98% of subjects had ≥ 20% inhibition of platelet aggregation during maintenance dosing.

Platelet aggregation gradually returned to baseline values after treatment in 7 to 9 days after administration of a single 60 mg loading dose of prasugrel and in 5 days following discontinuation of maintenance dosing at steady-state.

Switching data: Following administration of 75 mg clopidogrel once daily for 10 days, 40 healthy subjects were switched to prasugrel 10 mg once daily with or without a loading dose of 60 mg. Similar or higher inhibition of platelet aggregation was observed with prasugrel. Switching directly to prasugrel 60 mg loading dose resulted in the most rapid onset of higher platelet inhibition. Following administration of a 900 mg loading dose of clopidogrel (with ASA), 56 subjects with ACS were treated for 14 days with either prasugrel 10 mg once daily or clopidogrel 150 mg once daily, and then switched to either clopidogrel 150 mg or prasugrel 10 mg for another 14 days. Higher inhibition of platelet aggregation was observed in patients switched to prasugrel 10 mg compared with those treated with clopidogrel 150 mg. In a study of 276 ACS patients managed with PCI, switching from an initial loading dose of 600 mg clopidogrel or placebo administered upon presentation to the hospital prior to coronary angiography to a 60 mg loading dose of prasugrel administered at the time of percutaneous coronary intervention, resulted in a similar increased inhibition of platelet aggregation for the 72 hour duration of the study.

Efficacy and Safety in Acute Coronary Syndrome (ACS)

The phase 3 TRITON study compared Efient (prasugrel) with clopidogrel, both co-administered with ASA and other standard therapy. TRITON was a 13,608 patient, multicentre international, randomised, double blind, parallel group study. Patients had ACS with moderate to high risk UA, NSTEMI, or STEMI and were managed with PCI.

Patients with UA/NSTEMI within 72 hours of symptoms or STEMI between 12 hours to 14 days of symptoms were randomised after knowledge of coronary anatomy. Patients with STEMI within 12 hours of symptoms and planned for primary PCI could be randomised without knowledge of coronary anatomy. For all patients, the loading dose could be administered anytime between randomisation and 1 hour after the patient left the catheterisation lab.

Patients randomised to receive prasugrel (60 mg loading dose followed by 10 mg once daily) or clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg once daily) were treated for a median of 14.5 months (maximum of 15 months with a minimum of 6 months follow-up). Patients also received ASA (75 mg to 325 mg once daily). Use of any thienopyridine within 5 days before enrolment was an exclusion criterion. Other therapies, such as heparin and GPIIb/IIIa inhibitors, were administered at the discretion of the physician. Approximately 40% of patients (in each of the treatment groups) received GPIIb/IIIa inhibitors in support of PCI (no information available regarding the type of GPIIb/IIIa inhibitor used). Approximately 98% of patients (in each of the treatment groups) received antithrombins (heparin, low molecular weight heparin, bivalirudin, or other agent) directly in support of PCI.

The trial's primary outcome measure was the time to first occurrence of cardiovascular (CV) death, non-fatal myocardial infarction (MI), or non-fatal stroke. Analysis of the composite endpoint in the All ACS population (combined UA/NSTEMI and STEMI cohorts) was contingent on showing statistical superiority of prasugrel versus clopidogrel in the UA/NSTEMI cohort ($p < 0.05$).

All ACS population: Efient showed superior efficacy compared to clopidogrel in reducing the primary composite outcome events as well as the pre-specified secondary outcome events, including stent thrombosis (see Table 3). The benefit of prasugrel was apparent within the first 3 days and it persisted to the end of study. The superior efficacy was accompanied by an increase in major bleeding (see sections 4.4 and 4.8). The patient population was 92% Caucasian, 26% female, and 39% ≥ 65 years of age. The benefits associated with prasugrel were independent of the use of other acute and long-term cardiovascular therapies, including heparin/low molecular weight heparin, bivalirudin, intravenous GPIIb/IIIa inhibitors, lipid-lowering medicinal products, beta-blockers, and angiotensin converting enzyme inhibitors. The efficacy of prasugrel was independent of the ASA dose (75 mg to 325 mg once daily). The use of oral anticoagulants, non-study antiplatelet medicinal products and chronic NSAIDs was not allowed in TRITON. In the All ACS population, prasugrel was associated with a lower incidence of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke compared to clopidogrel, regardless of baseline characteristics such as age, sex, body weight, geographical region, use of GPIIb/IIIa inhibitors, and stent type. The benefit was primarily due to a significant decrease in non-fatal MI (see

Table 3). Subjects with diabetes had significant reductions in the primary and all secondary composite endpoints.

The observed benefit of prasugrel in patients ≥ 75 years was less than that observed in patients < 75 years. Patients ≥ 75 years were at increased risk of bleeding, including fatal (see sections 4.2, 4.4, and 4.8). Patients ≥ 75 years in whom the benefit with prasugrel was more evident included those with diabetes, STEMI, higher risk of stent thrombosis, or recurrent events.

Patients with a history of TIA or a history of ischaemic stroke more than 3 months prior to prasugrel therapy had no reduction in the primary composite endpoint.

Table 3: Patients with Outcome Events in TRITON Primary Analysis

Outcome Events	Prasugrel + ASA	Clopidogrel +ASA	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	p-value
All ACS	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Primary Composite Outcome Events Cardiovascular (CV) death, non fatal MI, or non fatal stroke	9.4	11.5	0.812 (0.732, 0.902)	< 0.001
Primary Individual Outcome Events				
CV death	2.0	2.2	0.886 (0.701, 1.118)	0.307
Nonfatal MI	7.0	9.1	0.757 (0.672, 0.853)	< 0.001
Nonfatal stroke	0.9	0.9	1.016 (0.712, 1.451)	0.930
UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Primary Composite Outcome Events CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	9.3	11.2	0.820 (0.726, 0.927)	0.002
CV death	1.8	1.8	0.979 (0.732, 1.309)	0.885
Nonfatal MI	7.1	9.2	0.761 (0.663, 0.873)	< 0.001
Nonfatal stroke	0.8	0.8	0.979 (0.633, 1.513)	0.922
STEMI	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Primary Composite Outcome Events CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	9.8	12.2	0.793 (0.649, 0.968)	0.019
CV death	2.4	3.3	0.738 (0.497, 1.094)	0.129
Nonfatal MI	6.7	8.8	0.746 (0.588, 0.948)	0.016
Nonfatal stroke	1.2	1.1	1.097 (0.590, 2.040)	0.770

In the All ACS population, analysis of each of the secondary endpoints showed a significant benefit ($p < 0.001$) for prasugrel versus clopidogrel. These included definite or probable stent thrombosis at study end (0.9% vs 1.8%; HR 0.498; CI 0.364, 0.683); CV death, nonfatal MI, or urgent target vessel revascularisation through 30 days (5.9% vs 7.4%; HR 0.784; CI 0.688, 0.894); all cause death, nonfatal MI, or nonfatal stroke through study end (10.2% vs 12.1%; HR 0.831; CI 0.751, 0.919); CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke or rehospitalisation for cardiac ischaemic event through study end (11.7% vs 13.8%; HR 0.838; CI 0.762, 0.921). Analysis of all cause death did not show any significant difference between prasugrel and clopidogrel in the All ACS population (2.76% vs 2.90%), in the UA/NSTEMI population (2.58% vs 2.41%), and in the STEMI population (3.28% vs 4.31%).

Prasugrel was associated with a 50% reduction in stent thrombosis through the 15 month follow-up period. The reduction in stent thrombosis with Efient was observed both early and beyond 30 days for both bare metal and drug eluting stents.

In an analysis of patients who survived an ischaemic event, prasugrel was associated with a reduction in the incidence of subsequent primary endpoint events (7.8% for prasugrel vs 11.9% for clopidogrel).

Although bleeding was increased with prasugrel, an analysis of the composite endpoint of death from any cause, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and non-CABG-related TIMI major haemorrhage favoured Efient compared to clopidogrel (Hazard ratio, 0.87; 95% CI, 0.79 to 0.95; $p = 0.004$). In TRITON, for every 1000 patients treated with Efient, there were 22 fewer patients with

myocardial infarction, and 5 more with non-CABG-related TIMI major haemorrhages, compared with patients treated with clopidogrel.

Results of a pharmacodynamic/pharmacogenomic study in 720 Asian ACS PCI patients demonstrated that higher levels of platelet inhibition are achieved with prasugrel compared to clopidogrel, and that prasugrel 60-mg loading dose/10-mg maintenance dose is an appropriate dose regimen in Asian subjects who weigh at least 60 kg and are less than 75 years of age (see section 4.2).

In a 30 month study (TRILOGY-ACS) in 9326 patients with UA/NSTEMI ACS medically managed without revascularisation (non-licensed indication), prasugrel did not significantly reduce the frequency of the composite endpoint of CV death, MI or stroke compared to clopidogrel. Rates of TIMI major bleeding (including life threatening, fatal and ICH) were similar in prasugrel and clopidogrel treated patients. Patients ≥ 75 years old or those below 60 kg (N=3022) were randomized to 5 mg prasugrel. As in the < 75 years old and ≥ 60 kg patients treated with 10 mg prasugrel, there was no difference between 5 mg prasugrel and 75 mg clopidogrel in CV outcomes. Rates of major bleeding were similar in patients treated with 5 mg prasugrel and those treated with 75 mg clopidogrel. Prasugrel 5 mg provided greater antiplatelet effect than clopidogrel 75 mg. Prasugrel should be used with caution in patients ≥ 75 years old and in patients weighing < 60 kg (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).

In a 30-day study (ACCOAST) in 4033 patients with NSTEMI with elevated troponin who were scheduled for coronary angiography followed by PCI within 2 to 48 hours after randomization, subjects who received prasugrel 30 mg loading dose on average 4 hours prior to coronary angiography followed by a 30 mg loading dose at the time of PCI (n=2037) had an increased risk of non-CABG peri-procedural bleeding and no additional benefit compared to patients receiving a 60 mg loading dose at the time of PCI (n=1996). Specifically, prasugrel did not significantly reduce the frequency of the composite endpoint of cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI), stroke, urgent revascularization (UR), or glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor bailout through 7 days from randomization in subjects receiving prasugrel prior to coronary angiography compared to patients receiving the full loading dose of prasugrel at the time of PCI, and the rate of the key safety objective for all TIMI major bleeding (CABG and non-CABG events) through 7 days from randomization in all treated subjects was significantly higher in subjects receiving prasugrel prior to coronary angiography versus patients receiving the full loading dose of prasugrel at the time of PCI. Therefore, in UA/NSTEMI patients, where coronary angiography is performed within 48 hours after admission, the loading dose should be given at the time of PCI. (See sections 4.2, 4.4, and 4.8)

5.2 Pharmacokinetic properties

Prasugrel is a prodrug and is rapidly metabolised *in vivo* to an active metabolite and inactive metabolites. The active metabolite's exposure (AUC) has moderate to low between-subject (27%) and within-subject (19%) variability. Prasugrel's pharmacokinetics are similar in healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Absorption

The absorption and metabolism of prasugrel are rapid, with peak plasma concentration (C_{max}) of the active metabolite occurring in approximately 30 minutes. The active metabolite's exposure (AUC) increases proportionally over the therapeutic dose range. In a study of healthy subjects, AUC of the active metabolite was unaffected by a high fat, high calorie meal, but C_{max} was decreased by 49% and the time to reach C_{max} (T_{max}) was increased from 0.5 to 1.5 hours. Efient was administered without regard to food in TRITON. Therefore, Efient can be administered without regard to food; however, the administration of prasugrel loading dose in the fasted state may provide most rapid onset of action (see section 4.2).

Distribution

Active metabolite binding to human serum albumin (4% buffered solution) was 98%.

Metabolism

Prasugrel is not detected in plasma following oral administration. It is rapidly hydrolysed in the

intestine to a thiolactone, which is then converted to the active metabolite by a single step of cytochrome P450 metabolism, primarily by CYP3A4 and CYP2B6 and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2C19. The active metabolite is further metabolised to two inactive compounds by S-methylation or conjugation with cysteine.

In healthy subjects, patients with stable atherosclerosis, and patients with ACS receiving Efient, there was no relevant effect of genetic variation in CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, or CYP2C19 on the pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation.

Elimination

Approximately 68% of the prasugrel dose is excreted in the urine and 27% in the faeces, as inactive metabolites. The active metabolite has an elimination half-life of about 7.4 hours (range 2 to 15 hours).

Special Populations

Elderly: In a study of healthy subjects between the ages of 20 and 80 years, age had no significant effect on pharmacokinetics of prasugrel or its inhibition of platelet aggregation. In the large phase 3 clinical trial, the mean estimated exposure (AUC) of the active metabolite was 19% higher in very elderly patients (≥ 75 years of age) compared to subjects < 75 years of age. Prasugrel should be used with caution in patients ≥ 75 years of age due to the potential risk of bleeding in this population (see sections 4.2 and 4.4). In a study in subjects with stable atherosclerosis, the mean AUC of the active metabolite in patients ≥ 75 years old taking 5 mg prasugrel was approximately half that in patients < 65 years old taking 10 mg prasugrel, and the antiplatelet effect of 5 mg was reduced but was non-inferior compared to 10 mg.

Hepatic impairment: No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate impaired hepatic function (Child Pugh Class A and B). Pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation were similar in subjects with mild to moderate hepatic impairment compared to healthy subjects. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in patients with severe hepatic impairment have not been studied. Prasugrel must not be used in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).

Renal impairment: No dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment, including patients with end stage renal disease (ESRD). Pharmacokinetics of prasugrel and its inhibition of platelet aggregation are similar in patients with moderate renal impairment (GFR $30 - < 50$ ml/min/ 1.73m^2) and healthy subjects. Prasugrel-mediated inhibition of platelet aggregation was also similar in patients with ESRD who required haemodialysis compared to healthy subjects, although C_{max} and AUC of the active metabolite decreased 51% and 42%, respectively, in ESRD patients.

Body weight: The mean exposure (AUC) of the active metabolite of prasugrel is approximately 30 to 40% higher in healthy subjects and patients with a body weight of < 60 kg compared to those weighing ≥ 60 kg. Prasugrel should be used with caution in patients with a body weight of < 60 kg due to the potential risk of bleeding in this population (see section 4.4). In a study in subjects with stable atherosclerosis, the mean AUC of the active metabolite in patients < 60 kg taking 5 mg prasugrel was 38% lower than in patients ≥ 60 kg taking 10 mg prasugrel, and the antiplatelet effect of 5 mg was similar to 10 mg.

Ethnicity: In clinical pharmacology studies, after adjusting for body weight, the AUC of the active metabolite was approximately 19% higher in Chinese, Japanese, and Korean subjects compared to that of Caucasians, predominantly related to higher exposure in Asian subjects < 60 kg. There is no difference in exposure among Chinese, Japanese, and Korean subjects. Exposure in subjects of African and Hispanic descent is comparable to that of Caucasians. No dose adjustment is recommended based on ethnicity alone.

Gender: In healthy subjects and patients, the pharmacokinetics of prasugrel are similar in men and women.

Paediatric population: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel have not been evaluated in a paediatric population (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, or toxicity to reproduction. Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Embryo-foetal developmental toxicology studies in rats and rabbits showed no evidence of malformations due to prasugrel. At a very high dose (> 240 times the recommended daily human maintenance dose on a mg/m² basis) that caused effects on maternal body weight and/or food consumption, there was a slight decrease in offspring body weight (relative to controls). In pre- and post-natal rat studies, maternal treatment had no effect on the behavioural or reproductive development of the offspring at doses up to an exposure 240 times the recommended daily human maintenance dose (based on mg/m²).

No compound-related tumours were observed in a 2-year rat study with prasugrel exposures ranging to greater than 75 times the recommended therapeutic exposures in humans (based on plasma exposures to the active and major circulating human metabolites). There was an increased incidence of tumours (hepatocellular adenomas) in mice exposed for 2 years to high doses (> 75 times human exposure), but this was considered secondary to prasugrel-induced enzyme-induction. The rodent-specific association of liver tumours and drug-induced enzyme induction is well documented in the literature. The increase in liver tumours with prasugrel administration in mice is not considered a relevant human risk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet Core:

Microcrystalline cellulose

Mannitol (E421)

Croscarmellose sodium

Hypromellose (E464)

Magnesium stearate

Film-Coat:

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide yellow (E172)

Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package to protect from air and moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium foil blisters in cartons of 14, 28, 30, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) and 98 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/503/008
EU/1/08/503/009
EU/1/08/503/010
EU/1/08/503/011
EU/1/08/503/012
EU/1/08/503/013
EU/1/08/503/014
EU/1/08/503/016

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 February 2009
Date of latest renewal: 13 November 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Lilly S.A.
Avda de la Industria 30
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Spain

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

• Additional risk minimisation measures

The MAH should provide educational material to all physicians who may be involved in treating patients with prasugrel. The format and means of dissemination, of this material should be discussed with the appropriate learned societies. The results of the discussion, and where appropriate the material, should be agreed with the national competent authority and be available prior to launch in each member state.

The educational material should include:

- A copy of the SPC
- Emphasis that:
 - Severe haemorrhagic events are more frequent in patients ≥ 75 years of age (including fatal events) or those weighing < 60 kg
 - Treatment with prasugrel is generally not recommended for patients of ≥ 75 years of age.

- If, after a careful individual benefit/risk evaluation by the prescribing physician, treatment is deemed necessary in the ≥ 75 years age group then following a loading dose of 60 mg, a reduced maintenance dose of 5mg should be prescribed.
- Patients weighing < 60 kg should have a reduced maintenance dose of 5mg

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON OF 5mg FILM-COATED TABLETS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Efient 5 mg film-coated tablets
prasugrel

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg prasugrel (as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
30x1 film-coated tablet
56 film-coated tablets
84 film-coated tablets
90x1 film-coated tablet
98 film-coated tablets
30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package to protect from air and moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/503/001 14 film-coated tablets
EU/1/08/503/002 28 film-coated tablets
EU/1/08/503/003 30x1 film-coated tablet
EU/1/08/503/004 56 film-coated tablets
EU/1/08/503/005 84 film-coated tablets
EU/1/08/503/006 90x1 film-coated tablet
EU/1/08/503/007 98 film-coated tablets
EU/1/08/503/015 30 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Efient 5 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTER OF 5 mg FILM-COATED TABLETS
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efient 5 mg film-coated tablets
prasugrel

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

<MON, TUE, WED, THU, FRI, SAT, SUN>

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON OF 10 mg FILM-COATED TABLETS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Efient 10 mg film-coated tablets
prasugrel

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 10 mg prasugrel (as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
30x1 film-coated tablet
56 film-coated tablets
84 film-coated tablets
90x1 film-coated tablet
98 film-coated tablets
30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package to protect from air and moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/503/008 14 film-coated tablets
EU/1/08/503/009 28 film-coated tablets
EU/1/08/503/010 30x1 film-coated tablet
EU/1/08/503/011 56 film-coated tablets
EU/1/08/503/012 84 film-coated tablets
EU/1/08/503/013 90x1 film-coated tablet
EU/1/08/503/014 98 film-coated tablets
EU/1/08/503/016 30 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

16. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Efient 10 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTER OF 10 mg FILM-COATED TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Efient 10 mg film-coated tablets
prasugrel

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. OTHER

<MON, TUE, WED, THU, FRI, SAT, SUN>

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Efient 10 mg film-coated tablets

Efient 5 mg film-coated tablets

Prasugrel

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet

1. What Efient is and what it is used for
2. What you need to know before you take Efient
3. How to take Efient
4. Possible side effects
5. How to store Efient
6. Contents of the pack and other information

1. What Efient is and what it is used for

Efient, which contains the active substance prasugrel, belongs to a group of medicines called anti-platelet agents. Platelets are very small cell particles that circulate in the blood. When a blood vessel is damaged, for example if it is cut, platelets clump together to help form a blood clot (thrombus). Therefore, platelets are essential to help stop bleeding. If clots form within a hardened blood vessel such as an artery they can be very dangerous as they can cut off the blood supply, causing a heart attack (myocardial infarction), stroke or death. Clots in arteries supplying blood to the heart may also reduce the blood supply, causing unstable angina (a severe chest pain).

Efient inhibits the clumping of platelets and so reduces the chance of a blood clot forming.

You have been prescribed Efient because you have already had a heart attack or unstable angina and you have been treated with a procedure to open blocked arteries in the heart. You may also have had one or more stents placed to keep open a blocked or narrowed artery supplying blood to the heart. Efient reduces the chances of you having a further heart attack or stroke or of dying from one of these atherothrombotic events. Your doctor will also give you acetylsalicylic acid (e.g. aspirin), another anti-platelet agent.

2. What you need to know before you take Efient

Do not take Efient

- If you are allergic (hypersensitive) to prasugrel or any of the other ingredients of Efient. An allergic reaction may be recognised as a rash, itching, a swollen face, swollen lips or shortness of breath. If this has happened to you, tell your doctor **immediately**.
- If you have a medical condition that is currently causing bleeding, such as bleeding from your stomach or intestines.
- If you have ever had a stroke or a transient ischaemic attack (TIA).
- If you have severe liver disease.

Warnings and precautions

You should tell your doctor before taking Efient if any of the situations mentioned below apply to you:

- If you have an increased risk of bleeding such as:
 - age of 75 years or older. Your doctor should prescribe a daily dose of 5 mg as there is a greater risk of bleeding in patients older than 75 years
 - a recent serious injury
 - recent surgery (including some dental procedures)
 - recent or recurrent bleeding from the stomach or intestines (e.g. a stomach ulcer or colon polyps)
 - body weight of less than 60 kg. Your doctor should prescribe a daily dose of 5 mg of Efient if you weigh less than 60 kg
 - renal (kidney) disease or moderate liver problems
 - taking certain types of medicines (see 'Taking other medicines' below)
 - planned surgery (including some dental procedures) in the next seven days. Your doctor may wish you to stop taking Efient temporarily due to the increased risk of bleeding
- If you have had allergic reactions (hypersensitivity) to clopidogrel or any other anti-platelet agent please tell your doctor before starting treatment with Efient. If you then take Efient and experience allergic reactions that may be recognised as a rash, itching, a swollen face, swollen lips or shortness of breath you need to tell your doctor **immediately**.

- **While you are taking Efient:**

You should tell your doctor immediately if you develop a medical condition called Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (or TTP) that includes fever and bruising under the skin that may appear as red pinpoint dots, with or without unexplained extreme tiredness, confusion, yellowing of the skin or eyes (jaundice) (see section 4 'Possible side effects').

