エフィエント錠 2.5 mg、3.75 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 2
2. 起原（発見の経緯） 3
3. 虚血性脳血管障害患者を対象とした CS-747S の開発の経緯 3
3.1 開発の経緯 3
3.2 試験成績の概略 5
3.2.1 品質に関する試験 5
3.2.2 薬理試験 5
3.2.3 薬物動態試験 5
3.2.4 毒性試験 5
3.2.5 臨床試験 5
3.2.5.1 CS0747S-A-J106 試験 6
3.2.5.2 CS0747S-A-J201 試験 6
3.2.5.3 CS0747S-A-J203 試験 6
3.2.5.4 CS0747S-A-J303 試験 7
3.2.5.5 CS0747S-A-J304 試験 7
3.2.5.6 CS0747S-A-J305 試験 8
4. 追加する効能又は効果、並びに用法及び用量 9
5. CS-747S の新たな効能又は効果における有用性 9
6. 参考文献 9

1. 背景

脳血管疾患は、2018 年の人口動態統計によると国内で死因第 4 位に位置し、2017 年で 111 万人以上の患者が存在した[1,2]。2017 年度には脳血管疾患に対する医療費は約 1 兆 8 千億円に達し、さらに予後不良（死亡率・再発率の高さ）は国民の健康と医療費に多大な悪影響を与えている[3]。このため、再発予防を含め、脳血管疾患の予後不良を改善する有効な医薬品の開発は重要である。

脳血管疾患の中で約 70%の患者を占めるのは、虚血性脳血管障害（脳梗塞及び一過性脳虚血発作［transient ischemic attack: TIA］）で[2]、主に血栓による血管の閉塞による脳虚血を成因として発生する。脳梗塞は永続的な組織の損傷が発生して症候が持続し、当該患者のクオリティ・オブ・ライフに極めて重大な悪影響を及ぼす。また、TIA は血栓による血管の一時的な閉塞であり、症状は残らないが将来的に脳梗塞発症のリスクがあることを示すものである。虚血性脳血管障害は、発生原因等により、主に心原性脳梗塞と非心原性脳梗塞に分類される。さらに、非心原性脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、病因不明の脳梗塞等に分類される。心原性脳梗塞は、心房細動などの血流の鬱滞による凝固系の病的活性化に伴って心臓内にできる血栓が原因である。一方、非心原性脳梗塞に分類されるアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞等は、動脈のアテローム病変の破綻による血小板の活性化等を原因とする血小板由来の血栓が主な原因である。

虚血性脳血管障害の治療は、再発予防が中心である。脳梗塞の再発は、初発時の障害にさらに障害が加わることになるため、患者のクオリティ・オブ・ライフをさらに損なうことになる。したがって、脳梗塞発症後は適切な抗血小板薬を選択し、再発を起こさないようにすることが重要である。再発予防では、主として抗血栓療法が行われ、心原性脳梗塞では抗凝固療法、非心原性脳梗塞では抗血小板療法が行われている。国内の「脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019）」[4]では非心原性脳梗塞の患者に対しては、抗血小板薬の投与が強く勧められており、現段階で適応を有する抗血小板薬は、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、及びシロスタゾールである。しかし、ガイドラインで推奨される既存の抗血小板薬を服用した場合も脳梗塞等の再発が認められ、治療上の課題となっている。特にアスピリンやクロピドグレル硫酸塩に対する反応性が低い患者（プア・レスポンダー）が存在することが報告されている[5,6]。しかも、これらのプア・レスポンダーでは脳心血管系イベントの発現リスクが高いとされている[5,6]。クロピドグレル硫酸塩では、プア・レスポンダーが存在する原因の一つとして、クロピドグレルの活性代謝物産生が十分ではないことが考えられており、クロピドグレル硫酸塩の血小板凝集抑制作用は、活性代謝物の産生に関わるチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）2C19 の遺伝子多型の影響を受けると報告されている[7,8]。なお、CYP2C19 の変異型 allele の存在頻度には人種差があることが知られており、CYP2C19 の代謝活性が低い poor metabolizer（PM）と intermediate metabolizer（IM）の割合は、白人の約 20%に対し、日本人では 50%以上存在するとの報告がある[9,10]。

抗血小板薬を服用中に脳梗塞が再発した場合、抗血小板薬の変更、追加（2 剤併用など）の措置がとられる。しかし、抗血小板薬の追加は出血リスクの増加が懸念されるため[11,12]、

特に慢性期脳梗塞患者に対する長期間の抗血小板薬の 2 剤併用は推奨されていない。また、抗血小板薬の変更は、有効性や安全性のリスクを伴うことがある。クロピドグレル硫酸塩は脳梗塞の再発予防についての有効性のエビデンスを有し[13,14]、かつ臨床的に広く使われている。クロピドグレル硫酸塩を服用している患者が脳梗塞を再発した場合、治療薬をアスピリンへ変更してもクロピドグレル硫酸塩より有効性が劣る可能性があり[13]、かつ出血性の胃腸障害を発現するリスクが高くなる[13,15,16]。さらに、シロスタゾールへの変更も頻脈、頭痛などの副作用による投与中止のリスクが高くなることが知られており[17,18]、クロピドグレル硫酸塩よりも安全性が劣る可能性がある。

以上、脳梗塞の再発予防に対する抗血小板療法において、既存の抗血小板薬では再発を完全に予防できていないこと、再発した場合の抗血小板治療の選択肢が限られていることから、クロピドグレル硫酸塩と同程度以上の有効性を示すとともに安全性が許容可能である新規抗血小板薬は、新たな治療選択肢として必要性が高い。

2. 起原（発見の経緯）

CS-747S（一般名: プラスグレル塩酸塩）は、宇部興産株式会社と第一三共株式会社が創製したチエノピリジン構造を有する経口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 $P2Y_{12}$ 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、これまでにクロピドグレル硫酸塩と比較して「血小板凝集抑制作用が強い」、「抗血小板作用の効果発現が早い」、「CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けずに薬効を発揮する」という特徴が示された（1.13.1）。

海外では、CS-747S は経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）を施行された急性冠症候群患者に対し、クロピドグレル硫酸塩より優れた脳心血管系イベント抑制効果を有することが検証され[19]、米国では 2009 年 7 月に、欧州では 2009 年 2 月に急性冠症候群に対する販売承認を取得した。国内では、PCI を施行予定の急性冠症候群患者、待機的 PCI 治療を要する冠動脈疾患患者における第 III 相試験を実施し、2014 年 3 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患：急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能又は効果で承認を取得した。現在、CS-747S は 85 の国又は地域で急性冠症候群や PCI に関連した適応症が承認されている。

また、CS-747S はその作用機序から、クロピドグレル硫酸塩と同様に虚血性脳血管障害患者における再発予防効果が期待され、血栓性脳梗塞のモデル動物を用いた非臨床試験で、CS-747S により脳梗塞サイズの有意な減少等が認められた。

3. 虚血性脳血管障害患者を対象とした CS-747S の開発の経緯

3.1 開発の経緯

虚血性脳血管障害患者を対象とした脳梗塞再発の予防を目的とした CS-747S の開発の経緯

を図 1.5-3-1 に示す。

CS-747S の国内での開発は、20[redacted] 年 [redacted] 月の[redacted]相談を踏まえ、開始した。脳梗塞の再発抑制を目的とした CS-747S の開発は、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談に基づき、慢性期虚血性脳血管障害患者を対象に CS-747S の血小板凝集抑制効果を検討した臨床薬理試験（CS0747S-A-J106 試験、以下 J106 試験）及び安全性検討を主要目的とした第 II 相試験（CS0747S-A-J201 試験、以下 J201 試験）を実施した。さらに、クロピドグレル硫酸塩服用中の慢性期虚血性脳血管障害患者を対象に、抗血小板薬を CS-747S へ切り替えた場合の血小板凝集抑制作用の影響を検討する試験（CS0747S-A-J203 試験、以下 J203 試験）を実施した。