Children and adolescents

Efient should not be used in children and adolescents below 18 years of age.

Other medicines and Efient

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription, dietary supplements and herbal remedies. It is particularly important to tell your doctor if you are being treated with clopidogrel (an anti-platelet agent), warfarin (an anti-coagulant), or "non steroidal anti inflammatory drugs" for pain and fever (such as ibuprofen, naproxen, etoricoxib). If given together with Efient these medicines may increase the risk of bleeding

Only take other medicines while you are on Efient if your doctor tells you that you can.

Pregnancy and breast-feeding

Tell your doctor if you become pregnant or are trying to become pregnant while you are taking Efient. You should use Efient only after discussing with your doctor the potential benefits and any potential risks to your unborn child.

If you are breast-feeding, ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Driving and using machines

Efient is unlikely to affect your ability to drive or use machines.

Efient contains lactose.

If you have been told by a doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Efient

Always take Efient exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The usual dose of Efient is 10 mg per day. You will start the treatment with a single dose of 60 mg. If you weigh less than 60 kg or are more than 75 years of age, the dose is 5 mg Efient per day. Your doctor will also tell you to take acetylsalicylic acid- (s)he will tell you the exact dose to take (usually between 75 mg and 325 mg daily).

You may take Efient with or without food. Take your dose at around the same time every day. Do not break or crush the tablet.

It is important that you tell your doctor, dentist and pharmacist, that you are taking Efient.

If you take more Efient than you should

Contact your doctor or hospital straight away, as you may be at risk of excessive bleeding. You should show the doctor your pack of Efient.

If you forget to take Efient

If you miss your scheduled daily dose, take Efient when you remember. If you forget your dose for an entire day, just resume taking Efient at its usual dose the next day. Do not take two doses in one day. For the 14, 28, 56 84 and 98 tablet pack sizes, you can check the day on which you last took a tablet of Efient by referring to the calendar printed on the blister.

If you stop taking Efient

Do not stop taking Efient without consulting your doctor; if you stop taking Efient too soon, your risk of a heart attack may be higher.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, Efient can cause side effects, although not everybody gets them.

Contact your doctor **immediately** if you notice any of the following:

- Sudden numbness or weakness of the arm, leg or face, especially if only on one side of the body
- sudden confusion, difficulty speaking or understanding others
- sudden difficulty in walking or loss of balance or co-ordination
- sudden dizziness or sudden severe headache with no known cause

All of the above may be signs of a stroke. Stroke is an uncommon side effect of Efient in patients who have never had a stroke or transient ischaemic attack (TIA).

Also contact your doctor **immediately** if you notice any of the following:

- fever and bruising under the skin that may appear as red pinpoint dots, with or without unexplained extreme tiredness, confusion, yellowing of the skin or eyes (jaundice). (see section 2 ‘What you need to know before you take Efient’)
- A rash, itching, or a swollen face, swollen lips/tongue, or shortness of breath. These may be signs of a severe allergic reaction (see section 2 ‘What you need to know before you take Efient’)

Tell your doctor **promptly** if you notice any of the following:

- Blood in your urine
- Bleeding from your rectum, blood in your stools or black stools
- Uncontrollable bleeding, for example from a cut

All of the above may be signs of bleeding, the most common side effect with Efient. Although uncommon, severe bleeding can be life-threatening.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- Bleeding in the stomach or bowels
- Bleeding from a needle puncture site
- Nose bleeds
- Skin rash
- Small red bruises on the skin (ecchymoses)
- Blood in urine
- Haematoma (bleeding under the skin at the site of an injection, or into a muscle, causing swelling)
- Low haemoglobin or red blood cell count (anaemia)
- Bruising

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

- Allergic reaction (rash, itching, swollen lips/tongue, or shortness of breath)
- Spontaneous bleeding from the eye, rectum, gums or in the abdomen around the internal organs
- Bleeding after surgery
- Coughing up blood
- Blood in stools

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)

- Low blood platelet count
- Subcutaneous haematoma (bleeding under the skin causing a swelling)

Reporting of side effects

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Efient

Keep out of the sight and reach of children.

Do not use Efient after the expiry date, which is stated on the blister and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package to protect from air and moisture.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Efient contains

- The active substance is prasugrel.
Efient 10 mg: Each tablet contains 10 mg of prasugrel (as hydrochloride).
Efient 5 mg: Each tablet contains 5 mg of prasugrel (as hydrochloride).
- The other ingredients are microcrystalline cellulose, mannitol (E421), croscarmellose sodium, hypromellose (E464) magnesium stearate, lactose monohydrate, titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide red (10 mg tablets only) (E172), iron oxide yellow (E172) and talc.

What Efient looks like and contents of the pack

Efient 10 mg: The tablets are beige and double-arrow shaped, with "10 MG" debossed on one side and "4759" on the other.

Efient 5 mg: The tablets are yellow and double-arrow-shaped, with "5 MG" debossed on one side and "4760" on the other.

Efient is available in packs of 14, 28, 30, 56, 84, 90 and 98 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Eli Lilly Nederland BV

Grootslag 1 – 5

NL-3991 RA, Houten

The Netherlands.

Manufacturer:

Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30

28108 Alcobendas

Madrid

Spain.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Belgique/België/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. +359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: +420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172-273-2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Daiichi Sankyo España, S.A.

Tel: +34 (0) 91 539 99 11

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32 (0) 10 48 95 95

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: +356 25600 500

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 20 4 07 20 72

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: +47 22 88 18 00

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 481 06 45

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel. +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Lda.

Tel: +351 21 4232010

France

Daiichi Sankyo France SAS
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Co (Ireland) Limited
Tel: 00 353 (0) 1 661 43 77

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39 (0) 06 85 2551

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 7378800

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 1753 893 600

This leaflet was revised in {MM/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

1. 医薬品名

Efient 10 mg フィルムコーティング錠

2. 成分及び含有量

1 錠中、プラスグレル 10 mg（塩酸塩として）を含有する。

既知の作用を有する添加物：1 錠中、乳糖 2.1 mg を含有する。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

横長六角形のベージュ色の錠剤で、片側に「10 MG」、反対側に「4759」と刻印されている。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Efient は、アスピリンとの併用投与で、primary 又は delayed 経皮的冠動脈インターベンション(PCI) を施行する成人の急性冠症候群〔すなわち、不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞（UA/NSTEMI）、又は ST 上昇心筋梗塞（STEMI）〕患者に対するアテローム血栓性イベントの予防に用いられる。

4.2 用法・用量

用量

成人

Efient は初回負荷用量 60 mg を単回投与し、以降は 10 mg を 1 日 1 回投与する。UA/NSTEMI 患者に対しては、入院後 48 時間以内に冠動脈造影が行われる場合、PCI 施行時に限定して初回負荷用量を投与すること（4.4 項及び 4.8 項を参照）。Efient 投与中の患者にはアスピリンを毎日（75 mg ～325 mg）併用投与すること。

PCI を施行した急性冠症候群（ACS）患者に Efient などの抗血小板薬の投与を早期中止すると、患者の基礎疾患が原因で血栓症、心筋梗塞、死亡のリスクが高くなる可能性がある。Efient の中止が臨床的に必要でなければ、最長 12 ヶ月間の投与が推奨される（4.4 項を参照）。

75 歳以上の患者

一般的に、75 歳以上の患者への Efient の投与は推奨されない。処方医師が患者のベネフィット／リスクを注意深く評価した後（4.4 項を参照）、75 歳以上の患者への投与が必要と考えられる場合は、初回負荷用量 60 mg を投与した後、維持用量を 5 mg に減量して処方すること。75 歳以上の患者は出血しやすく、プラスグレル活性代謝物の曝露量が高い（4.4 項及び 4.8 項を参照）。

体重 60 kg 未満の患者

Efient は初回負荷用量 60 mg を単回投与し、以降は 5 mg を 1 日 1 回投与する。維持用量 10 mg は推奨されない。理由は、10 mg を 1 日 1 回投与した場合、体重 60 kg 未満の患者は体重 60 kg 以上

の患者と比較してプラスグレル活性代謝物の曝露量が高くなり、出血リスクが高くなるためである（4.4 項及び 4.8 項を参照）。

腎機能障害患者

腎機能障害患者（末期腎不全患者を含む）に対して用量調節の必要はない。腎機能障害患者に対する投与経験は少ない（4.4 項を参照）。

肝機能障害患者

軽度～中等度（Child Pugh 分類 A 及び B）の肝機能障害患者に対して用量調節の必要はない。軽度～中等度の肝機能障害患者に対する投与経験は少ない（4.4 項を参照）。Efient は、重度の肝機能障害患者（Child Pugh 分類 C）には禁忌である。

小児集団

18 歳未満の患者に対する Efient の安全性及び有効性は確立しておらず、データがない。

用法

経口投与。Efient は食事の有無にかかわらず投与できる。空腹時にプラスグレル初回負荷用量 60 mg を投与すると、最も速い薬効発現が得られる。錠剤を破砕したり割ったりしないこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症。

出血している患者。

脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴。

重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）。

4.4 警告及び使用上の注意

出血リスク

第 III 相臨床試験（TRITON）の主要な除外基準は、出血の高リスク、貧血、血小板減少症、病的頭蓋内所見の既往歴などであった。Efient 及びアスピリンを投与し PCI を施行した急性冠症候群患者は、TIMI 基準による大出血及び小出血のリスクが高くなることが示された。したがって、出血リスクの高い患者に対する Efient の投与は、虚血イベントの予防に関するベネフィットが重篤な出血のリスクを上回ると考えられる場合にのみ考慮すること。このことは特に以下の患者に適用される。

- ・ 75 歳以上の患者（下記参照）。
- ・ 出血傾向（例えば最近の外傷、最近の手術、最近又は再発性の胃腸出血、活動性消化性潰瘍疾患）を有する患者。
- ・ 体重が 60 kg 未満の患者（4.2 項及び 4.8 項を参照）。このような患者には維持用量 10 mg は推奨されない。維持用量は 5 mg とすること。
- ・ 出血リスクを高める可能性のある医薬品〔経口抗凝固薬、クロピドグレル、非ステロイド性

抗炎症薬（NSAID）、線維素溶解薬など] を併用投与している患者。

Efient 薬理作用の中和が必要な出血している患者に対しては、血小板の輸血が有用な場合がある。

75 歳以上の患者への Efient の投与は一般的に推奨されないため、処方医師が患者のベネフィット／リスクを注意深く評価し、虚血イベントの予防に関するベネフィットが重篤な出血のリスクを上回ることが示された場合にのみ、慎重に投与すること。第 III 相臨床試験では、75 歳以上の患者は 75 歳未満の患者と比較して出血（致死性出血を含む）のリスクが高かった。処方する場合、維持用量は低用量の 5 mg とすること。維持用量 10 mg は推奨されない(4.2 項及び 4.8 項を参照)。

腎機能障害患者（末期腎不全患者を含む）及び中等度の肝機能障害患者に対し、プラスグレルを用いた治療経験は少ない。このような患者は出血リスクが高い可能性があるため、プラスグレルを慎重に投与すること。

プラスグレルを服用（アスピリンと併用）している場合は通常より止血に時間がかかる可能性があるため、異常な出血（部位や期間）があれば担当医師に報告するように患者を指導すること。

NSTEMI 患者における初回負荷用量の投与時期に関連する出血のリスク

NSTEMI 患者の臨床試験（ACCOAST 試験）では、無作為化後 2～48 時間以内に冠動脈造影を行うこととしており、冠動脈造影の平均 4 時間前にプラスグレルの初回負荷用量を投与した場合、PCI 施行時にプラスグレルの初回負荷用量を投与した場合と比べて、周術期の大出血及び小出血のリスクが高まった。したがって UA/NSTEMI 患者では、入院後 48 時間以内に冠動脈造影を行う場合には、PCI 施行時に初回負荷用量を投与すること（4.2 項及び 4.8 項を参照）。

手術

手術の計画が立てられる前、及び新規の医薬品を服用する前に、プラスグレルを服用していることを医師や歯科医に知らせるよう、患者を指導すること。患者が待機的手術を予定している場合、及び抗血小板作用が望ましくない場合は、手術の 7 日以上前に Efient 投与を中止する必要がある。プラスグレル投与中止後 7 日以内に冠動脈バイパス術（CABG）を施行した患者は、出血の頻度が高くなったり（3 倍）、出血の重症度が高くなったりする可能性がある（4.8 項を参照）。冠動脈の解剖学的構造が明らかになっておらず、緊急 CABG を施行する可能性のある患者に対しては、プラスグレルのベネフィットとリスクを慎重に考慮すること。

過敏症 Hypersensitivity（血管浮腫 Angioedema を含む）

プラスグレル投与患者（クロピドグレルに対する過敏症反応の既往歴を有する患者を含む）で過敏症反応 hypersensitivity reaction（血管浮腫 angioedema を含む）が報告されている。チエノピリジンに対するアレルギーがある患者には過敏症 hypersensitivity の徴候のモニタリングが推奨される（4.8 項を参照）。

血栓性血小板減少性紫斑病 *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)*

プラスグレル投与による TTP が報告されている。TTP は重篤な症状であり、迅速な治療を必要とする。

乳糖

まれに認められる遺伝性のガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症、及びグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者には Efient を投与しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ワルファリン：ワルファリン以外のクマリン誘導体と Efient との併用投与は検討されていない。出血リスクが高くなる可能性があるため、ワルファリン（又は他のクマリン誘導体）とプラスグレルとの併用投与は慎重に行うこと（4.4 項を参照）。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）：NSAID との長期併用投与は検討されていない。出血リスクが高くなる可能性があるため、NSAID（COX-2 阻害剤を含む）と Efient との長期併用投与は慎重に行うこと（4.4 項を参照）。

Efient は、チトクローム P450 酵素で代謝される医薬品（スタチンを含む）、又はチトクローム P450 酵素の誘導剤又は阻害剤と併用投与することができる。また Efient は、アスピリン、ヘパリン、ジゴキシン、及び胃内 pH を上昇させる医薬品（プロトンポンプ阻害剤や H₂ ブロッカーを含む）と併用投与することができる。特異的な相互作用に関する試験では検討されていないが、第 III 相臨床試験で Efient を低分子ヘパリン、ビバリルジン、GP IIb/IIIa 阻害剤（用いた GP IIb/IIIa 阻害剤に関する情報はない）と併用投与したところ、臨床的に重要な有害な相互作用の証拠は認められなかった。

他の医薬品が Efient に及ぼす影響

アスピリン：Efient はアスピリンと併用投与することになっている。アスピリンとの薬力学的相互作用により出血リスクが高まる可能性があるが、プラスグレルの有効性及び安全性は、アスピリンとの併用投与患者において確認されている。

ヘパリン：未分画ヘパリン（100 U/kg）の静脈内単回ボラス投与により、プラスグレルによる血小板凝集阻害が大きく変化することはなかった。同様に、プラスグレルは凝固指標に及ぼすヘパリンの影響を大きく変えることはなかった。したがって、両医薬品は併用投与することができる。Efient をヘパリンと併用投与すると出血リスクが高まる可能性がある。

スタチン：アトルバスタチン（80 mg/日）を投与しても、プラスグレルの薬物動態もプラスグレルによる血小板凝集阻害も変化しなかった。したがって、CYP3A の基質であるスタチンは、プラスグレルの薬物動態及びプラスグレルによる血小板凝集阻害に影響を及ぼすとは予想されない。

胃内 pH を上昇させる医薬品：ラニチジン（H₂ ブロッカー）やランソプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）と毎日併用投与しても、プラスグレル活性代謝物の AUC も T_{max} も変化しなかったが、C_{max} はラニチジンの場合 14%、ランソプラゾールの場合 29%低下した。第 III 相臨床試験では、プロトンポンプ阻害剤や H₂ ブロッカーの併用投与は考慮せずに Efient を投与した。プラスグレル初回負荷用量 60 mg をプロトンポンプ阻害剤と併用せずに投与した場合に、最も速く薬効が発現する。

CYP3A 阻害物質:CYP3A4 及び CYP3A5 の選択的かつ強力な阻害剤であるケトコナゾール (400 mg/日) を投与しても、プラスグレルによる血小板凝集阻害もプラスグレル活性代謝物の AUC 及び T_{max} も影響を受けなかったが、C_{max} は 34%~46%低下した。したがって、アゾール系抗真菌薬、HIV プロテアーゼ阻害剤、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ベラパミル、ジルチアゼム、インジナビル、シプロフロキサシン、及びグレープフルーツジュースなどの CYP3A 阻害物質は、活性代謝物の薬物動態に重大な影響を及ぼすとは予想されない。

チトクローム P450 の誘導物質:CYP3A 及び CYP2B6 の強力な誘導剤であり、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2C8 の誘導剤であるリファンピシン (600 mg/日) を投与しても、プラスグレルの薬物動態が大きく変化することはない。したがって、リファンピシン、カルバマゼピン、その他のチトクローム P450 の誘導物質などの既知の CYP3A 誘導剤は、活性代謝物の薬物動態に重大な影響を及ぼすとは予想されない。

その他の医薬品に及ぼす Efient の影響

ジゴキシン: プラスグレルはジゴキシンの薬物動態に対して臨床的に重要な影響を及ぼさない。

CYP2C9 で代謝される医薬品: プラスグレルは CYP2C9 を阻害せず、S-ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。出血リスクが高まる可能性があるため、ワルファリンと Efient との併用投与は慎重に行う必要がある (4.4 項を参照)。

CYP2B6 により代謝される医薬品: プラスグレルは CYP2B6 の弱い阻害剤である。健康被験者では、プラスグレルはブプロピオンの CYP2B6 による代謝物であるヒドロキシブプロピオンの曝露量を 23%減少させた。この作用は、プラスグレルを、CYP2B6 が唯一の代謝経路であり治療域が狭い医薬品 (例えばシクロホスファミドやエファビレンツ) と併用投与した場合にのみ臨床的懸念になりうると考えられる。

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

妊婦及び授乳婦に関する臨床試験は実施されていない。

妊娠

動物試験では、妊娠、胚・胎児発生、分娩、生後発育に関して直接的な悪影響は示されていない。動物生殖試験からヒトの反応が必ずしも予測できるわけではないため、妊娠中の Efient の投与は、

母体へのベネフィットの可能性が胎児へのリスクの可能性を上回る場合に限ること。

授乳

プラスグレルがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。動物試験ではプラスグレルの乳汁中への移行が示されている。授乳中のプラスグレル投与は推奨されない。

受胎能

プラスグレルは、経口投与で、ヒトの推奨維持用量の 240 倍 (mg/m^2 換算) の曝露量まで雌雄ラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

プラスグレルは、自動車の運転及び機械操作能力に対しては影響しない、もしくは影響を無視できると考えられる。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

クロピドグレルを対照とした 1 つの試験 (TRITON) で PCI を施行した急性冠症候群患者における安全性を評価した。本試験では患者 6741 名に対してプラスグレル (初回負荷用量 60 mg 及び維持用量 10 mg を 1 日 1 回) を 14.5 ヶ月間 (中央値) 投与した (5802 名に 6 ヶ月超、4136 名に 1 年超投与)。有害事象による薬剤投与中止率は、プラスグレル群で 7.2%、クロピドグレル群で 6.3% であった。このうち、投与中止に至った有害事象は両剤とも出血 **bleeding** が最も多かった (プラスグレル群 2.5%、クロピドグレル群 1.4%)。

出血 Bleeding

冠動脈バイパス術 (CABG) に関連しない出血

TRITON で認められた CABG に関連しない出血の発現率を表 1 に示す。CABG に関連しない TIMI 基準の大出血 (生命を脅かす出血及び致死性出血を含む) 並びに TIMI 基準の小出血の発現率は、UA/NSTEMI 患者及び全 ACS 患者で、プラスグレル群の方がクロピドグレル群と比較して統計的に有意に高かった。STEMI 患者では統計的有意差は認められなかった。自然発生の出血が最も多く認められた部位は消化管であり (プラスグレル群 1.7%、クロピドグレル群 1.3%)、外的要因による出血が最も多く認められた部位は動脈穿刺部位であった (プラスグレル群 1.3%、クロピドグレル群 1.2%)。

表 1 : CABG に関連しない出血^aの発現率 [患者の割合 (%)]

イベント	全 ACS 患者		UA/NSTEMI 患者		STEMI 患者	
	プラスグレル ^b + アスピリン (N = 6741)	クロピドグレル ^b + アスピリン (N = 6716)	プラスグレル ^b + アスピリン (N = 5001)	クロピドグレル ^b + アスピリン (N = 4980)	プラスグレル ^b + アスピリン (N = 1740)	クロピドグレル ^b + アスピリン (N = 1736)
TIMI 基準の大出血 ^c	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
生命を脅かす出血 ^d	1.3	0.8	1.3	0.8	1.2	1.0
致死性出血	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4	0.1
症候性 ICH ^e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
強心薬が必要な出血	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
外科的介入が必要な出血	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
輸血 (4 単位以上) が必要な出血	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI 基準の小出血 ^f	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

a 心筋梗塞の血栓溶解 (TIMI) 研究グループの基準により定められ、判定されたイベント。

b 必要に応じて他の標準療法を用いた。

c 頭蓋内出血又はヘモグロビン 5 g/dL 以上の減少を伴う臨床的に明らかな出血

d 生命を脅かす出血は TIMI 基準の大出血の一部であり、下にインデントされた種類を含む。患者は複数の行で計数される可能性がある。

e ICH = 頭蓋内出血

f ヘモグロビン 3 g/dL 以上～5 g/dL 未満の減少を伴う臨床的に明らかな出血

75 歳以上の患者

CABG に関連しない TIMI 基準の大出血又は小出血の発現率は、以下のとおりであった。

年齢	プラスグレル 10 mg	クロピドグレル 75 mg
75 歳以上 (N = 1785) *	9.0% (致死性 1.0%)	6.9% (致死性 0.1%)
75 歳未満 (N = 11672) *	3.8% (致死性 0.2%)	2.9% (致死性 0.1%)
75 歳未満 (N = 7180) **	2.0% (致死性 0.1%) ^a	1.3% (致死性 0.1%)
	プラスグレル 5 mg	クロピドグレル 75 mg
75 歳以上 (N = 2060) **	2.6% (致死性 0.3%)	3.0% (致死性 0.5%)

*PCI を施行した ACS 患者における TRITON 試験

**PCI を施行しない患者における TRILOGY-ACS 試験：

a プラスグレル 10 mg。ただし体重 60 kg 未満の場合はプラスグレル 5 mg。

60 kg 未満の患者

CABG に関連しない TIMI 基準の大出血又は小出血の発現率は、以下のとおりであった。

体重	プラスグレル 10 mg	クロピドグレル 75 mg
60 kg 未満 (N = 664) *	10.1% (致死性 0%)	6.5% (致死性 0.3%)
60 kg 以上 (N = 12672) *	4.2% (致死性 0.3%)	3.3% (致死性 0.1%)

60 kg 以上 (N = 7845) **	2.2% (致死性 0.2%) ^a	1.6% (致死性 0.2%)
	プラスグレル 5 mg	クロピドグレル 75 mg
60 kg 未満 (N = 1391) **	1.4% (致死性 0.1%)	2.2% (致死性 0.3%)

*PCI を施行した ACS 患者における TRITON 試験

**PCI を施行しない患者における TRILOGY-ACS 試験:

^a プラスグレル 10 mg。ただし年齢が 75 歳以上の場合はプラスグレル 5 mg。

60 kg 以上 75 歳未満の患者

体重が 60 kg 以上で年齢が 75 歳未満の患者では、CABG に関連しない TIMI 基準の大出血又は小出血の発現率は、プラスグレル群で 3.6%、クロピドグレル群で 2.8%であり、致死性出血の発現率はプラスグレル群で 0.2%、クロピドグレル群で 0.1%であった。

冠動脈バイパス術 (CABG) に関連する出血

第 III 相臨床試験では、437 名の患者が試験期間中に CABG を施行した。このうち、CABG に関連する TIMI 基準の大出血又は小出血の発現率は、プラスグレル群で 14.1%、クロピドグレル群で 4.5%であった。プラスグレル投与被験者は、出血イベントの高リスクが直近の被験薬投与から最長 7 日間持続した。CABG 前 3 日以内にチエノピリジン投与した患者での、TIMI 基準の大出血又は小出血の発現率は、プラスグレル群で 26.7% (45 名中 12 名) であったのに対し、クロピドグレル群では 5.0% (60 名中 3 名) であった。CABG 前 4～7 日以内にチエノピリジンを最終投与した患者での発現率は、プラスグレル群で 11.3% (80 名中 9 名) に減少し、クロピドグレル群で 3.4% (89 名中 3 名) に減少した。薬剤投与中止後 7 日を超えた場合は、CABG に関連する出血の発現率は投与群間で同程度であった (4.4 項を参照)。

NSTEMI 患者における初回負荷用量の投与時期に関連する出血のリスク

NSTEMI 患者の臨床試験 (ACCOAST 試験) では、無作為化後 2～48 時間以内に冠動脈造影を行うこととしており、PCI 施行時にプラスグレルの初回負荷用量 60 mg を投与した患者に比べ、冠動脈造影の平均 4 時間前に 30 mg 及び PCI 施行時に 30 mg を負荷投与した患者では、CABG に関連しない周術期の出血リスクが高まり、さらなる有効性は認められなかった (4.2 項及び 4.4 項を参照)。CABG に関連しない TIMI 基準の出血の、投与開始後 7 日間の発現率は以下の通りである:

イベント	冠動脈造影前にプラスグレルを投与した場合 ^a (N=2037) %	PCI 施行時にプラスグレルを投与した場合 ^a (N=1996) %
TIMI基準の大出血 ^b	1.3	0.5
生命を脅かす出血 ^c	0.8	0.2
致死性出血	0.1	0.0

症候性 ICH ^d	0.0	0.0
強心薬が必要な出血	0.3	0.2
外科的介入が必要な出血	0.4	0.1
輸血（4 単位以上）が必要な出血	0.3	0.1
TIMI基準の小出血 ^e	1.7	0.6

a 必要に応じて他の標準療法を用いた。治験実施計画書では、全患者にアスピリン及びプラスグレル維持用量を投与するよう規定していた。

b 頭蓋内出血又はヘモグロビン 5 g/dL 以上の減少を伴う臨床的に明らかな出血

c 生命を脅かす出血は TIMI 基準の大出血の一部であり、下にインデントされた出血を含む。患者は複数の行で計数される可能性がある。

d ICH = 頭蓋内出血

e ヘモグロビン 3 g/dL 以上～5 g/dL 未満の減少を伴う臨床的に明らかな出血

副作用の概要表

TRITON で認められた、又は自主的に報告された出血性及び非出血性の副作用を、発現頻度及び器官別大分類別に表 2 に要約する。頻度は以下のように定義する。

非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上 1/10 未満）、多くない（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）、極めてまれ（1/10000 未満）、及び不明（得られたデータでは評価できない）。

表 2：出血性及び非出血性の副作用

器官別大分類	多い	多くない	まれ	不明
血液およびリンパ系障害 <i>Blood and lymphatic system disorders</i>	貧血 Anaemia		血小板減少症 Thrombocytopaenia	血栓性血小板減少性紫斑病 Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) — 4.4 項を参照。
免疫系障害 <i>Immune system disorders</i>		過敏症 Hypersensitivity (血管浮腫 angioedema を含む)		
眼障害 <i>Eye disorders</i>		眼出血 Eye haemorrhage		
血管障害 <i>Vascular disorders</i>	血腫 Haematoma			
呼吸器、胸郭および縦隔障害 <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	鼻出血 Epistaxis	喀血 Haemoptysis		
胃腸障害 <i>Gastrointestinal</i>	胃腸出血 Gastrointestinal	後腹膜出血 Retroperitoneal		

<i>disorders</i>	haemorrhage	haemorrhage 直腸出血 Rectal haemorrhage 血便排泄 Haematochezia 歯肉出血 Gingival bleeding		
皮膚および皮下組織障害 <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	発疹 Rash 斑状出血 Ecchymosis			
腎および尿路障害 <i>Renal and urinary disorders</i>	血尿 Haematuria			
一般・全身障害および投与部位の状態 <i>General disorders and administration site conditions</i>	血管穿刺部位血腫 Vessel puncture site haematoma 穿刺部位出血 Puncture site haemorrhage			
傷害、中毒および処置合併症 <i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	挫傷 Contusion	処置後出血 Post-procedural haemorrhage	皮下血腫 Subcutaneous haematoma	

TIA 又は脳卒中の既往歴のある患者及び既往歴のない患者では、第 III 相臨床試験における脳卒中の発現率は以下のとおりであった（4.4 項を参照）。

TIA 又は脳卒中の既往歴	プラスグレル	クロピドグレル
あり (N = 518)	6.5% (ICH* 2.3%)	1.2% (ICH* 0%)
なし (N = 13090)	0.9% (ICH* 0.2%)	1.0% (ICH* 0.3%)

* ICH = 頭蓋内出血

副作用が疑われる症例の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。これは、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングを可能とする。医療従事者は、別表に記載されている国別の報告システムにより、副作用が疑われる症例を報告すること。

4.9 過量投与

Efient を過量投与すると、出血時間が延長し、その後出血性合併症が発現する可能性がある。プラスグレルの薬理作用の中和に関するデータは得られていない。しかし、出血時間延長を直ちに是正する必要がある場合は、血小板輸血及び／又は他の血液製剤の使用を考慮すること。

Prasugrel hydrochloride: Core Data Sheet

1.7 同種同効品一覧表

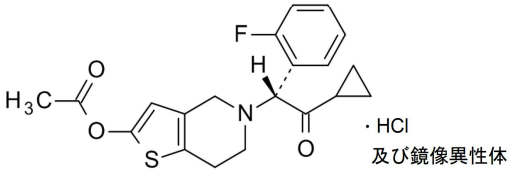
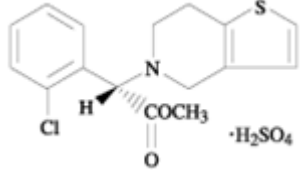
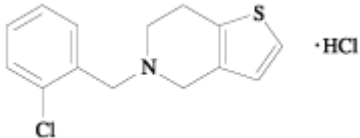
同種同効品として、プラビックス錠 25 mg／プラビックス錠 75 mg、パナルジン錠 100 mg／パナルジン細粒 10%の効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意などを、本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1/11)

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
販売名	エフィエント錠 3.75 mg／5 mg	プラビックス錠 25mg／75mg	パナルジン錠 100mg／細粒 10%
会社名	第一三共株式会社	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	—	2006年1月23日	1981年6月4日（錠）、1989年2月23日（細粒）
再評価年月	—	—	—
再審査年月	—	—	1989年1月
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品（パナルジン錠 100mg、パナルジン細粒 10%<1g 分包品>） 劇薬、処方せん医薬品（パナルジン細粒 10%<100g 包装品>）
構造式			
剤形・含量	フィルムコーティング錠 1錠中にプラスグレル塩酸塩 4.12 mg 又は 5.49 mg（プラスグレルとして 3.75 mg 又は 5 mg）含有	フィルムコーティング錠 1錠中にクロピドグレル 25mg 又は 75mg（クロピドグレル硫酸塩として 32.63mg 又は 97.88mg）含有	フィルムコーティング錠：1錠中に日局チクロピジン塩酸塩 100mg 含有 コーティング細粒：1g 中に日局チクロピジン塩酸塩 100mg 含有
効能又は効果	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞	○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 ○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 ○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	○血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善 ○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善 ○虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）に伴う血栓・塞栓の治療 ○クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善
効能又は効果に関連する使用上の注意	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。	○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合 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、以後の投与は控えること。	—

1.7 同種同効品一覧表

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (2/11)

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
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 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。	<p>○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与する。</p> <p>○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。</p>	<p>○血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善には、チクロピジン塩酸塩として、通常成人 1 日 200～300mg（錠：2～3 錠または細粒：2～3g）を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善には、チクロピジン塩酸塩として、通常成人 1 日 300～600mg（錠：3～6 錠または細粒：3～6g）を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>○虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療には、チクロピジン塩酸塩として、通常成人 1 日 200～300mg（錠：2～3 錠または細粒：2～3g）を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。なお、1 日 200mg（錠：2 錠または細粒：2g）の場合には 1 回に投与することもできる。</p> <p>○クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善には、チクロピジン塩酸塩として、通常成人 1 日 300mg（錠：3 錠または細粒：3g）を 3 回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
用法及び用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. アスピリン（81～100 mg/日、なお初回負荷投与では 324 mg まで）と併用すること。 2. スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。 3. PCI 施行前に本剤 3.75 mg 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 20 mg 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） 4. 空腹時の投与は避けることが望ましい（初回負荷投与を除く）。（「薬物動態」、「臨床成績」の項参照） 	<p>空腹時の投与は避けることが望ましい（国内第 1 相臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。</p> <p>○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1 日 1 回から投与すること。[「1. 慎重投与」の項参照]</p> <p>○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。 2. スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。 3. PCI 施行前にクロピドグレル 75mg を少なくとも 4 日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に 300mg を投与すること）は必須ではない。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 1 回 2 週間分を処方すること。[本剤による重大な副作用を回避するため、患者を来院させ、定期的な血液検査を実施する必要がある。【警告】の項参照] 2. 手術の場合には、出血を増強するおそれがあるので、10～14 日前に投与を中止すること。ただし、血小板機能の抑制作用が求められる場合を除く。[【薬効薬理】の項参照]

1.7 同種同効品一覧表

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (3/11)

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
警告	—	—	<p>血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が主に投与開始後 2 ヶ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>1. 投与開始後 2 ヶ月間は、特に上記副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として 2 週に 1 回、血球算定（白血球分画を含む）、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。</p> <p>2. 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、投与を中止し、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3. 本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する可能性があることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。</p> <p>(1) 投与開始後 2 ヶ月間は定期的に血液検査を行う必要があるため、原則として 2 週に 1 回、来院すること。</p> <p>(2) 副作用を示唆する症状があらわれた場合には、ただちに医師等に連絡し、指示に従うこと。</p> <p>4. 投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 1 回 2 週間分を処方すること。</p>
禁忌	<p>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。]</p> <p>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>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。]</p> <p>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>1. 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）[止血が困難になることが予想される。]</p> <p>2. 重篤な肝障害のある患者 [肝障害がさらに悪化するおそれがある。]</p> <p>3. 白血球減少症の患者 [本剤の副作用として白血球減少症が報告されているので、より重篤な症状になるおそれがある。]</p> <p>4. チクロピジン塩酸塩による白血球減少症の既往歴のある患者 [再投与により白血球減少症を起こすおそれがある。]</p> <p>5. チクロピジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
原則禁忌	—	—	肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (4/11)

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意 ：慎重投与	<p>(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。〕</p> <p>(2) 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。〕</p> <p>(3) 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。〕</p> <p>(4) 高血圧が持続している患者（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(5) 高齢者〔出血の危険性が増大するおそれがある（「高齢者への投与」の項参照）。〕</p> <p>(6) 低体重の患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。なお、体重 50 kg 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 2.5 mg への減量も考慮すること（「臨床成績」の項参照）。〕</p> <p>(7) 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、初回負荷用量 60 mg、維持用量 10 mg/日投与でアスピリンと併用した場合に、出血の危険性が増大したとの報告がある。〕 注）本剤の承認用量は初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg/日である。</p> <p>(8) 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の発現が報告されている。〕</p>	<p>(1) 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので慎重に投与すること。なお、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合は、50mg 1 日 1 回投与などを考慮すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 出血傾向及びその素因のある患者 重篤な肝障害のある患者 重篤な腎障害のある患者 高血圧が持続している患者 高齢者 低体重の患者 <p>(2) 他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩）に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(1) 月経期間中の患者〔月経血が増加するおそれがある。〕</p> <p>(2) 出血傾向ならびにその素因のある患者〔出血を増強するおそれがある。〕</p> <p>(3) 肝障害の既往歴のある患者〔肝障害を起こすおそれがある。〕</p> <p>(4) 白血球減少症の既往歴のある患者〔白血球減少症を起こすおそれがある。〕</p> <p>(5) 高血圧の患者〔出血を起こすおそれがある。〕</p> <p>(6) 手術を予定している患者〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕の項参照〕</p> <p>(7) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照〕</p> <p>(8) 他のチエノピリジン系薬剤（クロピドグレル硫酸塩）に対し過敏症の既往歴のある患者</p>

1.7 同種同効品一覧表

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (5/11)

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意 ：重要な基本的注意	<p>(1) 初回負荷投与及びアスピリンとの併用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考慮すること。</p> <p>(2) 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（ACCOAST 試験）において、初回負荷用量 60 mg を PCI 施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前（平均約 4 時間前）に 30 mg 及び PCI 施行時に 30 mg と分割投与した場合に、さら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。〕</p> <p>注）本剤の承認用量は初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg/日である。</p> <p>(3) 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（「臨床成績」の項参照）。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ことが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。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。</p> <p>(4) 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。</p> <p>(5) 経口抗凝固剤、アスピリン及び本剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。</p> <p>(6) 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。また、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（「副作用」の項参照）。</p> <p>(7) 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。</p>	<p>(1) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。〔「4. 副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 虚血性心疾患を対象として本剤を適用するにあたっては、ローディングドーズ投与（投与開始日に 300mg を投与すること）及びアスピリンとの併用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考慮すること。〔【臨床成績】の項参照〕</p> <p>(3) 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出来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。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。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。〔【臨床成績】、【薬効薬理】の項参照〕</p> <p>(4) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。〔「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」の項参照〕</p> <p>(5) 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので、併用する場合は十分注意すること。</p> <p>(6) 出血の危険性及び血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。〔「4. 副作用」の項参照〕</p> <p>(7) 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長、第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTT の延長等が認められた場合には、出血の有無にかかわらず、後天性血友病の可能性を考</p>	<p>(1) 本剤を新たに投与開始する場合には、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が主に投与開始後 2 ヶ月以内にあらわれることがあるので、本剤の有効性と安全性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。</p> <p>(2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。〔「慎重投与」、「相互作用」の項参照〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (6/11)

一 般 的 名 称	プラスグレル塩酸塩			クロピドグレル硫酸塩			チクロピジン塩酸塩		
使用上の注意 ：重要な基本的注意 (続き)	(8) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること（「副作用」の項参照）。			慮し、専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。 〔「4. 副作用」の項参照〕 (8) 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注意を促すこと。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注意を促すこと。【薬効薬理】の項参照】					
使用上の注意 ：相互作用	併用注意（併用に注意すること）			本剤は、主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2B6 により活性代謝物に代謝される。 併用注意（併用に注意すること）			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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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、エドキサパン等 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。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	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薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。	フェニトイン	フェニトイン中毒症状（運動失調等）があらわれるおそれがある。	本剤がフェニトインの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
	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			抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	抗凝固薬 ワルファリン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解薬 ウロキナーゼ アルテプラゼ等	出血傾向が増強することがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
				薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。	シクロスポリン	シクロスポリンの作用が減弱することがある。	本剤がシクロスポリンの血中濃度を低下させるとの報告がある。
				選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）（フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン等）	出血を助長するおそれがある。	SSRI の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。			

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (7/11)

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意 ：副作用	<p>国内第 III 相臨床試験において、総症例 1,055 例中 487 例 (46.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、皮下出血 109 例 (10.3%)、鼻出血 72 例 (6.8%)、血尿 58 例 (5.5%)、血管穿刺部位血腫 44 例 (4.2%) 及び皮下血腫 41 例 (3.9%) 等であった。 〔承認時〕</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 出血： 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、心臓内出血等の出血 (1.2%) 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し、適切な処置を行うこと。 2) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明[※])： TTP (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適切な処置を行うこと。 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の</p>	<p>副作用発生状況の概要 ○基礎治療としてアスピリンを使用しない場合 国内臨床試験 2,268 例中報告された副作用 (臨床検査値異常を含む) は 29.1% (660 例) で、主な症状は、皮下出血 2.0% (46 例) 等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT (GPT) 上昇 5.1% (115 例)、γ-GTP 上昇 4.6% (104 例)、AST (GOT) 上昇 4.1% (93 例) 等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 1.9% (44 例)、白血球減少 1.7% (39 例) 等の血液障害であった。(効能追加承認時) ○基礎治療としてアスピリンを使用した場合 国内臨床試験 1,243 例中報告された副作用 (臨床検査値異常を含む) は 35.6% (443 例) で、主な症状は、皮下出血 5.7% (71 例) 等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT (GPT) 上昇 7.9% (98 例)、AST (GOT) 上昇 5.6% (69 例)、γ-GTP 上昇 5.1% (64 例) 等の肝機能障害、好中球減少 0.9% (11 例) 等の血液障害であった。(効能追加承認時) 海外においては、17,500 例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用 (頻度 1%以上) は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 出血 (頭蓋内出血、胃腸出血等の出血) 【脳出血等の頭蓋内出血 (1%未満)、硬膜下血腫 (0.1%未満) 等】…脳出血等の頭蓋内出血 (初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 【吐血 (頻度不明[※])、下血、胃腸出血、眼底出血 (いずれも 1%未満)、関節血腫 (0.1%未満) 等】…吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫 (0.1%未満)、後腹膜出血 (頻度不明[※]) 等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 胃・十二指腸潰瘍 (頻度不明[※])…出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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</p>	<p>副作用発生状況の概要 承認前の調査 1,120 例中報告された副作用は 13.7% (153 例) で、主な副作用は食欲不振 1.5% (17 件)、胃不快感 1.5% (17 件) 等の消化器症状、皮下出血 1.1% (12 件) 等の出血傾向であった。 承認後における使用成績調査 (6 年間) 6,813 例中報告された副作用は 6.8% (461 例) で、主な副作用は鼻出血 0.4% (30 件)、皮下出血 0.4% (27 件) 等の出血傾向、食欲不振 0.3% (22 件)、胃不快感 0.3% (22 件)、嘔気 0.3% (22 件) 等の消化器症状、ALT (GPT) 上昇 0.4% (28 件)、AST (GOT) 上昇 0.3% (23 件) 等の肝機能障害であった。また、顆粒球減少は 0.1% (9 件)、黄疸は 0.1% (4 件) であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 (頻度不明[※]) 1) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (主徴：血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、動揺する精神・神経症状、発熱、腎機能障害) …TTP があらわれることがある (特に投与開始後 2 ヶ月以内) ので、観察を十分に行い、TTP の初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状等が出現した場合には、ただちに投与を中止し、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適切な処置を行うこと。 2) 無顆粒球症 (初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等) …無顆粒球症があらわれることがある (特に投与開始後 2 ヶ月以内) ので、観察を十分に行い、初期症状が認められた場合には、ただちに投与を中止し、血液検査 (血球算定等) および適切な処置を行うこ</p>

1.7 同種同効品一覧表

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (8/11)

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意 ：副作用 (続き)	<p>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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬)</p> <p>他の抗血小板剤で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>1) 肝機能障害、黄疸</p> <p>2) 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症</p>	<p>など、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸…ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、黄疸、急性肝不全 (頻度不明^{注1)})、肝炎 (頻度不明^{注1)}) 等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、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明^{注1)}) …TTP があらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTP の初期症状である倦怠感、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、腎機能障害等が発現した場合には、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適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺炎 (0.1%未満)、好酸球性肺炎 (頻度不明^{注1)}) …間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 血小板減少、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^{注1)}) …血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑 (頻度不明^{注1)}) …中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明^{注1)}) …初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ</p>	<p>と。</p> <p>3) 重篤な肝障害 (劇症肝炎、胆汁うっ滞型肝障害があらわれることがある) (初期症状：悪心・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒感、眼球黄染、皮膚の黄染、褐色尿等) …著しい AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン、総コレステロールの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある (特に投与開始後 2 ヶ月以内) 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し、肝機能検査を実施し、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 下記の重大な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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>①再生不良性貧血を含む汎血球減少症</p> <p>②赤芽球癆</p> <p>③血小板減少症</p> <p>④出血 (脳出血等の頭蓋内出血 (初期症状：頭痛、意識障害、片麻痺等)、消化管出血等の重篤な出血)</p> <p>⑤中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)</p> <p>⑥消化性潰瘍</p> <p>⑦急性腎不全</p> <p>⑧間質性肺炎</p> <p>⑨SLE 様症状 (発熱、関節痛、胸部痛、胸水貯留、抗核抗体陽性等)</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (9/11)