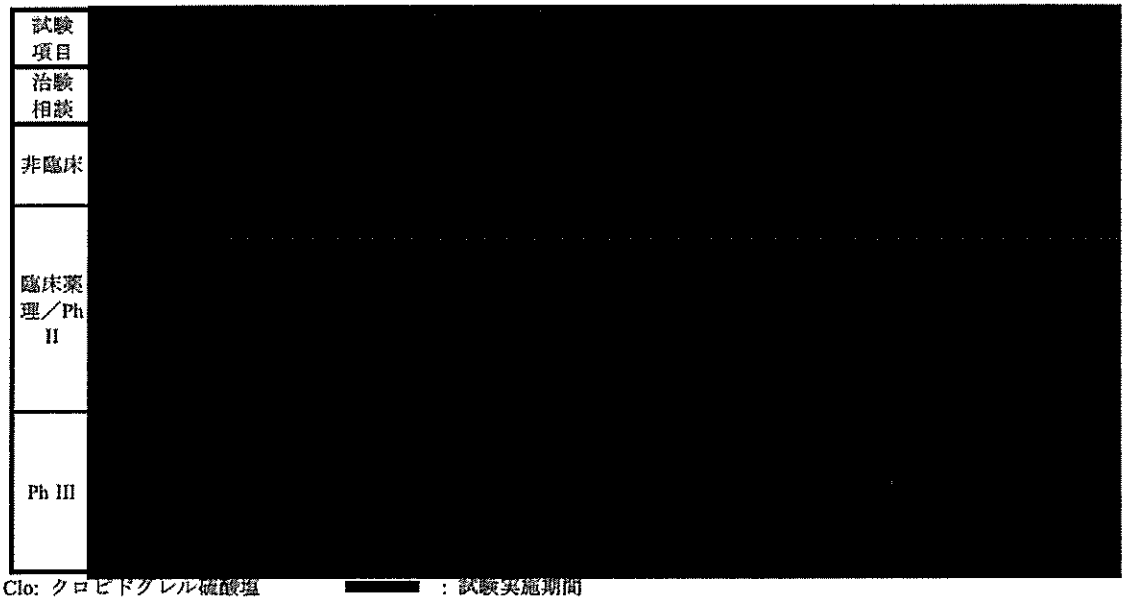
第 III 相試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談及び 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談を実施した。これらの治験相談に基づき、2011 年 9 月から虚血性脳血管障害患者を対象に CS-747S 3.75 mg での脳心血管系イベント再発抑制効果を検証した試験（CS0747S-A-J303 試験、以下 J303 試験）、並びに 2012 年 9 月から高齢及び低体重の虚血性脳血管障害患者を対象とした CS-747S 3.75 mg 又は 2.5 mg の安全性を検討する試験（CS0747S-A-J304 試験、以下 J304 試験）を開始した。J303 試験では、CS-747S と対照に用いたクロピドグレル硫酸塩での脳心血管系イベント（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死）の発現率は同程度だったものの、クロピドグレル硫酸塩に対する CS-747S のリスク比の 95%信頼区間上限が 1.443 であり、事前に設定した非劣性限界（1.35）を上回ったため、非劣性が検証されなかった。一方、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞に限定した血栓性脳梗塞サブグループでは、クロピドグレル硫酸塩に比べて CS-747S で約 20%の再発リスクの低下が認められた。J304 試験では、高齢・低体重患者でクロピドグレル硫酸塩に劣らない CS-747S の安全性を確認した。

また、J303 試験及び J304 試験の成績に基づいて、日本脳卒中学会より CS-747S の承認に関する要望書が提出された。その中で、J303 試験では血栓性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞等）患者のサブグループ解析から、クロピドグレル硫酸塩よりも優れた CS-747S の有効性が期待できると考える旨が述べられた[20]。

J303 試験及び J304 試験の成績を踏まえ、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談及び 20[redacted] 年 [redacted] 月の[redacted]相談を実施した。これらの相談での機構意見に基づき、2018 年 10 月から脳梗塞の再発リスク因子を有し、脳梗塞の病型が大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当する脳梗塞患者を対象に CS-747S の脳心血管系イベント再発抑制効果をクロピドグレル硫酸塩と比較する試験（CS0747S-A-J305 試験、以下 J305 試験）を実施した。その結果、J305 試験で CS-747S はクロピドグレル硫酸塩に劣らない脳心血管系イベント再発抑制効果を示した。

これらの試験成績を踏まえ、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談を実施し、CS-747S の申請方針並びに製造販売後調査等の実施計画（案）について、相談実施時点で特筆すべき異論はないとの機構意見を得た。

図 1.5-3-1　CS-747S の開発経緯（脳梗塞再発の予防）



Clo: クロピドグレル硫酸塩　　：試験実施期間

3.2　試験成績の概略

3.2.1　品質に関する試験

該当なし。

3.2.2　薬理試験

カニクイザルに CS-747S を反復経口投与した後に血栓性脳梗塞モデルを作成し、CS-747S の脳梗塞に対する予防効果を検討した。CS-747S（0.3 及び 1 mg/kg／日）の 1 日 1 回 3 日間反復経口投与により、用量に依存して中大脳動脈の開存率が増加し有意な抗血栓作用が認められた。また、虚血性脳梗塞体積の有意な減少が認められ、神経症状の有意な改善が認められた。一方、CS-747S による出血性脳梗塞体積の増加は認められなかった。

3.2.3　薬物動態試験

該当なし。

3.2.4　毒性試験

該当なし。

3.2.5　臨床試験

CS-747S 及びクロピドグレル硫酸塩の投与量は、それぞれ CS-747 及びクロピドグレルとしての投与量を示す。

3.2.5.1　CS0747S-A-J106 試験

慢性期脳梗塞症患者を対象に、血小板凝集抑制率を指標として、CS-747S 2.5 mg、5 mg、又は 7.5 mg を 1 日 1 回、14 日間投与したときの用量依存性を無作為化、非盲検（CS-747S 群は二重盲検）、4 群並行群間比較試験で評価した。また、クロピドグレル硫酸塩（75 mg、1 日 1 回投与）を対照にして、CS-747S の血小板凝集抑制効果を評価した。安全性解析対象集団は 66 名（CS-747S 2.5 mg 群 15 名、CS-747S 5 mg 群 17 名、CS-747S 7.5 mg 群 18 名、クロピドグレル 75 mg 群 16 名）、薬力学解析対象集団は 63 名（CS-747S 2.5 mg 群 14 名、CS-747S 5 mg 群 16 名、CS-747S 7.5 mg 群 18 名、クロピドグレル 75 mg 群 15 名）であった。

治療期 14 日目（終了時）の血小板凝集抑制率は CS-747S の投与量の増加に伴って上昇し、CS-747S の各投与群の血小板凝集抑制率はいずれもクロピドグレル硫酸塩のそれより高かった。出血性有害事象は CS-747S 2.5 mg 群で 13.3%（2/15）、CS-747S 5 mg 群で 11.8%（2/17）、CS-747S 7.5 mg 群で 11.1%（2/18）、クロピドグレル群で 6.3%（1/16）に発現した。

3.2.5.2　CS0747S-A-J201 試験

慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S を 12 週間投与したときの安全性を、多施設共同、無作為化二重盲検比較試験で検討した。CS-747S は、2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与とした。主要評価項目は、治験薬との因果関係を否定できない有害事象とした。

CS-747S は 2.5 mg が 56 名及び 5 mg が 59 名に投与された。有効性の評価項目とした脳梗塞の再発及び血栓性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、TIA、不安定狭心症による入院、冠動脈・頚動脈又は末梢血管の血行再建術施行）が認められた被験者はいなかった。出血性有害事象は、CS-747S 投与全体で 24.3%（28/115）に発現し、投与量別では、2.5 mg が 17.9%（10/56 名）、5 mg が 30.5%（18/59 名）であった。投与 12 週目の platelet reactivity index（PRI）値は、投与量の増加に伴い低値を示した。

3.2.5.3　CS0747S-A-J203 試験

クロピドグレル硫酸塩服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象に、CS-747S に切り替えた場合の血小板凝集能を評価した。CS-747S は、2.5 mg 又は 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与とした。試験デザインは、多施設共同、無作為化、二重盲検、2-way クロスオーバー法を採用し、被験者を CS-747S A 群（第一期 3.75 mg、第二期 2.5 mg）又は CS-747S B 群（第一期 2.5 mg、第二期 3.75 mg）に割り付けた。投与期間は、各期で 4 週間とした。CS-747S は CS-747S A 群で 66 名及び CS-747S B 群で 67 名に投与された。

血栓性イベントは、CS-747S A 群の 1 名に認められた。大出血及び臨床的に重要な出血はいずれの投与量でも認められなかった。出血性有害事象は、CS-747S 投与時全体で 6.8%（9/133）、投与量別では 2.5 mg 投与時で 3.0%（4/132）、3.75 mg 投与時で 3.8%（5/133）に発現した。

CS-747S 投与 4 週目の $P2Y_{12}$ reaction unit（PRU）値は、2.5 mg 投与時でクロピドグレル硫酸塩投与時（CS-747S 投与前）と同程度であり、3.75 mg 投与時ではクロピドグレル硫酸塩投

与時より低値を示した。CYP2C19 の表現型別の PRU 値は、extensive metabolizer（EM）及び IM において CS-747S 2.5 mg 投与時ではクロピドグレル硫酸塩投与時より高値を示し、CS-747S 3.75 mg ではクロピドグレル硫酸塩投与時より低値を示した。PM では CS-747S 2.5 mg 及び 3.75 mg 投与時のいずれもクロピドグレル硫酸塩投与時より低値を示した。CS-747S 投与後の血漿中 R-138727 濃度は、2.5 mg 及び 3.75 mg 投与後のいずれも CYP2C19 の EM、IM、及び PM で明らかな差異はなかった。

3.2.5.4　CS0747S-A-J303 試験

虚血性脳血管障害患者を対象として、クロピドグレル硫酸塩を対照に CS-747S の脳心血管系イベント発症抑制効果について無作為化二重盲検試験で検討した。試験の主目的は、CS-747S 群での脳心血管系イベントの発現について、クロピドグレル硫酸塩に対する非劣性を検証することであった。CS-747S は 3.75 mg 1 日 1 回（CS-747S 群）、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg 1 日 1 回（クロピドグレル群）を 96～104 週間経口投与した。主要評価項目は、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率とし、非劣性限界はリスク比 1.35 とした。治験薬は、CS-747S が 1885 名、クロピドグレル硫酸塩が 1862 名に投与された。

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 群 3.9%（73/1885）、クロピドグレル群 3.7%（69/1862）であった（リスク比［95%信頼区間］：1.045［0.757～1.443］）。クロピドグレル群に対するリスク比の 95%信頼区間上限は 1.443 と非劣性限界 1.35 を上回り、クロピドグレル群に対する CS-747S 群の非劣性は検証できなかった。安全性について、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた「生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血」の発現率は、CS-747S 群 6.1%（115/1885）、クロピドグレル群 5.9%（110/1862）であった。

CS-747S 3.75 mg 群の 4 週目以降の PRU 値は、クロピドグレル 75 mg 群と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び終了時とほぼ一定に推移した。CS-747S 3.75 mg 群での CYP2C19 の表現型と投与 4 週目の PRU 値の間に一定の傾向は認められず、クロピドグレル 75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値は、EM、IM、PM の順に低値を示した。CS-747S 3.75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値は、クロピドグレル 75 mg 群と比較して、EM では同程度、IM、PM では低かった。

3.2.5.5　CS0747S-A-J304 試験

高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象として、クロピドグレル硫酸塩を対照に CS-747S 長期投与時の安全性を無作為化二重盲検比較試験により検討した。CS-747S は 3.75 mg 及び 2.5 mg 1 日 1 回（CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群）、クロピドグレル硫酸塩は 50 mg 1 日 1 回（クロピドグレル 50 mg 群）を 48 週間経口投与した。主要評価項目は治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた臨床上重要な出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）の発現頻度とした。有効性につい

ては、副次的な目的として脳心血管系イベントを含む有効性イベントの発現を評価した。治験薬は、CS-747S 3.75 mg が 216 名、CS-747S 2.5 mg が 215 名、クロピドグレル 50 mg が 223 名に投与された。

治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 2.5 mg 群 3.3%（7/215）、クロピドグレル 50 mg 群 3.6%（8/223）であり、CS-747S 3.75 mg 群での発現は認められなかった。安全性について、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた臨床上重要な出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血）の発現率は、CS-747S 3.75 mg 群で 4.2%（9/216）、CS-747S 2.5 mg 群 1.9%（4/215）、及びクロピドグレル 50 mg 群で 3.6%（8/223）であった。

投与 4 週目での PRU 値は、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に低く、CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群の 4 週以降の PRU 値は、クロピドグレル 50 mg 群と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目とほぼ一定に推移した。CS-747S 3.75 mg 群及び CS-747S 2.5 mg 群での CYP2C19 の表現型と投与 4 週目の PRU 値の間に一定の傾向は認められず、クロピドグレル 50 mg 群では投与 4 週目の PRU 値が、EM、IM、PM の順に低値を示した。クロピドグレル 50 mg 群と比較し、投与 4 週目の PRU 値は EM では CS-747S 3.75 mg 群で低く、CS-747S 2.5 mg 群で同程度であり、IM 及び PM では、CS-747S 3.75 mg 群、CS-747S 2.5 mg 群、クロピドグレル 50 mg 群の順に低かった。

3.2.5.6　CS0747S-A-J305 試験

脳梗塞再発のリスク因子（高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、又は脳梗塞の既往）を有する血栓性脳梗塞患者を対象として、クロピドグレル硫酸塩を対照に CS-747S の脳心血管系イベント発症抑制効果について無作為化二重盲検試験で検討した。CS-747S は 3.75 mg 1 日 1 回（CS-747S 群）、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg（年齢、体重、症状により 50 mg）1 日 1 回（クロピドグレル群）を 24～48 週間経口投与した。主要評価項目は、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率とした。治験薬は、CS-747S が 120 名、クロピドグレル硫酸塩が 114 名に投与された。なお、クロピドグレル群では年齢、体重、及び症状によりクロピドグレル硫酸塩 50 mg 投与も可能とした。治験担当医により、クロピドグレル硫酸塩 50 mg 投与を指定された被験者が 4 名いたが、これらの被験者は無作為割付により CS-747S の実薬投与群となったため、クロピドグレル硫酸塩はプラセボ投与となった。よって、クロピドグレル群では 50 mg 投与の被験者は存在せず、クロピドグレル群の全被験者が 75mg 投与となった。

主要評価項目である治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現率は、CS-747S 群 6.8%（8/118）、クロピドグレル群 7.1%（8/112）であった。クロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は、0.949（0.369～2.443）であった。安全性について、治験薬投与開始から投与終了・中止後 14 日目までに認められた「生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血」の発現率は、CS-747S 群 5.0%（6/120）、クロピドグレル群 3.5%（4/114）であった。

CS-747S 3.75 mg 群の 4 週及び 24 週目の PRU 値は、クロピドグレル 75 mg 群と比較して一貫して低値を示し、ほぼ一定に推移した。CS-747S 3.75 mg 群では、CYP2C19 の表現型と投与 4 週目の PRU 値の間に明らかな傾向は認められなかった。クロピドグレル 75 mg 群では、EM、IM、PM の順に低値を示した。CS-747S 3.75 mg 群での投与 4 週目の PRU 値は、クロピドグレル 75 mg 群と比較して、いずれの CYP2C19 の表現型でも低かった。