一 般 的 名 称	プラスグレル塩酸塩		クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩																																																																																		
使用上の注意 ：副作用 (続き)			れた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 9) 後天性血友病 (頻度不明 ^{注 1)}) …後天性血友病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し、適切な処置を行うこと。 10) 横紋筋融解症 (頻度不明 ^{注 1)}) …筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																																																																			
	(3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。		(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。																																																																																		
	<table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>0.1～1%未満</td></tr><tr><td>血液</td><td>貧血</td><td>血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少</td></tr><tr><td>出血傾向</td><td>皮下出血 (10.3%)、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血</td><td>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</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能障害</td><td>γ-GTP 上昇、ALP 上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>腎機能障害</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>浮動性めまい</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>紅斑</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>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、狭心症</td></tr></table>		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 (10.3%)、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血	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	肝臓	肝機能障害	γ-GTP 上昇、ALP 上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	腎臓		腎機能障害	精神神経系		浮動性めまい	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	過敏症	発疹	紅斑	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、狭心症	<table><tr><td></td><td colspan="3">副作用発現頻度</td></tr><tr><td></td><td>0.1～5%未満^{注 2)}</td><td>0.1%未満^{注 2)}</td><td>頻度不明^{注 1)}</td></tr><tr><td>血液</td><td>皮下出血、貧血、紫斑 (病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多</td><td>月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少</td><td>血清病</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇</td><td>胆嚢炎、胆石症、黄疸</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐</td><td>腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉 (齦) 炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血</td><td>大腸炎 (潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、脾炎</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>中性脂肪上昇、CK (CPK) 上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K 上昇、アルブミン低下</td><td>血糖上昇、K 下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降</td><td></td></tr></table>		副作用発現頻度				0.1～5%未満 ^{注 2)}	0.1%未満 ^{注 2)}	頻度不明 ^{注 1)}	血液	皮下出血、貧血、紫斑 (病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多	月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病	肝臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	胆嚢炎、胆石症、黄疸		消化器	消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐	腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉 (齦) 炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血	大腸炎 (潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、脾炎	代謝異常	中性脂肪上昇、CK (CPK) 上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K 上昇、アルブミン低下	血糖上昇、K 下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降		<table><tr><td></td><td colspan="3">副作用発現頻度 〔承認時までの調査および市販後調査の結果〕</td></tr><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td><td>不明^{注 3)}</td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球減少、貧血</td><td>好酸球増多</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹、そう痒感、じん麻疹、発熱等</td><td>発赤、紅斑、浮腫等</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇等</td><td></td><td>LDH 上昇、ビリルビン上昇、総コレステロール上昇等</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>クレアチニン上昇、BUN 上昇等</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、食欲不振、下痢</td><td>口内炎、腹痛</td><td>味覚障害、酢酵素上昇</td></tr><tr><td>その他</td><td>頭痛、鼻出血、皮下出血、歯肉出血</td><td>めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感、血尿</td><td>眼底出血、結膜出血</td></tr></table>		副作用発現頻度 〔承認時までの調査および市販後調査の結果〕				0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{注 3)}	血液	白血球減少、貧血	好酸球増多		過敏症	発疹、そう痒感、じん麻疹、発熱等	発赤、紅斑、浮腫等		肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇等		LDH 上昇、ビリルビン上昇、総コレステロール上昇等	腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇等		消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢	口内炎、腹痛	味覚障害、酢酵素上昇	その他	頭痛、鼻出血、皮下出血、歯肉出血	めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感、血尿	眼底出血、結膜出血
	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 (10.3%)、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血	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																																																																																				
肝臓	肝機能障害	γ-GTP 上昇、ALP 上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇																																																																																				
腎臓		腎機能障害																																																																																				
精神神経系		浮動性めまい																																																																																				
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																																																																																				
過敏症	発疹	紅斑																																																																																				
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、狭心症																																																																																				
	副作用発現頻度																																																																																					
	0.1～5%未満 ^{注 2)}	0.1%未満 ^{注 2)}	頻度不明 ^{注 1)}																																																																																			
血液	皮下出血、貧血、紫斑 (病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多	月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病																																																																																			
肝臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	胆嚢炎、胆石症、黄疸																																																																																				
消化器	消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐	腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉 (齦) 炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血	大腸炎 (潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、脾炎																																																																																			
代謝異常	中性脂肪上昇、CK (CPK) 上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K 上昇、アルブミン低下	血糖上昇、K 下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降																																																																																				
	副作用発現頻度 〔承認時までの調査および市販後調査の結果〕																																																																																					
	0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{注 3)}																																																																																			
血液	白血球減少、貧血	好酸球増多																																																																																				
過敏症	発疹、そう痒感、じん麻疹、発熱等	発赤、紅斑、浮腫等																																																																																				
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇等		LDH 上昇、ビリルビン上昇、総コレステロール上昇等																																																																																			
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇等																																																																																				
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢	口内炎、腹痛	味覚障害、酢酵素上昇																																																																																			
その他	頭痛、鼻出血、皮下出血、歯肉出血	めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感、血尿	眼底出血、結膜出血																																																																																			
	注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。		注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。																																																																																			

1.7 同種同効品一覧表

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表（10/11）

一 般 的 名 称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩			チクロピジン塩酸塩	
使用上の注意 ：副作用 （続き）			副作用発現頻度			
			0 1～5%未満 ^{注 2)}	0 1%未満 ^{注 2)}	頻度不明 ^{注 1)}	
		過 敏 症	発疹、そう痒感、湿疹、 蕁麻疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮 腫	アナフィラキシ ー、斑状丘疹性皮 疹、血管浮腫、気 管支痙攣	
		皮 膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮疹、扁平 苔癬	
		感 覚 器		眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、 視力低下、複視、嗅覚障害、 結膜炎、味覚異常		
		精 神 神 経 系	頭痛、高血圧、めまい	しびれ、筋骨格硬直（肩こ り、手指硬直）、意識障害、 不眠症、意識喪失、音声変 調、低血圧、てんかん、眠 気、皮膚感覚過敏、流涙、 気分変動		
		循 環 器	浮腫、頻脈、不整脈	動悸、心電図異常、胸痛、 脈拍数低下、徐脈	血管炎	
		腎 臓	BUN 上昇、血中クレア チニン上昇、尿蛋白増 加、血尿、尿沈渣異常、 尿糖陽性、腎機能障害	急性腎不全、尿閉、頻尿、 尿路感染	糸球体症	
		呼 吸 器		咳、気管支肺炎、胸水、痰		
		そ の 他	ほてり、関節炎、発熱、 異常感（浮遊感、気分 不良）	多発性筋炎、滑液包炎、男 性乳房痛、乳汁分泌過多、 乳腺炎、倦怠感、腰痛、多 発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、 注射部位腫脹、CRP 上昇	筋痛、関節痛	
注 1) 海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため 頻度不明。 注 2) 効能追加承認時までの国内臨床試験結果。						
使用上の注意 ：高齢者への 投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の 状態を観察しながら慎重に投与すること。	高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低 下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、 出血等の副作用があらわれやすいので、減量などを考慮 し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。			高齢者では造血機能、代謝機能が低下していることが多 く、また体重が少ない傾向があるので、少量から投与を 開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与す ること。[高齢者では無顆粒球症等の副作用が起こりや すいとの報告がある。]	
使用上の注意 ：妊婦、産婦、 授乳婦等への 投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確 立していない。動物実験（ラット）で胎児への移行が	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確 立していない。]			(1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与 しないことが望ましい。[妊娠動物（ラット）による 実験で母体に出血傾向が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせるこ	

1.7 同種同効品一覧表

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (11/11)

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意 ：妊婦、産婦、授乳婦等への投与（続き）	認められている。 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]	(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]	と。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]
使用上の注意 ：小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]	小児等に対する安全性は確立していない。
使用上の注意 ：過量投与	本剤の過量投与により出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を行うこと。なお、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。	本剤の過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を行うこと。なお、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。	－
使用上の注意 ：適用上の注意	薬剤交付時：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報告されている。）	薬剤交付時：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報告されている）。	(1) 服用時：細粒剤の服用にあたっては速やかに飲み下すよう注意させること。[長く口中に含むと舌に苦味が残ることがある。] (2) 薬剤交付時：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報告されている。]
使用上の注意 ：その他の注意	マウスに 2 年間経口投与した試験で、雄マウスの 300 mg/kg/日以上、雌マウスの 100 mg/kg/日以上の投与群で、肝腫瘍の発現増加が認められている。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。	(1) 海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の 5μM ADP 惹起血小板凝集に対する抑制率（血小板凝集抑制率：％）は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer (UM) 群、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、40±21、39±28、37±21、24±26 であり、その後 4 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率（％）は、それぞれ 56±13、58±19、60±18、37±23 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。[【薬物動態】の項参照] (2) 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験及び複数の観察研究において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。	－
添付文書の作成 年 月	－	2014 年 1 月改訂（第 14 版）	2014 年 1 月改訂（第 16 版）
備 考	本薬	対照薬、参照薬	－

目次

1.	添付文書（案）	3
2.	添付文書（案）の設定根拠	8
2.1	効能・効果（案）及びその設定根拠	8
2.1.1	効能・効果（案）	8
2.1.2	効能・効果（案）の設定根拠	8
2.1.2.1	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） に対する有効性	8
2.1.2.2	待機的 PCI 施行患者（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）に対する有効性	9
2.1.2.3	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） に対する安全性	9
2.1.2.4	待機的 PCI 施行患者（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）に対する安全性	10
2.1.2.5	脳梗塞又は一過性脳虚血性発作を既往を有する患者の有効性と安全性	11
2.2	用法・用量（案）及びその設定根拠	13
2.2.1	用法・用量（案）	13
2.2.2	用法・用量（案）の設定根拠	13
2.2.2.1	第 II 相用量設定試験での投与量の設定根拠	13
2.2.2.2	第 III 相 ACS-PCI 対象試験での投与量の設定根拠	14
2.2.2.3	第 III 相試験成績を踏まえた用法・用量の設定根拠	16
2.2.2.4	用法・用量に関連する使用上の注意	19
2.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	21

1.8 添付文書（案）

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADP	adenosine 5'-diphosphate	アデノシン二リン酸
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CI	confidential interval	信頼区間
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EM	extensive metabolizer	エクステンシブ・メタボライザー
IM	intermediate metabolizer	インターメディエート・メタボライザー
IPA	inhibition of platelet aggregation	血小板凝集抑制率
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PM	poor metabolizer	プア・メタボライザー
PRI	platelet reactivity index	－
PRU	P2Y ₁₂ reaction unit	－
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
VASP	vasodilator-stimulated phosphoprotein	血管拡張因子刺激性リン酸化蛋白質

－：該当する表記なし

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

*添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

*新薬承認情報公開時に記載

貯 法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

抗血小板剤

処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号

	錠3.75mg	錠5mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		
国際誕生	2009年2月	

エフィエント[®]錠3.75mg

エフィエント[®]錠5mg

EFIENT[®] TABLETS

プラスグレル塩酸塩錠

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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、咯血、硝子体出血等)[出血を助長するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【用法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 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。
2. ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
3. 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。)
4. 空腹時の投与は避けることが望ましい(初回負荷投与を除く)。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (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。]
 - (2) 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。]
 - (3) 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。]
 - (4) 高血圧が持続している患者(「重要な基本的注意」の項参照)
 - (5) 高齢者[出血の危険性が增大するおそれがある(「高齢者への投与」の項参照)。]
 - (6) 低体重の患者[出血の危険性が增大するおそれがある。なお、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(「臨床成績」の項参照)。]
 - (7) 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、初回負荷用量60mg、維持用量10mg/日投与でアスピリンと併用した場合に、出血の危険性が増大したとの報告がある。]

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。
 - (8) 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の発現が報告されている。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 初回負荷投与及びアスピリンとの併用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考慮すること。
- (2) 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(ACCOAST試験¹⁾)において、初回負荷用量60mgをPCI施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前(平均約4時間前)に30mg及びPCI施行時に30mgと分割投与した場合に、さら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。]

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。

販売名	有効成分	添加物
エフィエント錠3.75mg	プラスグレル塩酸塩 4.12mg (プラスグレルとして3.75mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄
エフィエント錠5mg	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

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
エフィエント錠3.75mg	フィルムコーティング錠(楕円形)	微赤白色	7.3(長径) 5.1(短径)	約3.2	約107.5
			7.3(長径) 5.1(短径)	約3.2	約107.5
エフィエント錠5mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	微黄赤色	8.7(長径) 4.7(短径)	約2.9	約107.5
			8.7(長径) 4.7(短径)	約2.9	約107.5

【効能・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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

- (3) 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(「臨床成績」の項参照)。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ことが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。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。
- (4) 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。
- (5) 経口抗凝固剤、アスピリン及び本剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。
- (6) 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。また、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(「副作用」の項参照)。
- (7) 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。
- (8) 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(「副作用」の項参照)。

3. 相互作用

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。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	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		

4. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例1,055例中487例(46.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、皮下出血109例(10.3%)、鼻出血72例(6.8%)、血尿58例(5.5%)、血管穿刺部位血腫44例(4.2%)及び皮下血腫41例(3.9%)等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用

- 出血：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、心臓内出血等の出血(1.2%)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し、適切な処置を行うこと。
- 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明[※])：TTP(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適切な処置を行うこと。
- 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し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

- 他の抗血小板剤で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 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

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。

	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(10.3%)、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血	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
肝臓	肝機能障害	γ-GTP上昇、ALP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇
腎臓		腎機能障害
精神神経系		浮動性めまい
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
過敏症	発疹	紅斑
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、狭心症

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児への移行が認められている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤の過量投与により出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を行うこと。なお、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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。)

10. その他の注意

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ている。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。

【薬 物 動 態】

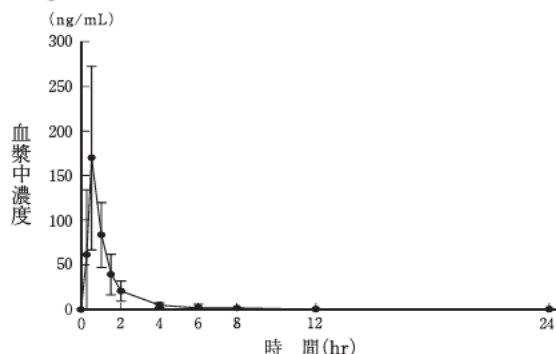
1. 血漿中濃度

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

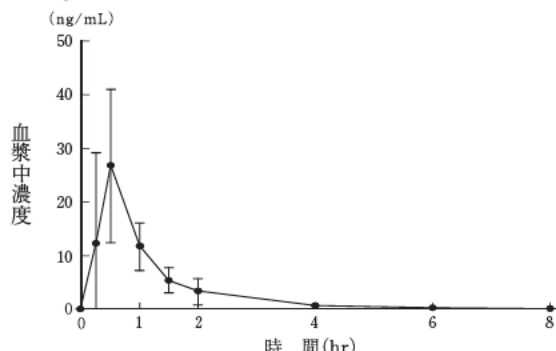
(1) 健康成人²⁾

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng·hr/mL)	t1/2 (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

(2) 腎機能障害患者³⁾

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)にプラスゲレル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Cmaxが約20~52%低下した。(外国人データ)

(3) 肝機能障害患者⁴⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)に、投与1日目にプラスゲレル60mg及び投与2~6日目にプラスゲレル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。(外国人データ)

(4) 高齢者²⁾

高齢者(75歳以上)に、投与1日目にプラスゲレル20mg及び投与2~7日目にプラスゲレル3.75mgを1日1回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、非高齢者と比較して差は認められなかった。

2. 分 布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-プラスゲ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。

3. 代 謝

経口投与されたプラスゲレル塩酸塩は、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。

4. 排 泄

健康成人男性に¹⁴C-プラスゲレル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。(外国人データ)

5. 食事の影響

健康成人男性にプラスゲレル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. 薬物相互作用

プラスゲレル塩酸塩とCYP3A4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、プラスゲ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。CYP3A4の誘導剤であるリファンピシンの前投与は、R-138727の曝露に影響を及ぼさなかった。

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、プラスゲレル塩酸塩単独投与と比較してR-138727のCmaxがプラスゲレル60mg投与時で約14~29%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^{5,6)}。(外国人データ)

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。

【臨 床 成 績】

1. 国内臨床成績

(1) 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)⁷⁾

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相臨床試験における投与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。

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^{a)}の発現率(国内第Ⅲ相臨床試験)

	プラスゲレル群 ^{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) 心臓死、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、プラスゲ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

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、プラスゲレル群で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、プラスゲレル群で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、プラスゲレル群で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、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、プラスゲレル群で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。

なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。

(2) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞⁸⁾

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相臨床試験における投与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。

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)

	プラスゲレル群 ^{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) 心臓死、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、プラスゲ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、統計学的な比較対象群ではない。

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、プラスゲレル群で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、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、プラスゲレル群で3例中3例に、クロビドゲレル群で1例中1例に発現した。

なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。

また、国内第Ⅱ相臨床試験における高齢(75歳以上)又は低体重(50kg以下)の患者での投与12週後までの主要心血管イベント(全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、再入院を要する心筋虚血及び血行再建術の複合エンドポイント)の発現率は、プラスゲレル2.5mg群^{a)}で5.4%(2/37例)、プラスゲレル3.75mg群^{b)}で10.8%(4/37例)、クロビドゲレル群^{c,d)}で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、プラスゲレル2.5mg群で0%(0/37例)、プラスゲレル3.75mg群で2.7%(1/37例)、クロビドゲレル群で2.8%(1/36例)であった。

a) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスゲ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、プラスゲ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、クロビドゲ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。

2. 海外臨床成績⁹⁾

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相臨床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。

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)}
	プラスゲレル群 ^{b)} クロビドゲレル群 ^{c)}		
急性冠症候群全体	9.44%(643/6,813)	0.812 (0.732,0.902)	p<0.001
	11.49%(781/6,795)		
不安定狭心症、 非ST上昇心筋梗塞	9.30%(469/5,044)	0.820 (0.726,0.927)	p=0.002
	11.23%(565/5,030)		
ST上昇心筋梗塞	9.84%(174/1,769)	0.739 (0.649,0.968)	p=0.019
	12.24%(216/1,765)		

a) 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

b) アスピリン75~325mg/日を併用し、プラスゲ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、クロビドゲ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、プラスゲ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。

CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスゲレル群で4.5%(303/6,741例)、クロビドゲレル群で3.4%(231/6,716例)であった。なお、CABGが施行された患者での大出血の発現率は、プラスゲレル群で11.3%(24/213例)、クロビドゲレル群で3.6%(8/224例)であった。

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。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{10~13)}

プラスゲ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。

2. 抗血小板作用^{2,10,13,14)}

各種実験動物(ラット、イヌ、サル)に経口投与したプラスゲレルは、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ゲレル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。

3. 抗血栓作用^{10,14)}

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、プラスゲ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。ラット動静脈シャント血栓モデルにおけるプラスゲ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。

4. 病態モデルにおける作用^{13,15)}

ラット心筋梗塞モデルにおいて、プラスゲ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。プラスゲ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。

【有効成分に関する理化学的知見】

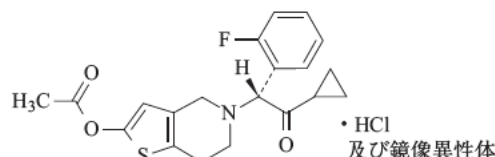
一般名：プラスゲレル塩酸塩(Prasugrel Hydrochloride)

化学名：5-[(1R)-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。

わずかに吸湿性である。

融点：178~179℃(分解)

分配係数：log D(HPLC法)；3.23(pH4.5)

【包装】

エフィエント錠3.75mg			
(瓶) 100錠	500錠		
(PTP) 100錠	140錠	500錠	700錠
	(14錠×10)		(14錠×50)
エフィエント錠 5 mg			
(PTP) 100錠			

【主要文献】

- 1) Gilles M, et al. : N Engl J Med. 2013;369(11):999-1010
- 2) 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
- 3) Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009;34(5):585-594
- 4) Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009;34(5):575-583
- 5) Small DS, et al. : J Clin Pharmacol. 2008;48(4):475-484
- 6) Small DS, et al. : Curr Med Res Opin. 2008;24(8):2251-2257
- 7) 社内資料：経皮的冠動脈インターベンションを施行予定の急性冠症候群患者におけるクロビドゲレル硫酸塩を対照とした二重盲検比較試験
- 8) 社内資料：待機冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者におけるクロビドゲレル硫酸塩を参照薬とした二重盲検比較試験
- 9) Wiviott SD, et al. : N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015
- 10) Niitsu Y, et al. : Semin Thromb Hemost. 2005;31(2):184-194
- 11) Hasegawa M, et al. : Thromb Haemost. 2005;94(3):593-598
- 12) Sugidachi A, et al. : J Thromb Haemost. 2007;5(7):1545-1551
- 13) Sugidachi A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2011;58(3):329-334
- 14) Niitsu Y, et al. : Eur J Pharmacol. 2008;579(1-3):276-282
- 15) Ogawa T, et al. : Eur J Pharmacol. 2009;612(1-3):29-34

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL: 0120-189-132

製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

技術提携

UBE / 宇部興産株式会社

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

2.1.1 効能・効果（案）

【 効 能 ・ 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

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

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。

2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の効能・効果は、海外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）を対象とした海外 ACS 第 III 相試験 [5.3.5.1-4] を参考として、国内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 [5.3.5.1-2]、及び待機的 PCI 施行患者（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）を対象とした第 III 相待機的 PCI 対象試験 [5.3.5.1-3] の成績に基づき設定した。

2.1.2.1 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）に対する有効性

海外 ACS 第 III 相試験及び第 III 相 ACS-PCI 対象試験の有効性の主要評価項目の発現率を表 1.8.2.1-1 に示す。

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、CS-747S 群で 9.44% (643/6813)、クロピドグレル群で 11.49% (781/6795)、ハザード比 (95%信頼区間) は 0.812 (0.732～0.902) であり、CS-747S 群で有意に低く、CS-747S の急性冠症候群に対する有効性が検証された (Gehan-Wilcoxon 検定: $P < 0.001$)。

国内で実施した第 III 相 ACS-PCI 対象試験では、主要評価項目である心血管死、非致死性心筋梗塞、及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイントの発現率は、CS-747S 群で 9.3% (64/685)、クロピドグレル群で 11.8% (80/678)、ハザード比 (95%信頼区間) は 0.773 (0.557～1.074) であり、クロピドグレル群と比較して CS-747S 群で発現率が低く、また、共変量で調整したハザード比の点推定値が 1 を下回った。これらの結果は海外 ACS 第 III 相試験とほぼ同様の傾向であり、日本人の急性冠症候群患者に対しても CS-747S の有効性が得られることが確認された。

表 1.8.2.1-1 有効性の主要評価項目の発現率
(海外 ACS 第 III 相試験及び第 III 相 ACS-PCI 対象試験)

試験名	CS-747S			クロピドグレル			Hazard ratio		P 値
	評価被 験者数	発現被 験者数	発現割 合(%)	評価被 験者数	発現被 験者数	発現 割合(%)	Estimate	[95% CI]	
海外 ACS 第 III 相試験	6813	643	9.44	6795	781	11.49	0.812	0.732~0.902	<0.001
第 III 相 ACS-PCI 対象試験	685	64	9.3	678	80	11.8	0.773	0.557~1.074	NC

NC: 算出せず

2.1.2.2 待機的 PCI 施行患者（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）に対する有効性

第 III 相待機的 PCI 対象試験及び第 III 相 ACS-PCI 対象試験の有効性の主要評価項目の発現率を表 1.8.2.1-2 に示す。

国内で実施した第 III 相待機的 PCI 対象試験では、主要評価項目である心血管死、非致死性心筋梗塞、及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイントの発現率は、CS-747S 群で 4.1% (15/370)、クロピドグレル群で 6.7% (25/372) であった。CS-747S 群の発現率のクロピドグレル群に対する相対的な値は、第 III 相 ACS-PCI 対象試験（CS-747S 群で 9.3%、クロピドグレル群で 11.8%）とほぼ同様であり、日本人の安定狭心症患者、陳旧性心筋梗塞患者に対しても、急性冠症候群患者と同様に CS-747S は有効であると考えられた。

表 1.8.2.1-2 有効性の主要評価項目の発現率
(第 III 相待機的 PCI 対象試験及び第 III 相 ACS-PCI 対象試験)

試験名	CS-747S			クロピドグレル			Hazard ratio		P 値
	評価被 験者数	発現被 験者数	発現割 合(%)	評価被 験者数	発現被 験者数	発現 割合(%)	Estimate	[95% CI]	
第 III 相待機的 PCI 対象試験	370	15	4.1	372	25	6.7	NC	NC	NC
第 III 相 ACS-PCI 対象試験	685	64	9.3	678	80	11.8	0.773	0.557~1.074	NC

NC: 算出せず

2.1.2.3 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）に対する安全性

第 III 相 ACS-PCI 対象試験での有害事象の発現率は、CS-747S 群で 89.8% (615/685)、クロピドグレル群で 88.5% (600/678) であった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、CS-747S 群で 47.7% (327/685)、クロピドグレル群で 39.5% (268/678) であった。CS-747S 群とクロピドグレル群で有害事象の発現率に大きな違いはなかった。

死亡は CS-747S 群で 1.2% (8/685)、クロピドグレル群で 1.0% (7/678) に認められた。治験薬との因果関係が関連ありの死亡の発現率は、CS-747S 群で 0.3% (2/685)、クロピドグレル群で 0.4% (3/678) であり、その内訳は、CS-747S 群では脳幹出血、心嚢内出血が各 1 名、クロピドグレル群では心嚢内出血が 2 名、心室細動が 1 名であった。死亡以外の重篤な有害事象は、CS-747S 群で 26.4% (181/685)、クロピドグレル群で 24.5% (166/678) に発現した。

治験薬との因果関係が「関連あり」の死亡以外の重篤な有害事象はCS-747S群で4.2% (29/685)、クロピドグレル群で5.2% (35/678) に発現した。

CABGに関連しない全出血性イベントの発現率は、CS-747S群で49.8% (341/685)、クロピドグレル群で36.4% (247/678) であり、CS-747S群が高かった。外的要因（PCI合併症等）を伴わない全出血性イベントの発現率は、CS-747S群で16.8% (115/685)、クロピドグレル群で15.2% (103/678) であり、両群で同程度であった。

CABGに関連しない大出血及び小出血の発現率は、CS-747S群で5.7% (39/685)、クロピドグレル群で4.3% (29/678) であり、クロピドグレル群と比較してCS-747S群が高かった。そのうち、外的要因（PCIの合併症など、以下同様）なしの大出血及び小出血の発現率は両群で同程度であった。また、外的要因ありの大出血及び小出血では、PCIの合併症の発現率は、CS-747S群で2.8% (19/685)、クロピドグレル群で1.8% (12/678) であり、クロピドグレル群と比較してCS-747S群が高かった。

CABGに関連しない大出血の発現率は、CS-747S群で1.9% (13/685)、クロピドグレル群で2.2% (15/678) であり、両群で同程度であった。また外的要因を伴わない（外的要因なし）大出血の発現率は、CS-747群で0.6% (4/685)、クロピドグレル群で0.9% (6/678) であり、両群で同程度であった。CABGに関連しない大出血のうち、生命を脅かす出血の発現率はCS-747S群で0.6% (4/685)、クロピドグレル群で1.0% (7/678)、致死的な出血の発現率はCS-747S群で0.3% (2/678)、クロピドグレル群で0.1% (1/678) であり、いずれも両群で同程度であった。また、外的要因を伴わない（外的要因なし）生命を脅かす出血、及び致死的な出血も両群で同程度であった。

以上のとおり、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）に対するCS-747Sの安全性に関しては、大出血及び小出血の発現がクロピドグレル硫酸塩に比べて多いものの、その多くがPCI合併症等の外的要因を伴うものであり、外的要因なしの大出血及び小出血の発現率はCS-747Sとクロピドグレル硫酸塩で同程度であった。PCI施行時など外的要因が加わるときの小出血の発現に注意することで、臨床使用上で大きな問題はないと考えられた。

2.1.2.4 待機的PCI施行患者（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）に対する安全性

第III相待機的PCI対象試験での有害事象の発現率は、CS-747S群で82.2% (304/370)、クロピドグレル群で78.5% (292/372) であった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、CS-747S群で43.2% (160/370)、クロピドグレル群で39.8% (148/372) であった。CS-747S群とクロピドグレル群で有害事象の発現率に大きな違いはなかった。

死亡はCS-747S群で急性心筋梗塞1名（0.3%）、クロピドグレル群で急性膵炎1名（0.3%）に認められた。死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、CS-747S群で20.5% (76/370)、クロピドグレル群で20.7% (77/372) であり、治験薬との因果関係が「関連あり」の死亡以外の重篤な有害事象の発現率はCS-747S群で3.8% (14/370)、クロピドグレル群で4.3% (16/372) であった。

CABG に関連しない全出血性イベントの発現率は、CS-747 群で 27.8% (103/370)、クロピドグレル群で 26.1% (97/372) であり、両群で同程度であった。外的要因（PCI 合併症等）を伴わない全出血性イベントの発現率は、CS-747 群で 15.7% (58/370)、クロピドグレル群で 14.8% (55/372) であり、両群で同程度であった。

CABG に関連しない大出血及び小出血の発現率は CS-747S 群で 1.6% (6/370)、クロピドグレル群で 3.0% (11/372) であった。そのうち、外的要因なしの大出血及び小出血の発現率は、CS-747S 群で 0.5% (2/370)、クロピドグレル群で 1.9% (7/372) であった。

CABG に関連しない大出血の発現率は、クロピドグレル群で 2.2% (8/372) であり、CS-747S 群では発現しなかった。

以上のとおり、安定狭心症患者、陳旧性心筋梗塞患者に対する CS-747S の安全性に、クロピドグレル硫酸塩に比べて臨床使用上に特段の問題は認められなかった。

2.1.2.5 脳梗塞又は一過性脳虚血性発作を既往を有する患者の有効性と安全性

海外 ACS 第 III 相試験では、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack: TIA）又は脳卒中の既往を有する被験者で、CS-747S 群（初回負荷用量 60 mg、維持用量 10 mg/日）の CABG に関連しない大出血及び小出血の発現率は、TIA 又は脳卒中の既往を有さない被験者に比べて高い傾向であった。一方、主要評価項目（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、TIA 又は脳卒中の既往を有する被験者で CS-747S 群はクロピドグレル群に比べて高かった。CABG に関連しない大出血及び小出血の発現率は、TIA 又は脳卒中の既往を有する被験者で CS-747S 群で 7.78% (20/257)、クロピドグレル群で 3.97% (10/252)、ハザード比（95%信頼区間）は 2.082 (0.972～4.456)、TIA 又は脳卒中の既往を有さない被験者で CS-747S 群で 4.36% (283/6484)、クロピドグレル群で 3.42% (221/6464)、ハザード比（95%信頼区間）は 1.282 (1.076～1.529) であった。主要評価項目の発現率は、TIA 又は脳卒中の既往を有する被験者では、CS-747S 群で 17.94% (47/262)、クロピドグレル群で 13.67% (35/256)、ハザード比は 1.375 (0.886～2.132) であり、既往を有さない被験者では、CS-747S 群で 9.10% (596/6551)、クロピドグレル群で 11.41% (746/6539)、ハザード比は 0.787 (0.707～0.877) であった。これらの成績を踏まえ、米国の添付文書では TIA 又は脳卒中の既往を有する患者は禁忌とされている。

日本で実施した第 III 待機的 PCI 対象試験では、脳梗塞発症後 6 ヶ月以内の患者、75 歳以上の患者、及び抗凝固療法が必要な患者を除いた脳梗塞の既往を有する被験者を対象に含め、また TIA の既往を有する被験者、無症候性脳梗塞を合併した被験者を対象に含めて有効性及び安全性を検討した。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、及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイントの発現率を、また安全性の評価項目として出血性イベントの発現率を、梗塞の既往の有無、TIA の既往の有無、及び無症候性脳梗塞の既往の有無別に検討した。

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、及び非致死性虚血性脳卒中は、CS-747S 群（初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg/日）の脳梗塞の既往を有する被験者（14）

及び TIA の既往を有する被験者（3）で発現しなかった。無症候性脳梗塞を合併している被験者では、CS-747S 群で 20 名中 2 名（非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、各 1）、クロピドグレル群で 29 名中 2 名（非致死性心筋梗塞 2）に発現した。

CABG に関連しない大出血は、CS-747S 群の脳梗塞の既往を有する被験者（14）、TIA の既往を有する被験者（3）、及び無症候性脳梗塞を合併している被験者（20）では発現しなかった。CABG に関連しない小出血は、無症候性脳梗塞を合併している被験者で 20 名中 1 名に発現した以外には、脳梗塞の既往を有する被験者（14）及び TIA の既往を有する被験者（3）のいずれでも発現しなかった。

臨床的に重要な出血は、CS-747S 群の脳梗塞の既往を有する被験者 14 名中 2 名で発現した。その内訳は網膜出血 1 名、血尿 1 名であり、いずれも合併症による出血であった。網膜出血は眼底に認められた点状出血であり、糖尿病の悪化によることが示唆された。程度は軽度であり増悪も認められなかった。血尿はフィラリアの後遺症であり、程度は軽度で回復した。

以上の通り、日本で実施した第 III 相対機能的 PCI 対象試験で、少数被験者の検討ではあるものの、CS-747S 群の脳梗塞の既往を有する被験者（14）及び TIA の既往を有する被験者（3）で心血管イベントは発現せず、また出血リスクが高まる傾向は認められなかった。無症候性脳梗塞を合併した被験者（20）では、心血管イベントが発現したが、クロピドグレル群に比べて発現率が高い傾向は認められず、また出血リスクが高まる傾向は認められなかった。したがって、国内では、TIA 又は脳卒中の既往を有する患者に対して、出血リスクについて注意喚起が必要なものの、プラスグレル塩酸塩を使用し得るものと考えられた。

2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.2.1 用法・用量（案）

【 用 法 ・ 用 量 】

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. アスピリン（81～100 mg/日、なお初回負荷投与では 324 mg まで）と併用すること。
2. スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
3. PCI施行前に本剤3.75 mg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20 mg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。）
4. 空腹時の投与は避けることが望ましい（初回負荷投与を除く）。（「薬物動態」、「臨床成績」の項参照）

2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

用法・用量は、国内で実施した第Ⅱ相用量設定試験 [5.3.5.1-1]、第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験 [5.3.5.1-2]、及び第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験 [5.3.5.1-3] の成績に基づき設定した。第Ⅱ相用量設定試験での投与量は、国内で実施した待機的 PCI 対象臨床薬理試験 [5.3.4.2-1] 及び海外で実施された安定期アテローム動脈硬化患者を対象とした臨床薬理試験

（H7T-EW-TAAD 試験）¹⁾ の試験結果を参考に初回負荷用量を 20 mg、維持用量を高用量群を 5 mg、低用量群を 3.75 mg と設定した。

2.2.2.1 第Ⅱ相用量設定試験での投与量の設定根拠

待機的 PCI 対象臨床薬理試験及び海外安定期アテローム動脈硬化患者対象臨床薬理試験での血小板凝集抑制率の比較を表 1.8.2.2-1 に示す。

第Ⅱ相用量設定試験に先立ち日本で実施した、待機的 PCI 施行患者に CS-747S を 29 日間投与した待機的 PCI 対象臨床薬理試験で、初回負荷投与 4 時間後の ADP 20 µM に対する IPA は、初回負荷用量 10 mg で 12.3%、15 mg で 20.9%、20 mg で 29.8%、クロピドグレル硫酸塩（初回負荷用量: 300 mg）で 8.43%であった。投与 28 日目の ADP 20 µM に対する IPA は、維持用量 2.5 mg で 21.5%、3.75 mg で 32.1%、5 mg で 37.7%、クロピドグレル硫酸塩（維持用量: 75 mg）で 21.7%であった。このうち血小板凝集抑制作用の反応性が低い（IPA が 10%未満）被験者は、2.5 mg で 22% (4/18)、5 mg で 6% (1/16)、クロピドグレル硫酸塩で 16% (3/19) に認められ、3.75 mg では認められなかった（投与 29 日目終了時）。

出血性有害事象では、「大出血」又は「臨床的に重要な出血」に分類されるような出血性有害事象はいずれの群でも認められず、重度の出血性有害事象として PCI に伴う冠動脈穿孔による心嚢内出血の 1 名（15/3.75 mg 群）が投与 3 日目までに発現したのみで、いずれの投与量でも出血性有害事象の発現率はクロピドグレル硫酸塩と同程度であり、忍容性は良好であ

った。

海外の安定期アテローム動脈硬化患者を対象とした臨床薬理試験におけるアスピリン併用投与下の CS-747S 初回負荷用量 60 mg 投与 4 時間後に IPA は 68.4%であり、投与 7 日目の維持用量 10 mg 投与後に 62.2%であった。日本人の待機的 PCI 対象臨床薬理試験の最高用量である初回負荷用量 20 mg 及び維持用量 5 mg での IPA は、これらに比べて小さい値であった。

表 1.8.2.2-1 待機的 PCI 対象臨床薬理試験及び海外安定期アテローム動脈硬化患者対象臨床薬理試験での血小板凝集抑制率（IPA、20 μ M）の比較

待機的 PCI 対象臨床薬理試験	初回負荷投与 4 時間後	投与 28 日目
10/2.5 mg	12.3%	21.5%
15/3.75 mg	20.9%	32.1%
20/5 mg	29.8%	37.7%
クロピドグレル 300/75 mg	8.43%	21.7%
海外安定期アテローム動脈硬化 患者対象臨床薬理試験	初回負荷投与 4 時間後	投与 7 日目
CS-747S 60/10 mg	68.4%	62.2%
待機的 PCI 対象臨床薬理試験: CS0747S-B-J107 試験 海外安定期アテローム動脈硬化患者対象臨床薬理試験: H7T-EW-TAAD 試験 ¹⁾		

これらの成績に基づき、第 II 相用量設定試験の通常被験者での投与量は、日本人での血小板凝集抑制作用を指標として、速やか、かつ十分な反応性を示し、心血管イベントに対して先行薬であるクロピドグレル硫酸塩 300/75 mg よりも優れた抑制効果が期待され、出血リスクとのバランスに配慮した投与量として、海外の承認用量よりも低い 20/3.75 mg 又は 20/5 mg を設定した。

2.2.2.2 第 III 相 ACS-PCI 対象試験での投与量の設定根拠

第 III 相 ACS-PCI 対象試験の CS-747S の検討用量は、第 II 相用量設定試験での安全性、有効性、及び薬力学の成績から、通常被験者では初回負荷用量は 20 mg、維持用量は 3.75 mg 又は 5 mg が選択可能と考えられた。20/3.75 mg 群で十分な血小板凝集抑制効果を示したことから、維持用量は 3.75 mg を選択することが望ましいと考えた。また、高齢・低体重被験者では、20/2.5 mg 群よりも 20/3.75 mg 群で十分な血小板凝集抑制効果を示したことから、CS-747S の臨床推奨用量は、すべての患者層に対して初回負荷用量／維持用量として 20/3.75 mg を選択することが望ましいと考えた。設定根拠を以下に示す。

i) 安全性

第 II 相用量設定試験での CS-747S 投与群では、通常被験者、高齢・低体重被験者ともに、

大出血や治験の中止に至った出血性有害事象は認められなかった。また、小出血の発現率は、CS-747S 投与群の通常被験者、高齢・低体重被験者ともに、それぞれ投与量間に明らかな差は認められなかった。すべての出血性有害事象（大出血、小出血、臨床的に重要な出血、その他の出血）の発現率は、いずれの被験者層でも低用量群（通常被験者：20/3.75 mg 群、高齢・低体重被験者：20/2.5 mg 群）と比較して高用量群（通常被験者：20/5 mg 群、高齢・低体重被験者：20/3.75 mg 群）でやや高かったものの、高用量群で発現被験者数が増加する傾向が認められたのは皮下出血、鼻出血、尿中血陽性（尿潜血陽性）、血尿、及び皮下血腫であり、それ以外は CS-747S の投与量増加に伴って発現被験者数が増加する傾向は認められなかった。

ii) 有効性

CS-747S 投与群の有効性イベント別の内訳は、通常被験者の 20/3.75 mg 群で全死亡（心血管死：心室性頻脈）1 名、非致死性心筋梗塞 3 名、20/5 mg 群で全死亡 0 名、非致死性心筋梗塞 13 名、高齢・低体重被験者の 20/2.5 mg 群で全死亡 0 名、非致死性心筋梗塞 2 名、20/3.75 mg 群で全死亡 0 名、非致死性心筋梗塞 3 名、再入院を要する心筋虚血 1 名であり、有効性イベントの大部分は非致死性心筋梗塞であった。非致死性心筋梗塞の発現時期を、PCI 施行後 48 時間以内（PCI に関連した心筋梗塞）と PCI 施行後 48 時間超（自然発症の心筋梗塞）に分けて探索的に検討した結果、通常被験者の 20/5 mg 群の 1 名のみが PCI 施行後 48 時間以降であり、それ以外はいずれも PCI 施行後 48 時間以内に発現した心筋梗塞であった。CS-747S の投与群の初回負荷用量は 20 mg で統一されており、PCI に関連した心筋梗塞は、遅くとも初回負荷投与後数日以内に発現していることから、CS-747S の投与量に依存したものではないと考えられた。

iii) 薬力学

第 II 相用量設定試験は臨床推奨用量を安全性を指標として検討する目的で実施したため、薬力学マーカーの変動及び心血管イベント発生を副次評価項目に設定した。

その結果、薬力学マーカーの血小板凝集能（VerifyNow system: PRU 値、%inhibition、VASP: PRI 値）の変動は、投与 4 週、投与 1 週ともに、CS-747S 投与群ではいずれの被験者層でも投与量に依存した血小板凝集抑制効果が認められた。一方、クロピドグレル群の血小板凝集抑制効果は、いずれの被験者層でも CS-747S 投与群の高齢・低体重被験者の 20/2.5 mg 群と同程度であった。

また、第 II 相用量設定試験では心筋梗塞のイベントが発現した初回負荷投与の影響のある時期に薬力学マーカーを測定しなかったが、待機的 PCI 対象臨床薬理試験（CS0747S-B-J107 試験）では、初回負荷用量 20 mg の投与 6 時間後、投与 1 日目において強い血小板凝集抑制作用を示した。

クロピドグレル硫酸塩については、薬剤に対する反応性が低い虚血性心疾患患者の治療予後が不良であることが報告され^{2,3,4,5)}ていることから、血小板凝集抑制効果と心血管イベント

の発現に一定の関係性があると考えられている。

したがって、第 III 相試験の投与量は通常被験者では初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg 及び 5 mg の選択が可能と考えられたが、20/3.75 mg 群で十分な血小板凝集抑制効果を示したことから、維持用量は 3.75 mg を選択することが望ましいと考えた。また、高齢・低体重被験者では、20/2.5 mg 群よりも 20/3.75 mg 群で十分な血小板凝集抑制効果を示したことから、CS-747S の臨床推奨用量は、すべての患者層に対して初回負荷用量／維持用量として 20/3.75 mg を選択することが望ましいと考えた。

2.2.2.3 第 III 相試験成績を踏まえた用法・用量の設定根拠

2.2.2.3.1 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・用量

第 III 相 ACS-PCI 対象試験での、有効性の主要評価項目の評価期間別発現率を表 1.8.2.2-2 に示す。

CS-747S の初回負荷用量 20 mg 及び維持用量 3.75 mg／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 CS-747S 群で低かった。また、共変量で調整したハザード比の点推定値は 1 を下回った。

初回負荷投与後 3 日目までの主要心血管イベントの発現率は、クロピドグレル群と比較して CS-747S 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、CS-747S 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。これらの結果には、海外 ACS 第 III 相試験とほぼ同様の傾向が認められており、CS-747S の初回負荷用量 20 mg 及び維持用量 3.75 mg／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。

表 1.8.2.2-2 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	CS-747S			クロピドグレル			Hazard ratio	
	評価被験者数	発現被験者数	発現割合(%)	評価被験者数	発現被験者数	発現割合(%)	Estimate	[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 30 日目まで	685	52	7.6	678	69	10.2	0.732	0.510～1.049
投与開始から 90 日目まで	685	60	8.8	678	73	10.8	0.796	0.566～1.121
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

1.8 添付文書（案）

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

評価期間	CS-747S			クロピドグレル			Hazard ratio	
	評価被 験者数	発現被 験者数	発現割 合(%)	評価被 験者数	発現被 験者数	発現 割合(%)	Estimate	[95% CI]
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、すべての出血性イベントの発現率は CS-747S 群でクロピドグレル群より高かったが、大出血、小出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は両群で同程度であった。個々のイベント分類でみると、小出血、その他の出血の発現率が CS-747S 群でクロピドグレル群より高い傾向が認められたが、発現頻度が多い出血のほとんどは PCI の合併症による出血であり、ほとんどが軽度のものであった。薬力学については、CS-747S 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、IM、PM の順に低くなる傾向が認められたが、CS-747S 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、CS-747S の初回負荷用量 20 mg 及び維持用量 3.75 mg/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。