4. 追加する効能又は効果、並びに用法及び用量

追加する効能又は効果（案）：

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

追加する用法及び用量（案）：

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

5. CS-747S の新たな効能又は効果における有用性

本申請により、CS-747S は脳梗塞再発の予防において以下の患者に対して有用性を示し、新たな治療選択肢を提供できる。

- アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞のいずれかに該当し、かつ脳梗塞の再発リスク因子である高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、又は脂質異常症、並びに脳梗塞の既往のいずれかを有する患者
- 従来の抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、及びシロスタゾール）では十分な再発予防効果が期待できないと考えられる脳梗塞再発リスクの高い患者
- 従来の抗血小板薬での副作用のために治療選択肢がない患者
- クロピドグレル硫酸塩を投与しても血小板凝集能の抑制が十分に認められない患者（プア・レスポンダー）

6. 参考文献

1. 厚生労働省. 平成 30 年（2018）人口動態統計（確定数）の概況. 令和元年 11 月 28 日
2. 厚生労働省. 平成 29 年（2017）患者調査の概況. 平成 31 年 3 月 1 日.
3. 厚生労働省. 平成 29 年度国民医療費の概況. 令和元年 9 月 26 日.
4. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン[追補2019]委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2015［追補 2019］共和企画 2019.
5. Gengo FM, Rainka M, Robson M, et al. Prevalence of platelet nonresponsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events. J Clin Pharmacol. 2008;48(3):335-43.
6. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;336(7637):195-8.

7. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. J Thromb Haemost. 2007;5(12):2429-36.
8. Kim K, Park P, Hong S, et al. The Effect of CYP2C19 Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel: A Possible Mechanism for Clopidogrel Resistance. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(2):236-42.
9. Nakamura K, Goto F, Ray WA, et al. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 1985;38(4):402-8.
10. Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, et al. Pharmacokinetics/Genotype Associations for Major Cytochrome P450 Enzymes in Native and First- and Third-generation Japanese Populations: Comparison With Korean, Chinese, and Caucasian Populations. Clin.Pharmacol.Ther. 2008;84(3):347-61.
11. Diener H-C, Bogoussslasky 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): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:331-37-39.
12. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. N Engl J Med. 2020;383:207-17.
13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39.
14. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369:11-9.
15. Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(4):CD001246.
16. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Vasc Med. 1998;3(3):257-60.
17. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2010;9(10):959-68.
18. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2019;18(6):539-48.
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15.
20. 一般社団法人日本脳卒中学会. 脳梗塞の再発予防に係る抗血小板薬の承認に関して;2017.

目次

1.　外国における使用状況の概要.....2

1. 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 月に欧州で、同年 7 月に米国で「急性冠症候群」に対する販売承認を取得し、2020 年 12 月現在、欧州連合、米国、英国、カナダ、オーストラリア、スイスを含む 80 以上の国又は地域で承認されている。2020 年 12 月時点で、本申請の対象となる「虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）」に関する適応を有する国はない。

以下に、米国の添付文書（原文及びその和文概略）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。

添付資料

1. 米国の添付文書（原文・和文概略）
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 myocardial infarction [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 invasive or surgical procedures (5.1).**
- **If possible, manage bleeding without discontinuing Effient. Stopping Effient increases the risk of subsequent cardiovascular events (5.3).**

----------INDICATIONS AND USAGE ----------

Effient is a $P2Y_{12}$ 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 percutaneous coronary intervention (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 Daiichi Sankyo, Inc. at 1-877-437-7763 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

Opioids: Decreased exposure to prasugrel. Consider use of parenteral antiplatelet agent (7.3).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2020

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 (TTP)
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 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
7.3 Opioids
7.4 Other Concomitant Medications
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
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 (TIA) 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 myocardial infarction [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 nonsteroidal 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 (CV) 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 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)]*.

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 (7.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Effient may be administered with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)]*.

Timing of Loading Dose

In the clinical trial that established the efficacy and safety of Effient, the loading dose of Effient was not administered until coronary anatomy was established in UA/NSTEMI patients and in STEMI patients presenting more than 12 hours after symptom onset. In STEMI patients presenting within 12 hours of symptom onset, the loading dose of Effient was administered at the time of diagnosis, although most received Effient at the time of PCI *[see Clinical Studies (14)]*. For the small fraction of patients that required urgent CABG after treatment with Effient, the risk of significant bleeding was substantial.

Although it is generally recommended that antiplatelet therapy be administered promptly in the management of ACS because many cardiovascular events occur within hours of initial presentation, in a trial of 4033 NSTEMI patients, no clear benefit was observed when Effient loading dose was administered prior to diagnostic coronary angiography compared to at the time of PCI; however, risk of bleeding was increased with early administration in patients undergoing PCI or early CABG.

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 "5121" on one side and 3 parallel arched lines followed by a "5" on the other side.

Effient 10 mg is available as a beige, elongated hexagonal, film-coated, non-scored tablet debossed with "5123" on one side and 3 parallel arched lines followed by a "10" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

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

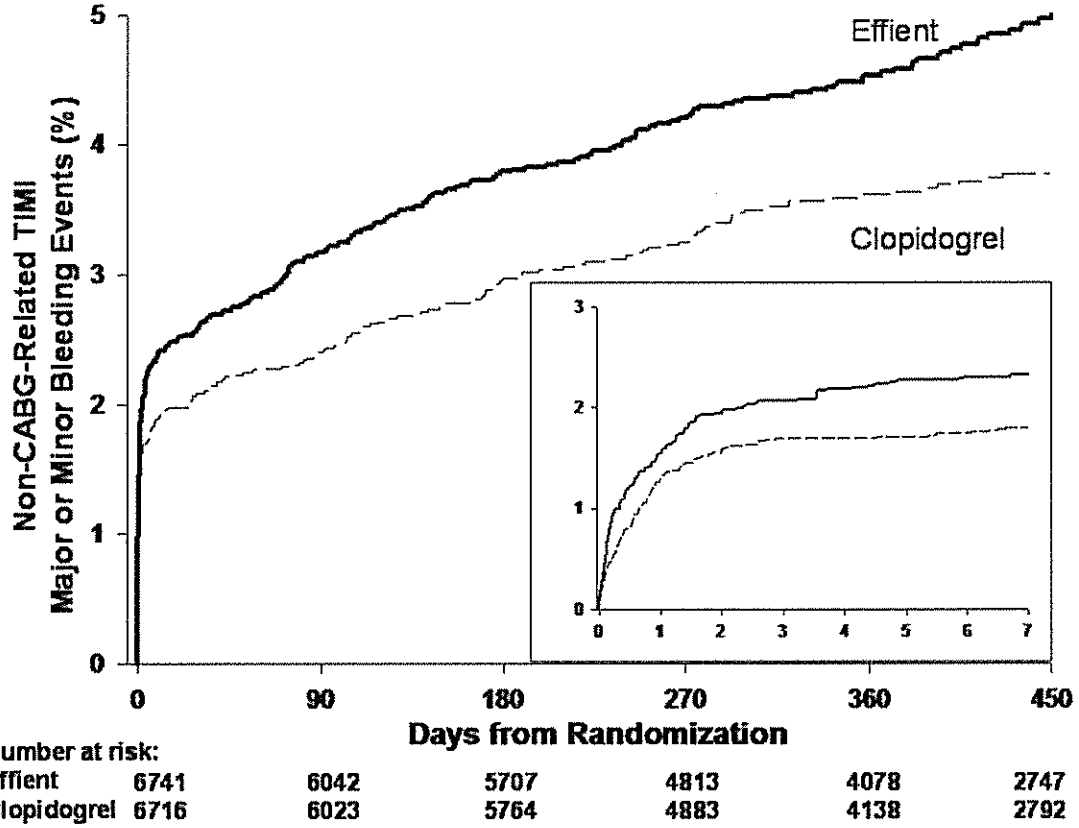
4.2 Prior Transient Ischemic Attack or Stroke
Effient is contraindicated in patients with a history of prior transient ischemic attack (TIA) or stroke. In TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel), patients with a history of 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



Number at risk:						
Effient	6741	6042	5707	4813	4078	2747
Clopidogrel	6716	6023	5764	4883	4138	2792

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 Studies (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 nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs], and fibrinolytic agents). Aspirin and heparin were commonly used in TRITON-TIMI 38 *[see Drug Interactions (7.1, 7.2, 7.4) 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 (TTP)

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

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)]*
- Hypersensitivity Including Angioedema *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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 of a drug 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* (TRITON-TIMI 38)

	Effient (%) (N=6741)	Clopidogrel (%) (N=6716)
TIMI Major or Minor bleeding	4.5	3.4
TIMI Major bleeding†	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†	2.4	1.9

* Patients may be counted in more than one row.