2.2.2.3.2 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞での用法・用量

第 III 相待機的 PCI 対象試験での、有効性の主要評価項目の評価期間別発現率を [表 1.8.2.2-3](#) に示す。

CS-747S の初回負荷用量 20 mg 及び維持用量 3.75 mg/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、CS-747S 群で 4.1% (15/370)、クロピドグレル群で 6.7% (25/372) であり、CS-747S 群の発現率のクロピドグレル群に対する相対的な値は、第 III 相 ACS-PCI 対象試験とほぼ同様であった。

初回負荷投与後 3 日目までの主要心血管イベントの発現率は、CS-747S 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、CS-747S 群及びクロピドグレル群のいずれでも治験薬投与開始数日後までに多く発現したが、発現率の差を保ったまま投与開始後 24 週まで推移した。この傾向は、治験薬投与開始 24 週以降を含めた治験薬投与開始日から追跡終了日までの期間でも同様であった。これらの結果は、第 III 相 ACS-PCI 対象試験とほぼ同様の傾向であり、CS-747S の初回負荷用量 20 mg 及び維持用量 3.75 mg/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。

表 1.8.2.2-3 有効性の主要評価項目の発現率（第 III 相待機 PCI 対象試験）

評価期間	CS-747S			クロピドグレル			Hazard ratio	
	評価被 験者数	発現被 験者数	発現割 合(%)	評価被 験者数	発現被 験者数	発現 割合(%)	Estimate	[95% CI]
投与開始から 3 日目まで	361	12	3.3	349	19	5.4	NC	NC
投与開始から 30 日目まで	361	13	3.6	349	20	5.7	NC	NC
投与開始から 90 日目まで	361	13	3.6	349	21	6.0	NC	NC
投与開始から 24 週後まで	370	15	4.1	372	25	6.7	NC	NC
投与開始から追跡終了まで	370	17	4.6	372	28	7.5	NC	NC

NC: 算出せず

安全性については、すべての出血性イベントの発現率、大出血、小出血、及び臨床的に重要な出血の発現率は、CS-747S 群とクロピドグレル群で同程度であった。個々のイベント分類でみると、小出血、その他の出血の発現率が CS-747S 群でクロピドグレル群よりわずかに高かったが、外的要因なしの小出血、その他の出血の発現率は CS-747S 群とクロピドグレル群で同程度であった。

薬力学については、CS-747S 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。初回負荷投与しなかった被験者も 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、CS-747S 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、CS-747S の初回負荷用量 20 mg 及び維持用量 3.75 mg/日投与は、CYP2C19 の表現型によらず、投与期間を通して十分な血小板凝集抑制効果を示し、忍容性を保ちつつ、日本人の待機 PCI 施行患者に有用であると考えられた。

2.2.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意

2.2.2.4.1 アスピリンとの併用について

日本循環器学会による「循環器疾患における抗凝固・抗血小板薬に関するガイドライン（2009 年改訂版）⁶⁾」で、PCI の施行に際し、アスピリンが禁忌でない場合にはアスピリン 81～330 mg/日を投与し、血行再建術後にアスピリン 81～162 mg/日を継続投与することが推奨されている。また、PCI 施行患者へのチエノピリジン系の抗血小板薬の使用はアスピリンとの併用投与として推奨されている。CS-747S もアスピリンと併用することで他のチエノピリジン系の抗血小板薬と同様の効果が期待できるため、第 II 相用量設定試験、第 III 相 ACS-PCI 対象試験、及び第 III 相待機 PCI 対象試験のいずれの臨床試験でも、アスピリンを併用したことから、アスピリンと併用することとした。なお、現在上市されているアスピリンの中で、アスピリン 100 mg 錠の添付文書では上限 300 mg まで、また、アスピリン 81 mg 錠の添付文書では上限 324 mg までと設定されており、バファリン 330 錠は存在するものの、

経皮経管冠動脈形成術施行後における血栓・塞栓形成の抑制の適応がないため、上限は 324 mg と設定した。

2.2.2.4.2 ステントの添付文書を必ず参照することについて

冠動脈ステントの添付文書の警告及び使用上の注意に、ステント留置後の抗血小板療法に関する注意が記載されているため、ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照することと設定した。

2.2.2.4.3 初回負荷投与が不要な場合について

現在の医療実態を考慮すると緊急を要しない待機的 PCI 施行は、維持投与を数日間行い、十分な血小板凝集抑制作用が得られてから、PCI を施行する場合もあるため、第 III 相待機的 PCI 対象試験では、医療実態に即した投与方法として、初回負荷投与を行わず維持用量から開始する方法も可能とした。その結果、主要心血管イベントの発現率は、初回負荷投与開始群では CS-747S 群で 4.1% (11/269)、クロピドグレル群で 6.8% (18/266)、維持用量開始群では CS-747S 群で 4.0% (4/101)、クロピドグレル群で 6.6% (7/106) であり、初回負荷投与開始群と維持用量開始群と同様であった。一方、安全性については、CS-747S 群では、大出血は初回負荷投与開始群及び維持用量開始群のいずれでも認められず、小出血は初回負荷投与開始群で 1.5% (4/269)、維持用量開始群で 2.0% (2/101)、臨床的に重要な出血は初回負荷投与開始群で 4.1% (11/269)、維持用量開始群で 3.0% (3/101)、その他の出血は CS-747S 群の初回負荷投与開始群で 37.2% (100/269)、維持用量開始群で 29.7% (30/101) であり、初回負荷投与開始群でその他の出血が多いもののそれ以外には明確な差は認められず、初回負荷投与開始群と維持用量開始群で安全性に大きな差は認められなかった。

CS-747S における初回負荷用量 20mg 投与時と維持用量 3.75 mg 投与で定常化した時の ADP 20 μ M に対する IPA は、それぞれ 29.8%、32.1%であった。第 I 相反復投与試験では、2.5 mg、5 mg 投与では、投与 5 日目にほぼ定常状態に達しているため、3.75 mg でも投与 5 日目に定常状態に達すると考えられた。しかしながら、参照薬であるクロピドグレルが定常状態に達するのに必要な期間が不明であり、待機的 PCI 対象臨床薬理試験で、初回負荷投与の影響がほとんどない投与 14 日目の血小板凝集阻害作用と投与 28 日目の血小板凝集阻害作用が同程度であったため、初回負荷投与の有無に関わらず投与 14 日間で血小板凝集阻害作用が定常状態になると考え、第 III 相待機的 PCI 対象試験では維持用量から開始する場合には、PCI まで 14 日間投与した。主要心血管イベントの発現率は、CS-747S 群での維持用量開始群で 4.0% (4/101)、クロピドグレル群での維持用量開始群で 6.6% (7/106) であり、全体での結果と同様であった。

CS-747S が定常状態に達するためには 5 日間投与が必要であるが、待機的 PCI 対象臨床薬理試験で、その時点ではすでにクロピドグレルの定常状態が示す血小板凝集抑制効果を上回っていた。第 I 相反復投与試験の結果を用いてシミュレーションしたところ、投与 3 日目でクロピドグレルの定常状態と同程度となると推定されることから、CS-747S 3.75 mg/日を少

なくとも3日間投与すれば、クロピドグレルの定常状態時の血小板凝集抑制効果を示すと考えられた。

以上より、PCI施行前にCS-747S 3.75 mg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20 mg投与すること）は必須でない（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）と設定した。

2.2.2.4.4 空腹時の投与は避けることについて

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、食後投与とした。初回負荷用量については、特に急性冠症候群患者の治療では緊急を要するため、初回負荷用量投与からPCIまでの間が短く、物理的に食事を摂取することが困難と考え、初回負荷用量投与に関しては食事の規定を設けないこととした。

以上、第III相臨床試験での実績を踏まえ、空腹時の投与は避けることが望ましい（初回負荷投与を除く）と設定した。

2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日薬発第606号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日薬安第59号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領のQ&Aについて」（平成9年6月30日事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び使用上の注意記載要領のQ&Aについて（その2）」（平成12年7月4日事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、及び類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

申請案	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>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。〕</p> <p>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>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は、薬理学的に、その出血を助長するおそれが予測されることから設定した。</p> <p>2. 本剤の有効成分及び添加物等に過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。</p>

申請案	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。〕 2) 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。〕 3) 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。〕 4) 高血圧が持続している患者（「重要な基本的注意」の項参照） 5) 高齢者〔出血の危険性が増大するおそれがある（「高齢者への投与」の項参照）。〕 6) 低体重の患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。なお、体重 50 kg 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 2.5 mg への減量も考慮すること（「臨床成績」の項参照）。〕 7) 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、初回負荷用量 60 mg、維持用量 10 mg/日投与でアスピリンと併用した場合に、出血の危険性が増大したとの報告がある。〕 <p>注）本剤の承認用量は初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg/日である。</p> <ol style="list-style-type: none"> 8) 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の発現が報告されている。〕 	<ol style="list-style-type: none"> 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、薬理学的に出血を生じるおそれがあることから設定した。 2) 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ため、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必要があると考え設定した。 3) 高度の腎機能低下者への投与経験がないため、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必要があると考え設定した。 4) 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、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必要があると考え設定した。 5) 一般に高齢者では加齢により腎機能を含む生理機能が低下するケースが多く、腎機能低下者では出血の危険性が増大する可能性がある。実際に日本国内で実施した ACS-PCI 施行患者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 75 歳以上の高齢被験者で高かったことから設定した。 6) 日本国内で実施した ACS-PCI 施行患者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 50 kg 以下の被験者で高かったことから設定した。 7) 海外で実施した急性冠症候群を対象とした臨床試験で、脳梗塞又は TIA の既往のある患者では大出血及び小出血の発現率が高まったことから設定した。 8) 海外で市販後に、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おいて本剤投与後に血管浮腫を含む過敏症の発現が報告されていることから設定した。

申請案	設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 初回負荷投与及びアスピリンとの併用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考慮すること。</p> <p>(2) 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（ACCOAST 試験）において、初回負荷用量 60 mg を PCI 施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前（平均約 4 時間前）に 30 mg 及び PCI 施行時に 30mg と分割投与した場合に、さら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。]</p> <p>注）本剤の承認用量は初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg/日である。</p> <p>(3) 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（「臨床成績」の項参照）。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、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。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。</p> <p>(4) 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。</p> <p>(5) 経口抗凝固剤、アスピリン及び本剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。</p> <p>(6) 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。また、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（「副作用」の項参照）。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること（「副作用」の項参照）。</p>	<p>(1) 国内の臨床試験成績に基づき設定した。</p> <p>(2) 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、初回負荷用量 60 mg 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 30 mg 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ため設定した [5.3.5.1-6]。</p> <p>(3) 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、薬理学的に出血を増長するおそれがある。投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクを勘案し、十分な休薬期間を設けることができる場合は 14 日間以上前に投与を中止することが望ましいと設定した。</p> <p>(4) 高血圧が持続する患者では、出血のリスクが高まるため、投与中は十分な血圧コントロールを行うことと設定した。</p> <p>(5) 本剤は抗血小板剤であり、アスピリン（血小板凝集抑制作用）、抗凝固剤との 3 剤併用は、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ことから設定した。</p> <p>(6) 出血は本剤の主な副作用であることから設定した。また、本剤投与による出血の副作用の注意喚起として、必要な観察・検査等について記載した。</p> <p>(7) 本剤は抗血小板剤であり、投与中は薬理学的に出血しやすくなることから設定した。</p> <p>(8) 海外で市販後に本剤との因果関係を否定できない TTP の発現が報告されていることから設定した。</p>

申請案			設定根拠
3. 相互作用			抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬 剤、血栓溶解剤、非ステロイド性消炎鎮痛 薬との併用は、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ことから設定し た。
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、エドキサパン等）、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。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	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薬（ロキソプロフェン、ナプロキセン等）			
4. 副作用			国内の臨床試験及び海外市販後報告におけ る副作用発現状況、類薬の安全性情報をも とに設定した。
国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例 1,055 例中 487 例（46.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、皮下出血 109 例（10.3%）、鼻出血 72 例（6.8%）、血尿 58 例（5.5%）、血管穿刺部位血腫 44 例（4.2%）及び皮下血腫 41 例（3.9%）等であった。 〔承認時〕			
(1) 重大な副作用			
1) 出血			
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（1.2%）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し、適切な処置を行うこと。			
2) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明 [※] ）			
TTP（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適切な処置を行うこと。			
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し、適切な処置を行うこと。			
(2) 重大な副作用（類薬）			
他の抗血小板剤で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。			
1) 肝機能障害、黄疸			
2) 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症			

申請案			設定根拠																												
<div>(3) その他の副作用</div> <div>下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。</div> <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th></tr><tr><td>血液</td><td>貧血</td><td>血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少</td></tr><tr><td>出血傾向</td><td>皮下出血（10.3%）、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血</td><td>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</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能障害</td><td>γ-GTP 上昇、ALP 上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>腎機能障害</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>浮動性めまい</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>紅斑</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>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、狭心症</td></tr></table> <div>注）海外において認められている副作用のため頻度不明</div> <div>5. 高齢者への投与</div> <div>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</div> <div>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</div> <div>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。〕</div> <div>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕</div> <div>7. 小児等への投与</div> <div>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</div>					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（10.3%）、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血	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	肝臓	肝機能障害	γ-GTP 上昇、ALP 上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇	腎臓		腎機能障害	精神神経系		浮動性めまい	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	過敏症	発疹	紅斑	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、狭心症	<div>造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下している患者では出血のリスクが高まることから設定した。</div> <div>(1) 妊婦、産婦、及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないため、これらの患者の安全性に関する情報は得られていない。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されていることから設定した。</div> <div>(2) 動物実験（ラット）で乳汁移行性が報告されていることから設定した。</div> <div>小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。</div>
	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（10.3%）、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血	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																													
肝臓	肝機能障害	γ-GTP 上昇、ALP 上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇																													
腎臓		腎機能障害																													
精神神経系		浮動性めまい																													
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																													
過敏症	発疹	紅斑																													
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、狭心症																													

25

申請案	設定根拠
<p>8. 過量投与</p> <p>本剤の過量投与により出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を行うこと。なお、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。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：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報告されている。）</p> <p>10. その他の注意</p> <p>マウスに 2 年間経口投与した試験で、雄マウスの 300 mg/kg/日以上、雌マウスの 100 mg/kg/日以上の投与群で、肝腫瘍の発現増加が認められている。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。</p>	<p>これまでの臨床試験成績から、出血性イベントの発現率は用量依存的に上昇することが示されている。従って、誤って本剤を過量投与した場合には、出血事象を誘発する危険性があるため、処置方法を含めて設定した。</p> <p>PTP の誤飲対策の日薬連自主申し合わせ通知（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」）に基づき、設定した。</p> <p>毒性試験の結果に基づき設定した。</p>

参考文献：

- 1) Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2006;27:1166-73.
- 2) Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. Circulation. 2004;109:3064-7.
- 3) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2004;109:3171-5.
- 4) Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. Catheter Cardiovasc Interv. 2003;59:295-302.
- 5) Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. Thromb Haemost. 2003;89:783-7.
- 6) 堀正二, 他; 日本循環器学会学術委員会合同研究班. 循環器疾患における抗凝固・抗血

小坂療法に関するガイドライン (2009 年改訂版).

Available from: <http://www.j-circ.or.jp/guideline/>

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称（JAN）は、プラスグレル塩酸塩（Prasugrel Hydrochloride）として決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 23 年 5 月 23 日付、薬食審査発 0523 第 5 号）にて通知された。

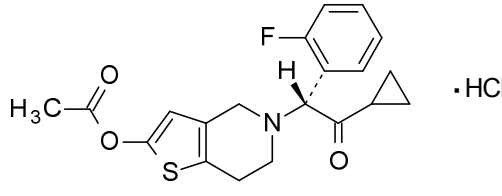
国際一般名（INN）は、r-INN List 53（Vol.19, No.1, p89, 2005）に prasugrel として掲載された。

JAN:	日本名	プラスグレル塩酸塩
	英 名	Prasugrel Hydrochloride
	化学名	（日本名） 酢酸 5-[(1 <i>RS</i>)-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2- <i>c</i>]ピリジン-2-イル一塩酸塩 （英 名） 5-[(1 <i>RS</i>)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2- <i>c</i>]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride
INN:		prasugrel
	化学名	5-[(1 <i>RS</i>)-2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2- <i>c</i>]pyridin-2-yl acetate

添付資料

- 1) 医薬品の一般的名称について、薬食審査発 0523 第 5 号（平成 23 年 5 月 23 日）
- 2) Recommended INN: List 53, WHO Drug Information Vol.19, No.1, 2005.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	酢酸 5-[(1 <i>RS</i>)-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2- <i>c</i>]ピリジン-2-イル（別名 プラスグレル）、その塩類及びその製剤																																			
構造式	<div></div> <div>及び鏡像異性体</div>																																			
効能・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																																			
用法・用量	通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。																																			
劇薬等の指定																																				
市販名及び有効成分・分量	製剤：エフィエント錠 3.75 mg、エフィエント錠 5 mg 1 錠中、プラスグレル塩酸塩を 4.12 mg 又は 5.49 mg（プラスグレルとして 3.75 mg 又は 5 mg）含有																																			
毒性	<div>急性毒性</div> <table><thead><tr><th colspan="3"></th><th>最小致死量（mg/kg）</th></tr><tr><th colspan="3"></th><th>経口</th></tr></thead><tbody><tr><td>マウス</td><td>♂♀</td><td></td><td>> 2000</td></tr><tr><td>ラット</td><td>♂♀</td><td></td><td>1000～2000</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>♂♀</td><td></td><td>> 2000</td></tr></tbody></table> <div>亜急性毒性</div> <table><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg／日）</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>28 日</td><td>経口</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>無毒性量：30 mg/kg／日 肝臓重量の増加、肝細胞肥大、体重増加抑制、貧血傾向</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>28 日</td><td>経口</td><td>0, 4, 20, 100</td><td>無毒性量：4 mg/kg／日 アルカリフォスファターゼの増加、肝細胞肥大、肝臓重量の増加</td></tr></tbody></table>				最小致死量（mg/kg）				経口	マウス	♂♀		> 2000	ラット	♂♀		1000～2000	イヌ	♂♀		> 2000	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg／日）	主な所見	ラット	28 日	経口	0, 30, 100, 300	無毒性量：30 mg/kg／日 肝臓重量の増加、肝細胞肥大、体重増加抑制、貧血傾向	イヌ	28 日	経口	0, 4, 20, 100	無毒性量：4 mg/kg／日 アルカリフォスファターゼの増加、肝細胞肥大、肝臓重量の増加
			最小致死量（mg/kg）																																	
			経口																																	
マウス	♂♀		> 2000																																	
ラット	♂♀		1000～2000																																	
イヌ	♂♀		> 2000																																	
動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg／日）	主な所見																																
ラット	28 日	経口	0, 30, 100, 300	無毒性量：30 mg/kg／日 肝臓重量の増加、肝細胞肥大、体重増加抑制、貧血傾向																																
イヌ	28 日	経口	0, 4, 20, 100	無毒性量：4 mg/kg／日 アルカリフォスファターゼの増加、肝細胞肥大、肝臓重量の増加																																

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

化学名・別名	酢酸 5-[(1 <i>RS</i>)-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2- <i>c</i>]ピリジン-2-イル（別名 プラスゲレル）、その塩類及びその製剤				
毒性	慢性毒性				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg／日)	主な所見
	ラット	6 ヲ月	経口	0, 10, 30, 100, 300	無毒性量: 30 mg/kg／日 黄褐色尿、体重増加抑制及び摂餌量の減少、肝細胞の肥大、肝臓重量の増加、赤血球系パラメータの減少、プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血小板数の増加
	イヌ	9 ヲ月	経口	0, 0.8, 4, 20	無毒性量：4 mg/kg／日 アルカリフォスファターゼの増加、すりガラス様変化を伴った肝細胞肥大
副作用	国内第Ⅲ相試験の副作用発現率 487/1055（46.2%）（臨床検査値異常を含む）				
	副作用の種類				発現被験者数
	皮下出血				109
	鼻出血				72
	血尿				58
	血管穿刺部位血腫				44
	皮下血腫				41
	臨床検査値異常の種類				
	尿中血陽性				8
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加				6
	血中アルカリホスファターゼ増加				6
	血小板数減少				6
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				6
	便潜血陽性				6
会社	第一三共株式会社 原体：製造、製剤：製造、共同開発会社：宇部興産株式会社				

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参 考の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						評価
3.2.P 製剤 (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.2.2 製剤 (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.2.2.1 製剤設計 (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.2.2.1-1	CS-747S 国内申請用製剤と国内第Ⅲ相試験用製剤との溶出挙動の同等性評価	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.4 添加剤の管理 (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.4-1	CS-747S製剤の添加剤の管理	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5 製剤の管理 (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.5.3-1	CS-747S製剤の確認試験法の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-2	CS-747S製剤の類縁物質試験法の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-3	CS-747S製剤の溶出試験法の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-4	CS-747S製剤の定量法の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-5	CS-747S製剤の微生物限度試験法の開発に関するバリデーションデータの取得	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████ ██████	国内	評価
3.2.P.8 安定性 (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.8.3 安定性データ (プラスゲレル錠 3.75 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3-1 CS-747S-2.5、CS-747S-3.75及びCS-747S-5の長期保存試験 (24ヵ月中間報告)	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████ ██████	国内	評価
3.2.P.8.3-2	CS-747S-2.5、CS-747S-3.75及びCS-747S-5の加速試験	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████ ██████	国内	評価
3.2.P.8.3-3	CS-747S-2.5、CS-747S-3.75及びCS-747S-5の苛酷試験(60℃,Close)	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████ ██████	国内	評価
3.2.P.8.3-4	CS-747S-2.5、CS-747S-3.75及びCS-747S-5の苛酷試験(25℃/75%RH,Open)	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████ ██████	国内	評価
3.2.P.8.3-5	CS-747S-2.5、CS-747S-3.75及びCS-747S-5の光安定性試験 (無包装)	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████ ██████	国内	評価

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2.A	その他
3.2.A.1	製造背施設及び設備（品名、製造業者）
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全評価（品名、剤型、製造業者）
3.2.A.3	添加剤
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4 2 1 1-1	Effects of oral administration of prasugrel hydrochloride (CS-747S) on ex vivo platelet aggregation in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 1 1-2	<i>Ex vivo</i> effects of oral administration of CS-747 on platelet aggregation in rats	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-3	Effects of R-91220 on 2-methylthio-ADP-induced platelet aggregation in rats	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-4	Time course of the inhibition of platelet aggregation by prasugrel hydrochloride (CS-747S) in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 1 1-5	Time course of the inhibition of platelet aggregation by CS-747 in rats	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-6	Effects of intravenous injection of CS-747 and oral administration of CS-747・HCl on platelet aggregation in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価
4 2 1 1-7	Effects of 14-day repeated administration of prasugrel hydrochloride (CS-747S) on <i>ex vivo</i> platelet aggregation in monkeys	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 1 1-8	Inhibitory effects of 14-day repeated administration of CS-747 on platelet aggregation in cynomolgus monkeys	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-9	Effects of 14-day repeated administration of prasugrel hydrochloride (CS-747S) on ex vivo platelet aggregation in dogs	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 1 1-10	Inhibitory effects of 14-day repeated administration of CS-747 on platelet aggregation in the beagle dog	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-11	<i>Ex vivo</i> effects of CS-747 on [³ H]-2-MeS-ADP binding to washed platelets and platelet aggregation in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価
4 2 1 1-12	Effects of oral administration of CS-747 on <i>ex vivo</i> washed platelet aggregation in rats	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-13	Effects of R-99224 on platelet aggregation in rat and human washed platelets	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-14	<i>Ex vivo</i> inhibitory effects of oral administration of R-96875 and R-96876 on platelet aggregation in rats and monkeys	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-15	Inhibitory effects of oral administration of R-96875 and R-96876 on platelet aggregation in beagle dogs	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-16	Effects of prasugrel hydrochloride (CS-747S) and clopidogrel bisulfate on arterio-venous (AV) shunt thrombosis model in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 1 1-17	Effects of CS-747 on arterio-venous shunt thrombosis model in rats	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	参考
4 2 1 1-18	Antithrombotic effect of CS-747 on a rat carotid arterial thrombosis model	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価
4 2 1 1-19	Antithrombotic effect of repeated administration of CS-747 on a rat carotid arterial thrombosis model	██████	19██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価
4 2 1 1-20	Effects of prasugrel hydrochloride (CS-747S) and clopidogrel bisulfate on bleeding time in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 1 1-21	Effects of CS-747 on bleeding time in rats	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価
4 2 1 1-22	Effects of R-94684 on myocardial infarction in a rat model of photochemically induced thrombosis	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	参考
4 2 1 1-23	Effect of CS-747 on a rat middle cerebral artery thrombosis model	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価
4 2 1 1-24	Effects of CS-747 on blood pressure and blood gas parameters in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価

1.12 添付資料一覧

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
4 2 1 1-25	Effects of R-91220 on embolic cerebral infarction in a rat model	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-26	Effects of R-91220 on lauric acid-induced peripheral artery occlusive disease in rats	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-27	Effects of CS-747 (prasugrel base) on <i>in vitro</i> platelet aggregation in humans and rats	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Daiichi Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 1 1-28	<i>In vitro</i> effects of R-99224 on platelet aggregation	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-29	<i>In vitro</i> effects of four stereoisomers of prasugrel hydrochloride (CS-747S) active metabolites on washed platelet aggregation in humans	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Daiichi Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 1 1-30	<i>In vitro</i> activities of the enantiomers of R-99224 and R-100364 against human platelet aggregation	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-31	<i>In vitro</i> antiplatelet effects of four stereoisomers of active metabolite of CS-747	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-32	Comparison of effects of R-138727 and R-99224 on human platelet aggregation	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-33	Comparison of effects of R-138727 and R-99224 on rat platelet aggregation	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-34	Comparison of <i>in vitro</i> inhibitory effects of R-99224 and its diastereomer R-100364 on platelet aggregation	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-35	Effects of incubation time on the inhibition of platelet aggregation by R-138727	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 1 1-36	<i>In vitro</i> effects of prasugrel active metabolite and clopidogrel active metabolite on human platelet aggregation	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■	国内	評価
4 2 1 1-37	Comparison of inhibitory effects of R-99224 and R-130964 on rat platelet aggregation	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-38	Comparison of <i>in vitro</i> effect of R-99224 and R-130964 on [³ H]-2-MeS-ADP binding to rat platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-39	Effects of R-99224 and R-130964 on [³ H]-2-MeS-ADP binding to human platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-40	Effects of R-99224 and R-130964 on ADP-induced suppression of adenylyl cyclase in washed rat platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-41	Comparison of inhibitory effects of R-99224 and R-130964 on human platelet aggregation	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-42	<i>In vitro</i> effects of R-95913, R-100932, R-104434, R-106583, R-118443 and R-119251, CS-747 metabolites, on human platelet aggregation	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 1 1-43	Comparison of <i>ex vivo</i> effects of CS-747 and clopidogrel on [³ H]-2-MeS-ADP binding to rat platelets	■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 1 1-44	<i>Ex vivo</i> effect of CS-747 on [³ H]-2-MeS-ADP binding to rat platelets	■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-45	Effect of 3-day repeated administration of CS-747 on [³ H]-2-methylthio-ADP binding to rat platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-46	Effect of CS-747 on ADP-induced shape change in rat platelets	■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-47	<i>Ex vivo</i> effects of CS-747 on [³⁵ S]-GTPγS binding to platelet membranes and on intraplatelet camp content in rats	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-48	Relationship between inhibition of platelet aggregation and blood active metabolite concentration after administration of CS-747 or clopidogrel to rats	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
4 2 1 1-49	Effects of intravenous administration of R-138727 on <i>ex vivo</i> platelet aggregation in rats	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■	国内	評価
4 2 1 1-50	Antiplatelet effect and plasma concentration of R-99224 intravenously administered to rats	■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-51	<i>In vitro</i> effects of R-138727, R-99224 and R-100364 on [³ H]-2-MeS-ADP binding to human P2Y1 and P2Y12 receptors	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 1 1-52	<i>In vitro</i> effects of R-99224 on [³ H]-2-methylthio-ADP binding to washed human platelets	■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-53	Flow cytometry analysis of R-138727 binding to human platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-54	Effects of R-138727 on vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation and platelet aggregation in human platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■	国内	評価
4 2 1 1-55	Effects of R-99224 on ADP-induced Ca ²⁺ mobilization in human platelets	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-56	Effects of R-99224 on platelet shape change in human platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-57	Effect of R-138727 on ADP-induced shape change of platelets -Morphological analysis-	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-58	Effect of R-99224 on ADP-induced suppression of adenylyl cyclase in washed human platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-59	Effects of R-99224 on release of PDGF and β-TG from human platelets	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 1-60	Effect of R-99224 on fibrinogen binding to human platelets activated by ADP	■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4 2 1 3-1	General pharmacology of R-91220	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd , and ■■■■	国内	評価
4 2 1 3-2	Effect of R-95913 on potassium currents in hERG transfected CHO-K1 cells	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■	国内	評価
4 2 1 3-3	Effect of R-106583 on potassium currents in hERG transfected CHO-K1 cells	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■	国内	評価
4 2 1 3-4	Effect of R-138727 on potassium currents in hERG transfected CHO-K1 cells	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■	国内	評価
4 2 1 3-5	General pharmacological effects of R-91220 and related agents on the gastrointestinal system	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd , and ■■■■	国内	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
4 2 1 4-1	Effects of oral administration of prasugrel hydrochloride (CS-747S), aspirin and their combination on <i>ex vivo</i> platelet aggregation in rats	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■	国内	評価
4 2 1 4-2	<i>Ex vivo</i> effect of CS-747 in combination with aspirin on platelet aggregation in rats	■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 4-3	Combined effect of CS-747 and aspirin on rat platelet aggregation: Comparison versus clopidogrel and aspirin	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 1 4-4	Antiplatelet effect of CS-747 in combination with aspirin in beagle dogs	■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 4-5	Effect of CS-747 in combination with aspirin on thrombus formation and bleeding time in rats	■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 1 4-6	<i>In vitro</i> effect of the combination of R-138727 and aspirin on human platelet aggregation	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 1 4-7	Effects of free base and HCl salt tablets of CS-747 on platelet aggregation in Lansoprazole-treated beagle dogs	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
4 2 2 1-1	Validation of analytical method for determining concentration of CS-747 metabolites (R-95913, R-106583 and R-100932) in mouse plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-2	Validation of analytical method for determination of CS-747 metabolites (R-95913, R-100932, R-106583, R-118443 and R-119251) in rabbit and mouse plasma by LC/MS/MS	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-3	Validation of analytical method for determining concentration of CS-747 metabolites (R-95913, R-106583 and R-100932) in rat and dog plasma	██████	19██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-4	Validation of analytical method for determination of CS-747 metabolites (R-95913, R-100932, R-106583, R-118443 and R-119251) in rat and dog plasma by LC/MS/MS	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-5	Validation of quantification method for assay of five inactive metabolites of CS-747 in rat plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 1-6	Re-validation of analytical method for determination of CS-747 metabolite (R-106583) in rat plasma by LC/MS/MS	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-7	Validation of quantitation method by LC/MS/MS for assay of CS-747 metabolite (R-138727) in rat plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-8	Long-term storage stability test on CS-747 metabolite (R-138727) in rat plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-9	Validation of determination method for enantiomers of R-138727 in rat plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-10	Validation of quantification method for assay of five inactive metabolites of CS-747 in dog plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 1-11	Validation of quantitation method by LC/MS/MS for assay of CS-747 metabolite (R-138727) in dog plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-12	Long-term storage stability test on CS-747 metabolite (R-138727) in dog plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 1-13	Validation of determination method for enantiomers of R-138727 in dog plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4.2 2 2 吸収						
4 2 2 2-1	Pharmacokinetics, elimination of radioactivity, and metabolism of [¹⁴ C]LY640315 (CS-747) in male ICR mice following a single 30 mg/kg oral dose	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国外	評価
4 2 2 2-2	Pharmacokinetic studies of CS-747 : absorption, metabolism and excretion of ¹⁴ C-CS-747 in male rats after single administration	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 2-3	Absolute bioavailability of an active metabolite of CS-747, R-138727, after single oral administration of CS-747 to rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 2-4	Plasma concentration-time profile of R-138727 after intravenous administration of CS-747 to rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 2-5	Comparison of oral absorption rate in rats between CS-747 and its HCl salt	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 2-6	Pharmacokinetic Studies of CS-747 : Absorption, Metabolism and Excretion of ¹⁴ C-CS-747 in Male Dogs after Single Oral Administration	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 2-7	Comparison of oral absorption rate in dogs between CS-747 and its HCl salt	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 2-8	Oral absorption in dogs after administration of tablet preparations of CS-747, CS-747 HCl salt and CS-747 maleate salt	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 2 2-9	Study on sites of absorption of CS-747 in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4.2 2 3 分布						
4 2 2 3-1	Pharmacokinetic studies of CS-747 : Tissue distribution in pigmented rats after single oral administration of ¹⁴ C-CS-747	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 3-2	Pharmacokinetic study of CS-747 : Tissue distribution of ¹⁴ C-CS-747 in rats after repeated oral administration	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 2 3-3	<i>In vitro</i> protein binding of metabolites of CS-747	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 3-4	Platelet concentrations of metabolites after oral administration of CS-747 to rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 3-5	Pharmacokinetic study of CS-747 : placental transfer of ¹⁴ C-CS-747 in rats after single oral administration	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4.2 2 4 代謝						
4 2 2 4-1	Ratio of enantiomers of R-138727 in plasma obtained from rats receiving an oral dose of CS-747 and CS-747S	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
4 2 2 4-2	Ratio of enantiomers of R-138727 in plasma obtained from dogs receiving an oral dose of CS-747 and CS-747S	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4 2 2 4-3	Optical isomer ratios of the 2-oxo metabolite(R-95913) in plasma after oral administration of CS-747 and its r and s enantiomers to beagle dogs	████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 2 4-4	The determination of the R-138727 enantiomer proportion in plasma after oral administration of CS-747S to mice	████	20██年██月～ 20██年██月	Daiichi Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 2 4-5	The determination of the R-138727 enantiomer proportion in plasma after oral administration of CS-747 to rabbits	████	20██年██月～ 20██年██月	Daiichi Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 2 4-6	Comparison of plasma concentration of R-138727 stereoisomer after oral administration of CS-747S stereoisomer to rats	████	20██年██月～ 20██年██月	Daiichi Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 2 4-7	Elimination of radioactivity and metabolism of [¹⁴ C]LY640315 in male Fischer 344 rats following a single 30-mg/kg oral dose	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国外	評価
4 2 2 4-8	Elimination of radioactivity and metabolism of [¹⁴ C]LY640315 (CS-747) in male beagle dogs following a single 10-mg/kg oral dose	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国外	評価
4 2 2 4-9	Plasma concentrations of CS-747 and a deacetylated form, R-95913, in portal vein plasma after intraduodenal administration of CS-747 to rats	████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 2 4-10	Effect of CS-747 on hepatic drug-metabolizing enzyme system in rats	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4 2 2 4-11	Estimation of liver p450 isoforms induced after administration of CS-747 to rats	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4.2.2.5 排泄						
4 2 2 5-1	Pharmacokinetic study of CS-747 : Milk transfer of ¹⁴ C-CS-747 in rats after single oral administration	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4 2 2 5-2	Study on enterohepatic circulation of CS-747 in rats	████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4 2 2 7-1	Hydrolysis of CS-747 and aspirin in human small intestinal microsomes	████	20██年██月～ 20██年██月	Daiichi Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4 2 3 1-1	Acute toxicity study of R-91220 in mice with a single oral administration	████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 3 1-2	Acute toxicity study of R-91220 in rats with a single oral administration	████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 3 1-3	A single oral toxicity study of CS-747 and CS-747 HCl in rats	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4 2 3 1-4	Toxicity study of R-91220 in dogs with escalating oral doses	████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4 2 3 2-1	A 14-day oral gavage toxicity study of CS-747 in mice	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	参考
4 2 3 2-2	A three-month oral gavage range-finding toxicity study of CS-747 in mice	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4 2 3 2-3	A 14-day oral toxicity study of CS-747 and CS-747 HCl in mice	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4 2 3 2-4	Repeated dose toxicity study in rats treated orally with R-91220 for 14 days	████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 3 2-5	Repeated dose toxicity study on rats treated orally with R-91220 and SR 25990C for 28 days	████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 3 2-6	A repeated dose toxicity study in rats treated orally with R-91220 for 3-months	████	19██年██月～ 19██年██月	████	国内	評価
4 2 3 2-7	A 6-month oral toxicity study of CS-747 in rats	████	19██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4 2 3 2-8	A 28-day oral toxicity study of CS-747 and CS-747 HCl in rats	████	20██年██月～ 20██年██月	████	国内	評価
4 2 3 2-9	Repeated dose toxicity study in dogs treated orally with R-91220 for 14 days	████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 3 2-10	Repeated dose toxicity study in dogs treated orally with R-91220 for 28 days	████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考

1.12 添付資料一覧

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
4 2 3 2-11	A 28-day repeated oral dose toxicity study on SR 25990C and R-91220 in dogs	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4 2 3 2-12	Toxicity study in dogs treated orally with R-91220 for 3 months	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 3 2-13	A 9-month repeated dose oral toxicity study with a 1-month recovery period of CS-747 in beagle dogs	██████	19██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 3 2-14	A 28-day oral toxicity study of CS-747 and CS-747 HCl in beagle dogs	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In vitro 試験						
4 2 3 3 1-1	Gene mutation assay of R-91220 in bacteria	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 3 3 1-2	Mutagenicity study on R-91220 -a chromosome aberration test in cultured mammalian cells-	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4.2.3.3.2 In vivo 試験						
4 2 3 3 2-1	Mutagenicity study on R-91220 -Micronucleus test in mice-	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4 2 3 4 1-1	A 24-month oral carcinogenicity study of CS-747 (LY640315) HCl in mice	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 3 4 1-2	A 24-month oral carcinogenicity study of CS-747 (LY640315) HCl in rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4 2 3 5 1-1	R-91220 -A study of fertility and early embryonic development to implantation in the rat (gavage administration)	██████	19██年██月～ 19██年██月	██████	国外	評価
4 2 3 5 1-2	R-91220 apreliminary study of fertility and early embryonic development to implantation in the rat (gavage administration)	██████	19██年██月～ 19██年██月	██████	国外	参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4 2 3 5 2-1	R-91220 -Study for effects on embryofoetal development in the rat (gavage administration)	██████	19██年██月～ 19██年██月	██████	国外	評価
4 2 3 5 2-2	R-91220 a preliminary study of the effect on embryofoetal development in the rat (gavage administration)	██████	19██年██月～ 19██年██月	██████	国外	参考
4 2 3 5 2-3	Study for effects of CS-747 administered orally on embryo-fetal development in rabbits	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 3 5 2-4	Plasma concentration of CS-747 metabolites (R-95913, R-100932, R-106583, R-118443 and R-119251) in study for effect of CS-747 administered orally on embryo-fetal development in rabbits	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 3 5 2-5	CS-747の経口投与によるウサギのは胚・胎児発生への影響に関する試験(予備試験)	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4 2 3 5 3-1	CS-747S: Preliminary pre-and post-natal development study by oral gavage administration to CD rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国外	参考
4 2 3 5 3-2	CS-747S: Pre-and post-natal development study in the CD rat by oral gavage administration	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国外	評価
4 2 3 5 3-3	Determination of plasma R-138727 concentration in "CS-747S pre-and post-natal development study in the CD rat by oral gavage administration (study number: SNY/481) "	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4 2 3 5 3-4	Determination of plasma R-106583 concentration in "CS-747S pre-and post-natal development study in the CD rat by oral gavage administration (study number: SNY/481)"	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████	国内	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
4 2 3 7 1-1	Antigenicity test of R-91220 in mice	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 3 7 1-2	Antigenicity test of R-91220 in guinea pigs	██████	19██年██月～ 19██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4 2 3 7 6-1	Bacterial reverse mutation study of CS-747S-ATS-B	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価
4 2 3 7 6-2	Chromosome aberration study of CS-747S-ATS-B with mammalian cultured cells	██████	20██年██月～ 20██年██月	Sankyo Co , Ltd	国内	評価

1.12 添付資料一覧

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
4 2 3 7 6 3	A 14-day oral toxicity study of CS-747S and CS-747S-ATS-B in rats		20 年 月 月 20 年 月 月		国内	評価
4.2.3.7.7 その他の試験						
4 2 3 7 7-1	<i>In vitro</i> phototoxicity test of R-138727 and R-106583 using mouse fibroblast cell line, BALB/C 3T3 cells		20 年 月 月 20 年 月 月		国内	参考
4 2 3 7 7-2	<i>In vitro</i> phototoxicity test of R-138727 using mouse fibroblast cell line, BALB/C 3T3 cells		20 年 月 月 20 年 月 月		国内	評価
4 2 3 7 7-3	<i>In vitro</i> phototoxicity test of R-106583 using mouse fibroblast cell line, BALB/C 3T3 cells		20 年 月 月 20 年 月 月		国内	評価
4 2 3 7 7-4	Bovine corneal opacity and permeability assay with optional histology		20 年 月 月 20 年 月 月		国外	評価
4 2 3 7 7-5	A primary eye irritation study in rabbits with LY640315-HCL (compound 2135719) (regulated)		20 年 月 月 20 年 月 月		国外	評価
4 2 3 7 7-6	An acute dermal toxicity study in rabbits with LY640315-HCL (compound 2135719) (regulated)		20 年 月 月 20 年 月 月		国外	評価
4.3 参考文献						
4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献						
4 3 1-1	Savi P and Herbert J-M Clopidogrel and ticlopidine: P2Y ₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis Semin Thromb Hemost 2005; 31: 174-183					
4 3 1-2	Gachet C P2 receptors, platelet function and pharmacological implications Thromb Hemost 2008; 99: 466-472					
4 3 1-3	Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, et al Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases J Thromb Haemost 2005; 3: 85-92					
4 3 1-4	Patrono C Aspirin: new cardiovascular uses for an old drug Am J Med 2001; 110: 62S-65S					
4 3 1-5	Yan BP, Clark DJ, Ajani AE Oral antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 3-12					
4 3 1-6	Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1502-1517					
4 3 1-7	McClain RM Phenobarbital mouse liver tumors: Implications of hepatic tumor promotion for cancer risk assessment In: Growth factors and tumor promotion: Implications for risk assessment New York: Wiley-Liss inc ; 1995 p 325-36					
4 3 1-8	Feldman D, Swarm RL, Becher J Ultrastructural study of rat liver and liver neoplasm after long-term treatment with phenobarbital Cancer Res 1981;41:2151-62					
4 3 1-9	Whysner J, Ross PM, Williams GM Phenobarbital mechanistic data and risk assessment: enzyme induction, enhanced cell proliferation, and tumor promotion Pharmacol Ther 1996;1:153-91					
4 3 1-10	Williams GM, Whysner J Epigenetic carcinogens: Evaluation and risk assessment Exp Toxic Pathol 1996; 48(2-3): 189-195					
4 3 1-11	Monro A: Are lifespan rodent carcinogenicity studies defensible for pharmaceutical agents? Exp Toxic Pathol 1996; 48(2-3): 155-166					
4 3 1-12	James JS Effect of the active (R-138727) and inactive (R-106583) human metabolites of prasugrel (LY640315) on the in vitro proliferation of human cell lines derived from lung, colon, and prostate tumors CCGS02, 2009					
4 3 1-13	James JS Effect of prasugrel (LY640315) HCl on the in vivo growth of human tumor xenografts derived from lung, colon, and prostate CCGS03, 2009					
4 3 1-14	Mary PK Exposure of female NCI-H460 tumor-bearing nude mice to R-138727 and R-106583 following multiple oral doses of 1 and 10 mg/kg prasugrel as the HCl salt for approximately 2 weeks LYP4, 2009					
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献						
4 3 2-1	Cattaneo M The P2 receptors and congenital platelet function defects Semin Thromb Hemost 2005; 31: 168-173					
4 3 2-2	Baurand A, Gachet C The P2Y ₁ receptor as a target for new antithrombotic drugs: a review of the P2Y ₁ antagonist MRS-2179 Cardiovasc Drug Rev 2003; 21: 67-76					
4 3 2-3	Boyer JL, Romero-Avila T, Schachter JB, et al Identification of competitive antagonists of the P2Y ₁ receptor Mol Pharmacol 1996; 50:1323-1329					
4 3 2-4	Michio mori: Handling and evaluation of various specimens in "application of the electron microscopy in pathology" Japanese Society of Pathology ed , Ishiyaku Shuppan, Tokyo (1985)					
4 3 2-5	Takayasu ito, akira horinouchi, harushige ozaki, miho imakawa yasutaka shirozuka and takao ando: phenobarbital-induced inclusion bodies in dog hepatocytes J Toxicol Pathol 1998;11:33-40					
4 3 2-6	Kubota S, Tomoda I (1991): Veterinary clinical biochemistry 4th ed , kindai shuppan, Tokyo					
4 3 2-7	Roberts JE ,Screening for ocular phototoxicity Int J Toxicol 2002;21:491-500					