† 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* (%)	Clopidogrel† (%)	Effient* (%)	Clopidogrel† (%)
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

* 10 mg Effient maintenance dose

† 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* (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

* 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 nonhemorrhagic 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
Noncardiac 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

	Effient (%) (N=6741)	Clopidogrel (%) (N=6716)
Pain in extremity	2.6	2.6
Diarrhea	2.3	2.6

* WBC = white blood cell

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 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

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

7.3 Opioids

As with other oral $P2Y_{12}$ inhibitors, coadministration of opioid agonists delay and reduce the absorption of prasugrel's active metabolite presumably because of slowed gastric emptying *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Consider the use of a parenteral anti-platelet agent in acute coronary syndrome patients requiring coadministration of morphine or other opioid agonists.

7.4 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 H_2 blockers *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with Effient use in pregnant women to inform a drug-associated risk. No structural malformations were observed in animal reproductive and developmental toxicology studies when rats and rabbits were administered prasugrel during organogenesis at doses of up to 30 times the recommended therapeutic exposures in humans *[see Data]*. Due to the mechanism of action of Effient, and the associated identified risk of bleeding, consider the benefits and risks of Effient and possible risks to the fetus when prescribing Effient to a pregnant woman *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of prasugrel in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Metabolites of prasugrel were found in rat milk *[see Data]*. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Effient and any potential adverse effects on the breastfed child from Effient or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Following a 5 mg/kg oral dose of [^{14}C]-prasugrel to lactating rats, metabolites of prasugrel were detected in the maternal milk and blood.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

In a randomized, placebo-controlled trial, the primary objective of reducing the rate of vaso-occlusive crisis (painful crisis or acute chest syndrome) in pediatric patients, aged 2 to less than 18 years, with sickle cell anemia was not met.

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

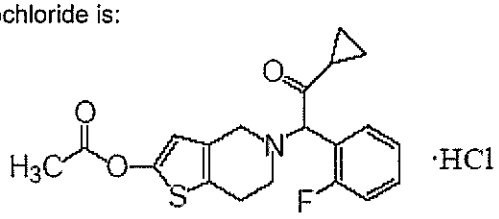
Platelet inhibition by prasugrel is rapid and irreversible, lasting for the life of the platelet, and is unlikely to be increased in the event of an overdose. In rats, lethality was observed after administration of 2000 mg/kg. Symptoms of acute toxicity in dogs included emesis, increased serum alkaline 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 $P2Y_{12}$ 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 $C_{20}H_{20}FNO_3S \cdot HCl$ 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.

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

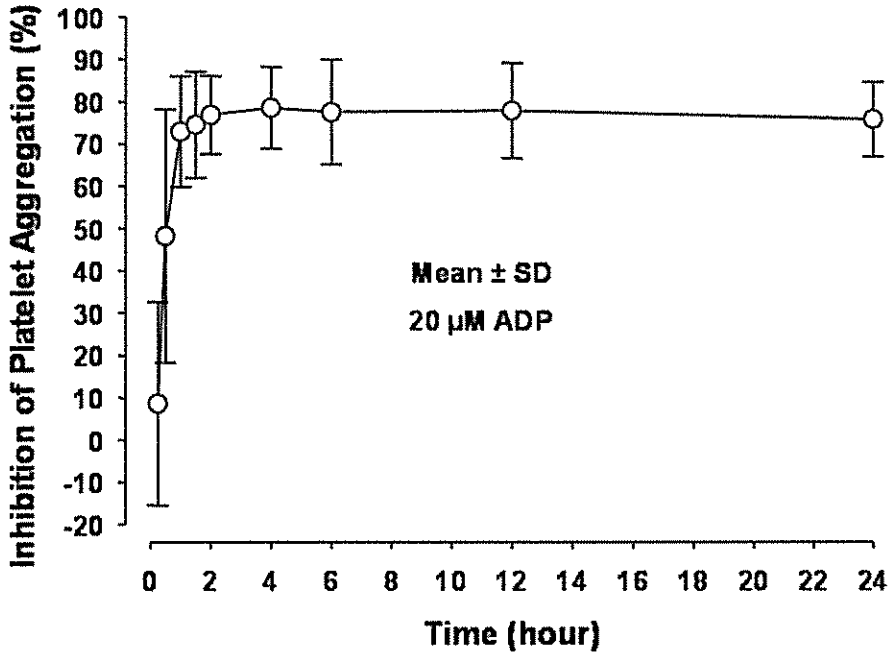
Prasugrel is an inhibitor of platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the $P2Y_{12}$ class of ADP receptors on platelets.

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 µM 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 ≥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, ≥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

Geriatric Patients

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)]*.

Male and Female Patients

Pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite is similar in men and women.

Racial or Ethnic Groups

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 is similar in smokers and nonsmokers.

Patients with Renal Impairment

Pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite and its inhibition of platelet aggregation is similar in patients with moderate renal impairment (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 ($0\text{-}t_{last}$)) 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)]*.

Patients with Hepatic Impairment

Pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite and inhibition of platelet aggregation was 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 Interaction Studies

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 (7.4)]*.

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 (7.4)]*.

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 (7.4)]*.

Statins - Atorvastatin (80 mg daily), a drug metabolized by CYP450 3A4, did not alter the pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite or its inhibition of platelet aggregation *[see Drug Interactions (7.4)]*.

Heparin - A single intravenous dose of unfractionated heparin (100 units/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 (7.4)]*.

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 (7.4)]*.

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 (7.4)]*.

Morphine - Coadministration of 5 mg intravenous morphine with 60 mg loading dose of prasugrel in healthy adults decreased the C_{max} of prasugrel's active metabolite by 31% with no change in AUC, T_{max}, or inhibition of ADP-induced platelet aggregation. ADP-induced platelet aggregation was higher up to 2 hours following 60 mg loading dose of prasugrel in stable patients more than 1 year after an ACS who were coadministered morphine. In the patients with a 2-hour delay in the onset of platelet aggregation (5 of 11), T_{max} was delayed and prasugrel active metabolite levels were significantly lower at 30 min (5 vs 120 ng/mL) following coadministration with morphine.

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.