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験

1.12 添付資料一覧

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2-1	臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
5.3.1.1-1	CS-747S臨床薬理試験—CS-747S (20 mg) 投与時の食事の影響の検討—		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
5.3.1.2-1	CS-747S臨床薬理試験—旧製剤3.75 mg錠×1錠に対する新製剤3.75 mg錠×1錠の生物学的利用性検討試験—		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.2-2	CS-747S臨床薬理試験—旧製剤2.5 mg錠×2錠に対する、新製剤2.5 mg錠×2錠あるいは5 mg錠×1錠の生物学的利用性検討試験—		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Partial validation of quantification method for R-138727, active metabolite of CS-747, in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-2	Inter-laboratory partial validation for determination of R-138727, active metabolite of CS-747 in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-3	Partial validation study of analytical method for R-138727, an active metabolite of CS-747, in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-4	Validation of the quantitation method (modified) for assay of CS-747 metabolites in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-5	Partial validation study of analytical method for R-95913, R-106583, and R-119251, three inactive metabolites of CS-747, in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-6	Partial validation for determination of three inactive metabolites of CS-747, R-95913, R-106583, and R-119251, in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-7	Partial validation of quantification method for assay of R-130964, an active metabolite of clopidogrel, in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-8	Inter-laboratory partial validation for determination of R-130964, an active metabolite of clopidogrel, in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-9	Additional validation for the determination of an active metabolite of clopidogrel, R-130964, in human plasma on co-administration of aspirin		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.1.4-10	Partial validation study of analytical method for an active metabolite of clopidogrel in human plasma		2011年1月～ 2011年12月		国内	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1-1	In vitro protein binding of metabolites of CS-747		2011年1月～ 2011年12月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2-1	Exploratory studies on the in vitro biotransformation of prasugrel (LY640315) by human carboxylesterases 1 and 2		2011年1月～ 2011年12月		海外	評価
5.3.2.2-2	Identification of the human cytochromes P450 responsible for the formation of R-138727, the active metabolite of LY640315, from R-95913		2011年1月～ 2011年12月		海外	評価
5.3.2.2-3	Generation of enantiomer of active metabolites of CS-747 in human liver microsomes		2011年1月～ 2011年12月	Sankyo Co., Ltd	国内	評価
5.3.2.2-4	Characterization of the human cytochromes P450 responsible for the formation of the isomer sets (RS/RR and SR/SS) of R-138727, the active metabolites of LY640315, from R-95913		2011年1月～ 2011年12月		海外	評価

1.12 添付資料一覧

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
5.3.2.2-5	Formation of the isomer sets (RS/RR and SR/SS) of R-138727, the active metabolite of LY640315, by allelic variants of the human cytochrome P450 isozymes	■	2011年1月～ 2011年1月	■	海外	評価
5.3.2.2-6	S-Methylation of the CS-747 active metabolite R-138727	■	2011年1月～ 2011年1月	Daiichi Sankyo Co., Ltd	国内	参考
5.3.2.2-7	In vitro interaction of LY640315 (CS-747) metabolites R-95913, R-138727, and R-106583 with human cytochrome P450 CYP3A	■	2011年1月～ 2011年1月	■	海外	評価
5.3.2.2-8	In vitro interaction of LY640315 (CS-747) metabolites R-95913, R-138727, and R-106583 with human cytochromes P450 CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2	■	2011年1月～ 2011年1月	■	海外	評価
5.3.2.2-9	Examination of effects of LY640315 on CYP1A2 and CYP3A in primary cultures of human hepatocytes	■	2011年1月～ 2011年1月	■	海外	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3-1	Contribution of intestinal metabolism for active metabolite formation of prasugrel	■	2011年1月～ 2011年1月	Daiichi Sankyo Co., Ltd	国内	評価
5.3.2.3-2	Transcellular transport of prasugrel, R-95913 and R-138727 in MDR1 expressing LLC-PK1 cells	■	2011年1月～ 2011年1月	■	国内	評価
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	CS-747S第I相試験－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－	■	2011年1月～ 2011年1月	■	国内	評価
5.3.3.1-2	CS-747S第I相試験－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－	■	2011年1月～ 2011年1月	■	国内	評価
5.3.3.1-3	CS-747第I相試験－単回経口投与における安全性、薬物動態および薬力学の検討－	■	2011年1月～ 2011年1月	■	国内	参考
5.3.3.1-4	A study to determine the relative bioavailability of 5 and 10 mg prasugrel tablets (Part A) and to investigate the pharmacokinetics of prasugrel when administered as a 5, 30 and 60 mg dose (Part B) in healthy subjects	■	2006年6月～ 2006年8月	■	海外	参考
5.3.3.1-5	¹⁴ C-CS-747(LY640315): Disposition after oral administration	■	2002年5月～ 2002年6月	■	海外	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3-1	CS-747S臨床薬理試験－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－	■	2011年1月～ 2011年1月	■、他	国内	評価
5.3.3.3-2	A study to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy Chinese, Japanese and Korean subjects compared with healthy Caucasian subjects	■	2006年9月～ 2007年2月	■	海外	参考
5.3.3.3-3	Pharmacokinetics of prasugrel metabolites in subjects with moderate renal impairment, subjects with end stage renal disease requiring haemodialysis and healthy subjects with normal renal function	■	2006年1月～ 2007年6月	■、他	海外	参考
5.3.3.3-4	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel metabolites after single doses of 5 to 60 mg in subjects with normal renal function and subjects with end stage renal disease on haemodialysis	■	2006年11月～ 2007年5月	■	海外	参考
5.3.3.3-5	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel metabolites after single and multiple dosing in subjects with liver disease and healthy subjects with normal hepatic function	■	2005年2月～ 2005年8月	■	海外	参考
5.3.3.3-6	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel metabolites after multiple dosing in subjects with moderate liver disease and healthy subjects with normal hepatic function	■	2006年2月～ 2006年10月	■、他	海外	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4-1	CS-747S臨床薬理試験－アスピリン反復投与下におけるCS-747Sの安全性、薬力学及び薬物動態の検討－	■	2011年1月～ 2011年1月	■	国内	評価
5.3.3.4-2	CS-747S臨床薬理試験－アスピリン反復投与下でのCS-747S(負荷用量/維持用量)の安全性、薬力学及び薬物動態の検討－	■	2011年1月～ 2011年1月	■	国内	評価

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
5 3 3 4-3	A study to assess the effect of ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of CS-747 and clopidogrel metabolites in healthy subjects		2003年12月 ～ 2004年4月		海外	参考
5 3 3 4-4	A study to assess the effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel metabolites and the effect of prasugrel on the disposition of bupropion in healthy male subjects		2005年7月～ 2005年10月		海外	参考
5 3 3 4-5	The effect of prasugrel on the disposition of digoxin in healthy subjects		2005年10月 ～ 2005年11月		海外	参考
5 3 3 4-6	A study to assess the effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel metabolites in healthy male subjects		2005年10月 ～ 2006年6月		海外	参考
5 3 3 4-7	A study of the effects of a proton pump inhibitor (lansoprazole) on the single loading dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of CS-747 HCl and clopidogrel in healthy subjects		2003年3月～ 2003年6月		海外	参考
5 3 3 4-8	The effect of oral ranitidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel active metabolites in healthy subjects		2006年3月～ 2006年7月		海外	参考
5 3 3 4-9	The effect of prasugrel on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of single dose warfarin in healthy subjects		2005年2月～ 2005年4月		海外	参考
5 3 3 4-10	The effect of prasugrel on the pharmacodynamic response of unfractionated heparin in healthy subjects		2005年6月～ 2005年9月		海外	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5 3 3 5-1	母集団薬物動態/薬力学解析報告書－待機的心動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者及び健康被験者におけるCS-747Sの母集団薬物動態/薬力学(第II相試験終了後)－			第一三共株式会社	国内	参考
5 3 3 5-2	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of Study H7T-MC-TABR: Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of prasugrel (LY640315) versus clopidogrel in aspirin-treated subjects with stable atherosclerosis				海外	参考
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5 3 4 1-1	A placebo-controlled study of the electrophysiological effects of a single 80 mg prasugrel dose on the QT interval in healthy subjects		2005年4月～ 2005年10月		海外	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5 3 4 2-1	CS-747S臨床薬理試験－待機的心動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象とした血小板凝集抑制効果の検討－		2008年2月～ 2008年11月		国内	評価
5 3 4 2-2	A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of CS-747 (LY640315) versus clopidogrel in subjects with stable atherosclerosis		20 年 月 ～ 20 年 月		海外	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5 3 5 1-1	CS-747S第II相臨床試験－待機的心動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象としたCS-747Sの臨床推奨用量の検討－		20 年 月～ 20 年 月		国内	評価
5 3 5 1-2	CS-747S第III相試験－経皮的冠動脈インターベンションを施行予定の急性冠症候群患者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－		20 年 月 ～ 20 年 月		国内	評価
5 3 5 1-3	CS-747S第III相試験－待機的心動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者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試験－		20 年 月～ 20 年 月		国内	評価
5 3 5 1-4	A comparison of CS-747 and clopidogrel in acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention/TIMI 38		2004年11月 ～ 2007年7月		海外	参考
5 3 5 1-5	A comparison of platelet inhibition following prasugrel or clopidogrel administration in Asian acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention		2009年2月～ 2010年6月		海外	参考
5 3 5 1-6	A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention (PCI) or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI): The ACCOAST study		2009年12月 ～ 2013年2月		海外	参考

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
5 3 5 1-7	A double-blind, randomized, multicenter, dose-ranging trial of CS-747 (LY640315) compared with clopidogrel in subjects undergoing percutaneous coronary intervention		2003年4月～ 2004年1月	、他	海外	参考
5.3.6 市販後の使用経歴に関する報告書						
5 3 6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) in the format of ICH E2C (R2)	Eli Lilly				参考

1.12 添付資料一覧

プラスグレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5 3 7 1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表 (CS0747S-B-J202)					
5 3 7 1-2	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表 (CS0747S-B-J301)					
5 3 7 1-3	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表 (CS0747S-B-J302)					
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5 3 7 2-1	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表					
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5 3 7 3-1	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表					
5 3 7 3-2	Table of Significant and Notable Patients-Table 1 1 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-3	Table of Significant and Notable Patients-Table 1 2 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-4	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 1 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-5	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 2 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-6	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 3 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-7	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 4 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-8	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 5 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-9	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 6 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-10	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 7 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-11	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 8 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-12	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 9 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-13	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 10 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-14	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 11 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-15	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 12 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-16	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 13 (H7T-MC-TAAL)					
5 3 7 3-17	Table of Significant and Notable Patients-Table 2 14 (H7T-MC-TAAL)					
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5 3 7 4-1	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表					
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5 3 7 5-1	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図					
5.4 参考文献						
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献						
5 4 1-1	2010年循環器疾患診療実態調査 JCRAC/データセンター 2012年2月3日 Available from: http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2010web.pdf					
5 4 1-2	厚生労働省 平成21年度国民医療費の概況 平成23年9月29日 Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/09/index.html					
5 4 1-3	循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）日本循環器学会学術委員会合同研究班 Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline					
5 4 1-4	パナルジン錠100 mg／パナルジン細粒10%（1 g分包品）／パナルジン細粒10%（100 g包装品）[添付文書] サノフィ・アベンティス株式会社; 2012 Oct					

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
5 4 1-5	CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) Lancet 1996;348:1329-39					
5 4 1-6	Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation N Engl J Med 2001;345(7):494-502					
5 4 1-7	Wiviott SD, Antman EM Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story Circulation 2004;109:3064-7					
5 4 1-8	Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction Circulation 2004;109:3171-5					
5 4 1-9	Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation Catheter Cardiovasc Interv 2003;59:295-302					
5 4 1-10	Müller I, Besta F, Schulz C, et al Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement Thromb Haemost 2003;89:783-7					
5 4 1-11	Plavix [package insert] Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership; 2011					
5 4 1-12	Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: A systematic review and meta-analysis Am Heart J 2007;154:221-31					
5 4 1-13	Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies Drug Metab Pharmacokinet 2005;20:153-67					
5 4 1-14	Steinhuyl SR, Berger PB, Mann III JT, et al Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention JAMA 2002;288(19):2411-20 Corrections in: JAMA 2003;289(8):987					
5 4 1-15	Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes N Engl J Med 2007;357(20):2001-15					
5 4 1-16	Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al 2011 Writing Group Members 2011 ACCF / AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction (Updating the 2007 guideline): A report of the American College of Cardiology foundation / American Heart Association task force on practice guidelines Circulation 2011;123:2022-60					
5 4 1-17	Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2011;32:2999-3054					
5 4 1-18	Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel N Engl J Med 2009;360:354-62					
5 4 1-19	Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: Relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes Circulation 2009;119:2553-60					
5 4 1-20	Govinda JW, Joseph AJ, John TB, et al Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status Am J cardiol 2007;100:331-6					
5 4 1-21	Ying GL, Lan NI, John TB, et al Inhibition of platelet aggregation with prasugrel and clopidogrel: An integrated analysis in 846 subjects Platelets 2009;20:316-27					
5 4 1-22	Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al Prasugrel achieves greater and faster P2Y ₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease Eur Heart J 2008;29:21-30					
5 4 1-23	Ernest II CS, Small DS, Rohatagi S, et al Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease J Pharmacokinet Pharmacodyn 2008;35 593-618					
5 4 1-24	村主教行, 石川英司, 大河内一宏, 他. 開発段階における経口固形製剤（通常製剤）の製剤変更時のバイオアベイラビリティ評価試験について 医薬品研究 2006;37(6):381-91.					
5 4 1-25	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, 別紙3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン, 薬食審査発第1124004 号 (平成18年11 月24日)					
5 4 1-26	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, 薬食審査発0229第10号 (平成24年2月29日)					

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
5 4 1-27	医薬品の臨床薬物動態試験について、医薬審発第796号（平成13年6月1日）					
5 4 1-28	Guidance for Industry—Food-Effect/Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies（December, 2002）					
5 4 1-29	プラビックス錠 Common Technical Document 第二部 臨床薬理 272臨床薬理の概要 サノフィ・アベンティス株式会社 2007					
5 4 1-30	King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines J Am Coll Cardiol 2008;51(2):172-209					
5 4 1-31	Steg G, Bhatt DL,Wilson PWF, et al One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis JAMA 2007;297(11):1197-206					
5 4 1-32	Ducrocq G, Amarenco P, Labreuche J, et al A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease Circulation 2013;127:730-8					
5 4 1-33	急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2007年改訂版）日本循環器学会学術委員会合同研究班 Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline					
5 4 1-34	Isshiki T, Kimura T, Ueno T, et al Clopidogrel trial in patients with elective percutaneous coronary intervention for stable angina and old myocardial infarction (CLEAN) Int Heart J 2012;53:91-101					
5 4 1-35	Cypherステント[添付文書] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社; 2013 Feb					
5 4 1-36	タクサス リバティーステントシステム[添付文書] ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社; 2012 Dec					
5 4 1-37	XIENCE PRIME 薬剤溶出ステント[添付文書] アボット バスキュラー ジャパン株式会社; 2012 Dec					
5 4 1-38	Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation Am Heart J 2007;153(1) 66 e9-16					
5 4 1-39	Wright RS, Anderson JL, Adams CF, et al 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline) J Am Coll Cardiol 2011;57(19):1920-59					
5 4 1-40	脳卒中合同ガイドライン委員会 脳卒中治療ガイドライン2009 [cited 2013 06 18] Available from: http://www.jsts.gr.jp/jss08.html					
5 4 1-41	Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial Lancet 2004;364(9431):331-7					
5 4 1-42	Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study Stroke 2008;39(6):1740-5					
5 4 1-43	Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events N Engl J Med 2006;354:1706-17					
5 4 1-44	平成22年人口動態統計月報年計（概数）の概況 [cited 2013 06 18] Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai10/					
5 4 1-45	Ehara N, Morimoto T, Furukawa Y, et al Effect of baseline glycemic level on long-term cardiovascular outcomes after coronary revascularization therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with hypoglycemic agents Am J Cardiol 2010;105(7):960-6					
5 4 1-46	Bernlochner I, Morath T, Brown PB, et al A prospective randomized trial comparing the recovery of platelet function after loading dose administration of prasugrel or clopidogrel Platelets 2013;24(1):15-25					
5 4 1-47	日本消化器内視鏡学会合同研究班 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012;54(7):2075-102					
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献						
5.4.2.1「2.7.1生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で引用した重要な参考文献						
資料番号	引用文献番号					
5 4 2-1	1)	村主教行, 石川英司, 大河内一宏, 他 開発段階における経口固形製剤（通常製剤）の製剤変更時のバイオアベイラビリティ評価試験について 医薬品研究 2006;37(6):381-91.				

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参考の別
5.4.2.2「2.7.2臨床薬理の概要」で引用した重要な参考文献						
資料番号	引用 文献 番号					
5 4 2-2	2)	Barragan P, Paganelli F, Camoin-Jau L, et al	Validation of a novel ELISA-based VASP whole blood assay to measure P2Y12-ADP receptor activity	Thromb Haemost	2010;104:1-2	
5 4 2-3	3)	Rodgers RP, Levin J	A critical reappraisal of the bleeding time	Semin Thromb Hemost	1990;16(1):1-20	
5 4 2-4	4)	Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al	Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis	Lancet	2010;376:1312-9	
5 4 2-5	5)	Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, et al	Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450	Drug Metab Dispos	2006;34(4) 600-7	
5 4 2-6	6)	Klinkhardt U, Kirchmaier CM, Westrup D, et al	Ex vivo-in vitro interaction between aspirin, clopidogrel, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors abciximab and SR121566A	Clin Pharmacol Ther	2000;67:305-13	
5 4 2-7	7)	Esslinger HU, Köhne S, Radziwon P, et al	Effects of PEG-hirudin in clotting parameters and platelet function and its interaction with aspirin in healthy volunteers	Clin Appl Thromb Hemost	2003;9(1):79-88	
5 4 2-8	8)	Graff J, Klinkhardt U, Westrup D, et al	Pharmacodynamic characterization of the interaction between the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor YM337 and unfractionated heparin and aspirin in humans	Br J Clin Pharmacol	2003;56:321-6	
5 4 2-9	9)	Small DS, Wrishko RE, Ernest CS 2nd, et al	Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease	J Clin Pharm Ther	2009;34:585-94	
5 4 2-10	10)	Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, et al	Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey	Eur J Cardiovasc Prev Rehabil	2005;12:363-8	
5 4 2-11	11)	Florian JA, Tornøe CW, Rundage R, et al	Population pharmacokinetics and concentration-QTc models for moxifloxacin pooled analysis of 20 thorough QT studies	J Clin Pharmacol	2011;51:1152-62	
5 4 2-12	12)	Sugiyama A, Nakamura Y, Nishimura S, et al	Comparison of the effects of levofloxacin on QT/QTc interval assessed in both healthy Japanese and Caucasian subjects	Br J Clin Pharmacol	2011;73(3):455-9	
5.4.2.3「2.7.3臨床的有効性の概要」で引用した重要な参考文献						
資料番号	引用 文献 番号					
5 4 2-13	1)	King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al	2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines	J Am Coll Cardiol	2008;51(2):172-209	
5 4 2-14	5)	Ehara N, Morimoto T, Furukawa Y, et al	Effect of baseline glycemic level on long-term cardiovascular outcomes after coronary revascularization therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with hypoglycemic agents	Am J Cardiol	2010;105(7):960-6	
5 4 2-15	6)	Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al	Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38	Circulation	2008;118(16):1626-36	
5.4.2.4「2.7.4臨床的安全性の概要」で引用した重要な参考文献						
資料番号	引用 文献 番号					
5 4 2-16	1)	Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al	Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes	N Engl J Med	2007;357(20):2001-15	
5 4 2-17	2)	Subherwal S, Peterson ED, Dai D, et al	Temporal trends in and factors associated with bleeding complications among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the national cardiovascular data CathPCI registry	J Am Coll Cardiol	2012;59(21):1861-9	
5 4 2-18	3)	Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al	Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel	N Engl J Med	2009;360:354-62	
5 4 2-19	4)	Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al	Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes	Circulation	2009;119:2553-60	
5 4 2-20	5)	Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al	Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease	Eur Heart J	2009;30:1744-52	
5 4 2-21	6)	末永悦郎, 須田久雄, 片山雄二, 他	冠動脈バイパス術における自己血貯血の有用性の検討.	日心外会誌	2002;31(2):97-9	

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考の別
5.4.2.5 「276個々の試験のまとめ」で引用した重要な参考文献						
資料番号	引用 文献 番号					
5 4 2-22	1)	村主教行, 石川英司, 大河内一宏, 他 開発段階における経口固形製剤 (通常製剤) の製剤変更時のバイオアベイラビリティ評価試験について 医薬品研究 2006;37(6):381-91				
5 4 2-23	2)	Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices Br J Surg 1973;60(8) 646-9				
5 4 2-24	4)	Functional capacity and objective assessment In: M Dolgin, editors The criteria committee of the New York heart association Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels 9th ed Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994 p 253-6				
5 4 2-25	5)	Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease Eur Heart J 2006;27:1166-73				
5 4 2-26	6)	Wivott SD, Antman EM, Winters KJ, et al Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y ₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the joint utilization of medications to block platelets optimally (JUMBO) -TIMI 26 Trial Circulation 2005;111:3366-73				
5.4.3 「5.3.3.1-3」で引用した参考文献						
5 4 3-1		Single ascending dose tolerance study of CS-747 in healthy male volunteers with pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment	19 年 月 ～ 19 年 月		海外	
5 4 3-2		Effect of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of CS-747 following oral administration to healthy male volunteers	19 年 月～ 19 年 月		海外	
5 4 3-3		A double blind placebo controlled, multiple dose tolerance study of CS-747 in healthy male volunteers with pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment	19 年 月～ 19 年 月		海外	
5 4 3-4		A double blind, placebo controlled, multiple dose study of CS-747 compared with clopidogrel in healthy male volunteers	19 年 月～ 19 年 月		海外	

1.12 添付資料一覧

プラスゲレル塩酸塩

エフィエント錠 3.75 mg、5 mg

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書