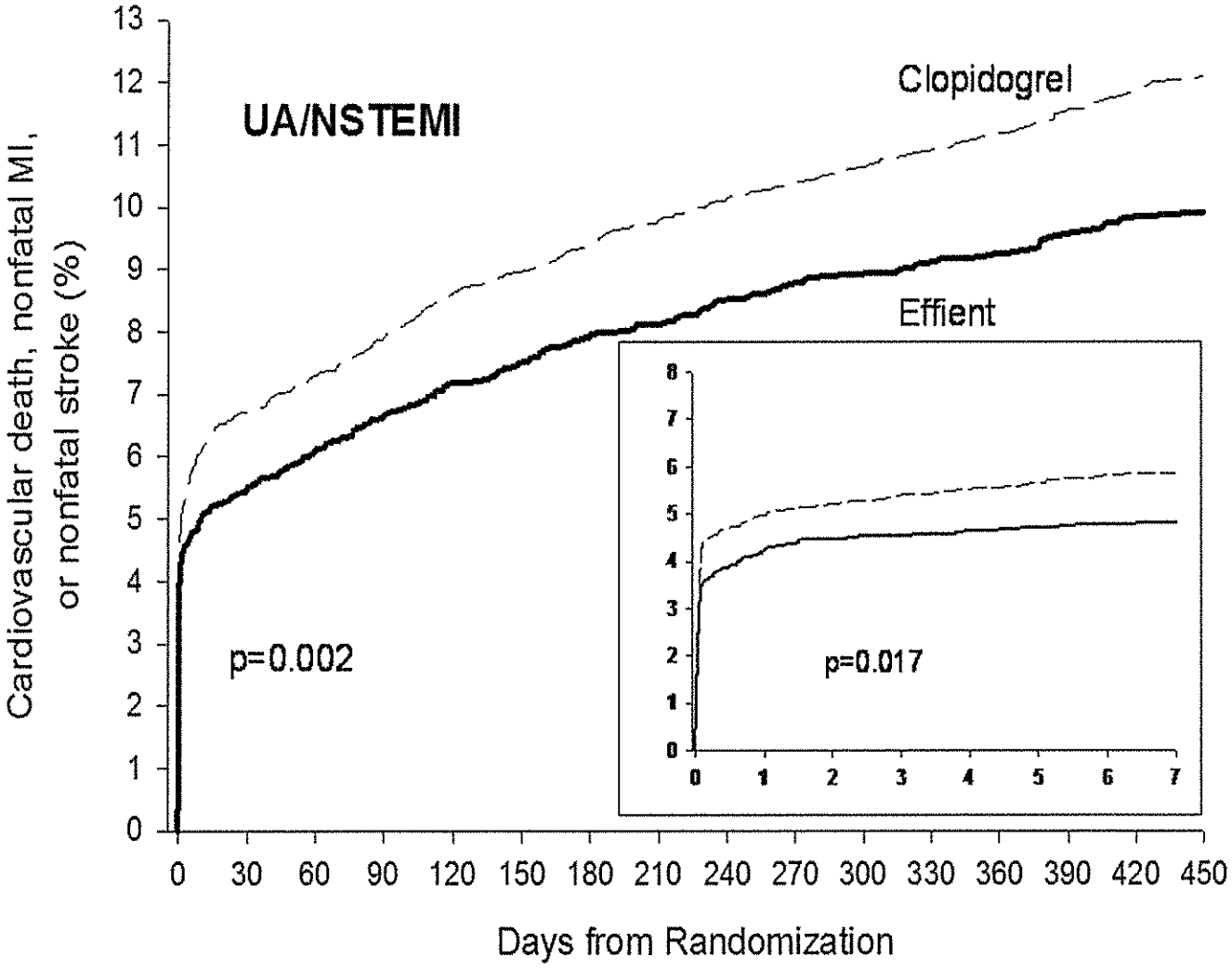
The primary outcome measure was the composite of cardiovascular death, nonfatal MI, or nonfatal stroke in the UA/NSTEMI population. Success in this group allowed analysis of the same endpoint in the overall ACS and STEMI populations. Nonfatal MIs included both MIs detected solely through analysis of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

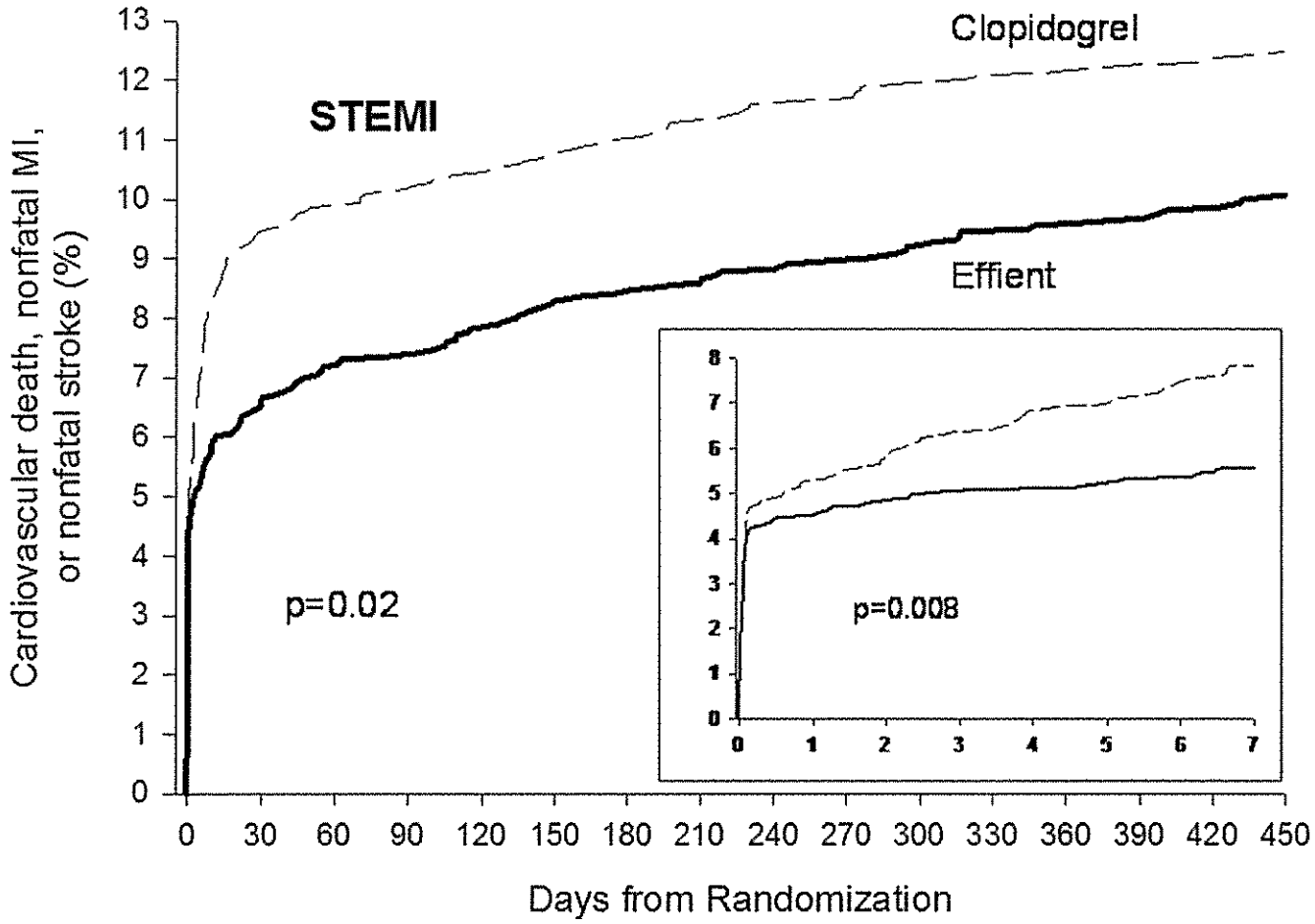
The patient population was 92% Caucasian, 26% female, and 39% ≥65 years of age. The median time from symptom onset to study drug administration was 7 hours for patients with STEMI and 30 hours for patients with UA/NSTEMI. Approximately 99% of patients underwent PCI. The study drug was administered after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

Effient significantly reduced total endpoint events compared to clopidogrel (see Figure 3 and Table 5). 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 (%)	Clopidogrel (%)	Relative Risk Reduction (%)* (95% CI)	p-value
UA/NSTEMI	**N=5044**	**N=5030**		
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	**N=1769**	**N=1765**		
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

	Patients with events		From Kaplan-Meier analysis	
	Effient (%)	Clopidogrel (%)	Relative Risk Reduction (%)* (95% CI)	p-value
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

* 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

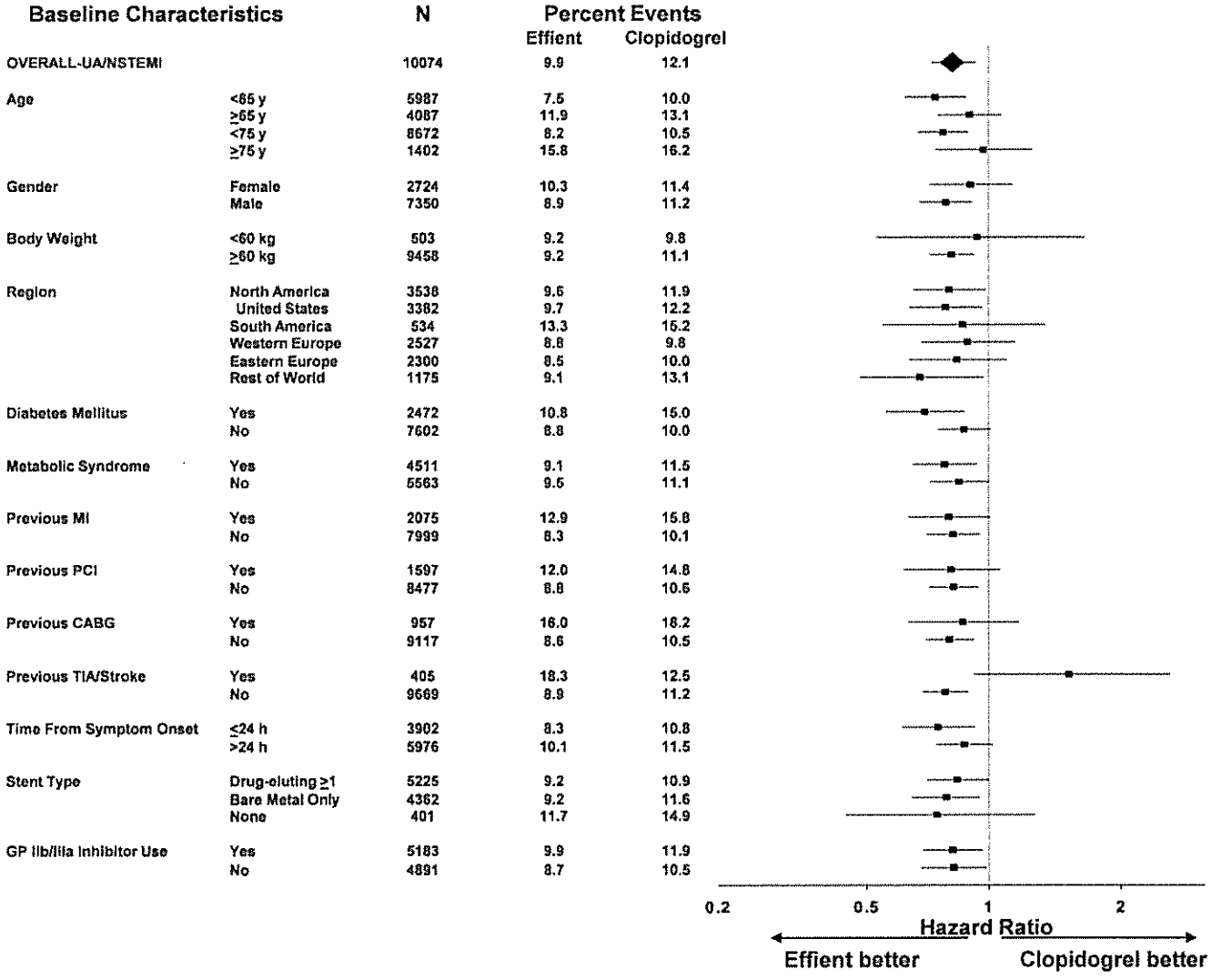
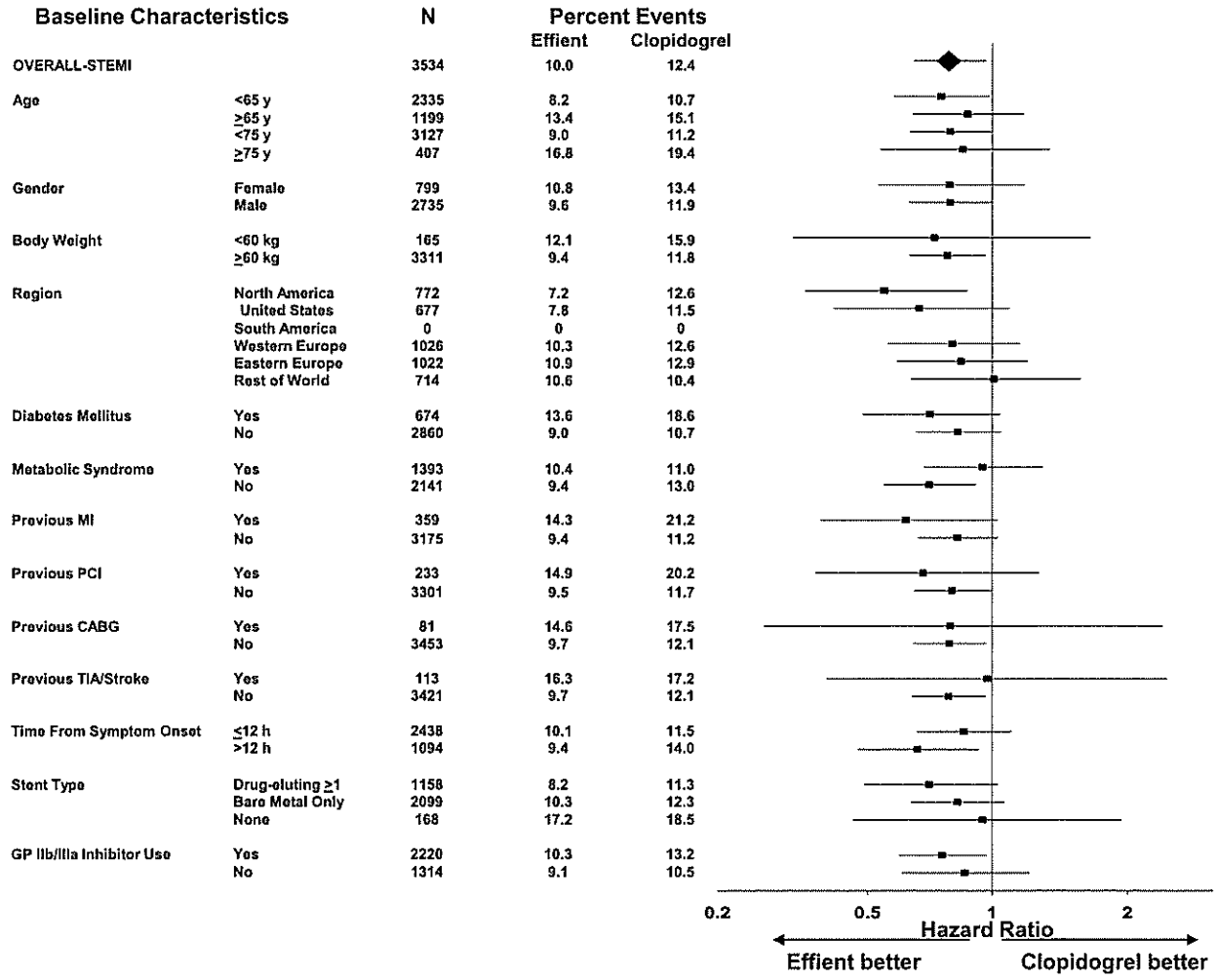


Figure 5: Subgroup Analyses for Time to First Event of CV Death, MI, or Stroke (HR and 95% CI; TRITON-TIMI 38) – STEMI Patients



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, ± Diabetes, ± 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)

	Effient		Clopidogrel		Hazard Ratio (95% CI)
	N	% with events	N	% with events	
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 prodrugs that must be metabolized to their active moieties. Whereas the pharmacokinetics of prasugrel's active metabolite is not known to be affected by genetic variations in CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A5, the pharmacokinetics of clopidogrel's active metabolite is 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, debossing, and presentations:

Features	Strengths	
	5 mg	10 mg
Tablet color	yellow	beige
Tablet debossing	5	10
Tablet debossing	5121	5123
Presentations and NDC Codes		
Bottles of 30	65597-601-30	65597-602-30

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].

Keep and dispense only in original container. Keep container closed and do not remove desiccant from bottle. Do not break the tablet.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Administration

- Advise patients not to break Effient tablets.
- Remind patients not to discontinue Effient without first discussing it with the physician who prescribed Effient *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

- Inform patients to keep Effient in the container in which it comes, and keep the container closed tightly with the gray cylinder (desiccant) inside.

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 *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
- 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 symptoms of TTP that cannot otherwise be explained *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Hypersensitivity
Inform patients that they may have hypersensitivity reactions and to seek immediate medical attention if any signs and symptoms of a hypersensitivity reaction occur. 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 *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- tell the doctor performing the invasive procedure to talk to the prescribing healthcare 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) *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

Manufactured by Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, NJ 07920

Effient® is a registered trademark of Daiichi Sankyo Company, Ltd.

Copyright © 2009, 2020 Daiichi Sankyo, Inc. All rights reserved.

USPI-EFF-1220-r100

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 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（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］*。**
- **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（MI）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（CV）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 CV 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。

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 7.4 項）を参照］*。Effient は食事の有無にかかわらず投与できる。

<u>負荷用量の投与時期</u>

Effient の有効性及び安全性が確認された臨床試験では、UA/NSTEMI 患者及び発症後 12 時間を超えてから受診した STEMI 患者に対して、冠動脈の解剖学的構造が明らかになるま

ではEffientの負荷用量を投与しなかった。発症後12時間以内に受診したSTEMI患者に対しては、大半がPCI施行時にEffientの投与を受けたものの、診断の時点でEffientの負荷用量を投与した。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。

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が、NSTEMI患者4033名を対象とした試験で診断的冠動脈造影の前にEffientの負荷用量を投与したところ、PCI施行時の投与と比較して明確なベネフィットは認められなかった。ただし、PCI又は早期CABGを施行する患者に早期投与すると、出血リスクが上昇した。

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　剤形及び含量

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り、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。

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り、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。

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（ICH）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ヵ月より前に）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 ヵ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）。

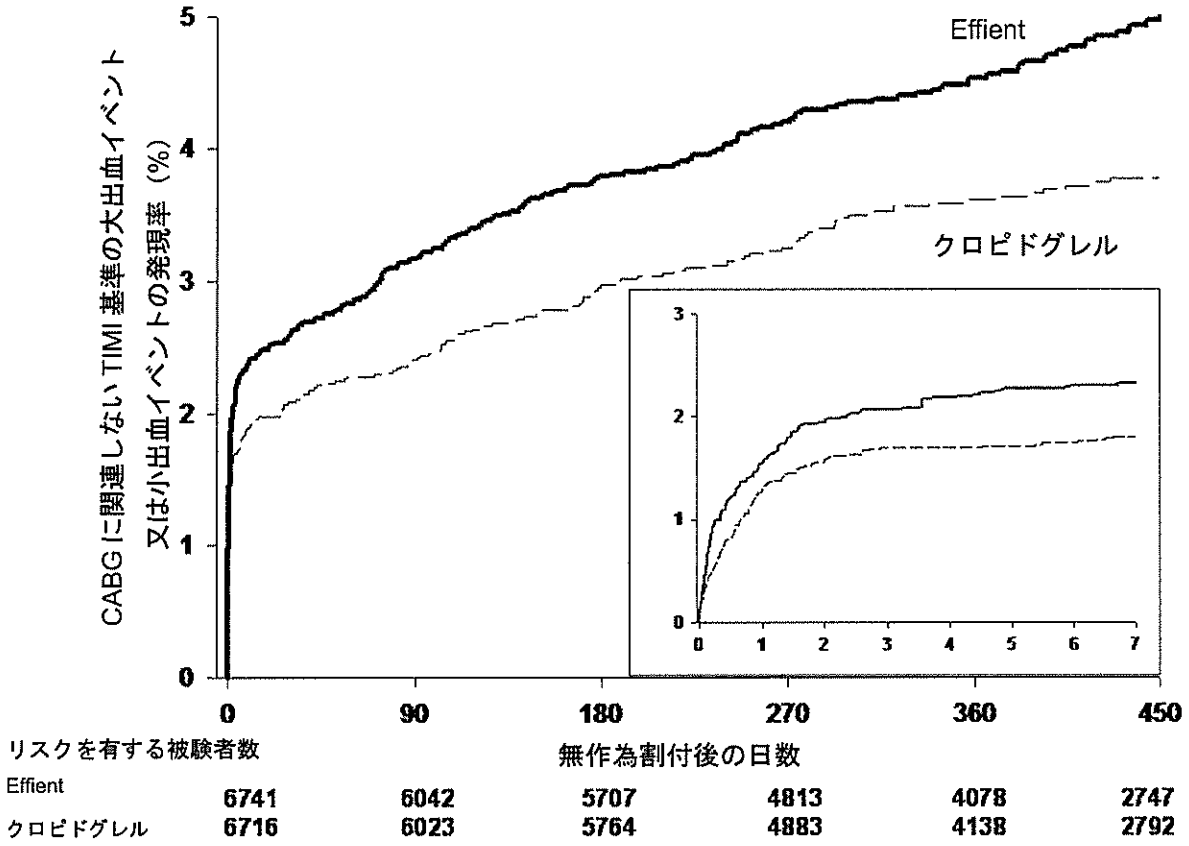


図 1 CABG に関連しない TIMI 基準の大出血イベント又は小出血イベントの発現率

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 7.4 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 (TTP)

Effient 投与による 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、プラスマフェレーシス（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

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］*
- 血管浮腫 angioedema を含む過敏症 hypersensitivity *［警告及び使用上の注意（第 5.5 項）を参照］*

6.1 臨床試験における使用成績

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 ヵ月間（中央値）投与した（5802 名に 6 ヵ月超、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。

<u>薬剤投与中止</u>

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*（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†	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†	2.4	1.9

* 患者は複数の行で計数される可能性がある。
† 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* (%)	クロピドグレル† (%)	Effient* (%)	クロピドグレル† (%)
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

* Effient 維持用量 10 mg
† 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*（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

*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り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 オピオイド

他の経口 $P2Y_{12}$ 阻害剤と同様、オピオイド作動薬と併用すると、恐らく胃内容排出速度が低下するためプラスグレル活性代謝物の吸収が遅延及び減少する。モルヒネ又はその他のオピオイド作動薬との併用が必要な急性冠症候群患者には、非経口投与用抗血小板薬の使用を考慮すること。

7.4 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 H_2 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

リスクの要約

妊婦における Effient の使用について、投与に伴うリスクを明らかにするデータは得られていない。器官形成期のラット及びウサギにプラスグレルをヒトの推奨臨床曝露量の最大 30 倍の用量で投与した生殖発生毒性試験では、形態異常は認められなかった *［データを参照］*。Effient の作用機序に基づき、また、それに伴うリスクとして出血が特定されているため、妊婦に Effient を処方する場合は、Effient のベネフィット及びリスク、並びに胎児へのリスクの可能性を考慮すること *［警告欄、並びに警告及び使用上の注意（第 5.1 項、第 5.3 項）を参照］*。

適応患者における重大な先天性欠損及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、重大な先天性欠損の背景リスクは臨床的に認識された妊娠の 2%～4%、流産の背景リスクは 15%～20%である。

データ

動物データ

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。

8.2 授乳

リスクの要約

プラスグレルのヒト乳汁中への移行、乳児への影響、又は乳汁産生に及ぼす影響に関する情報は得られていない。ラット乳汁中にプラスグレルの代謝物が認められた *[データを参照]*。母体における Effient の臨床的必要性、並びに Effient や母体の基礎疾患が乳児に及ぼす悪影響の可能性とともに、授乳が発達及び健康に及ぼすベネフィットを考慮すること。

データ

動物データ

[^{14}C]-プラスグレルを 5 mg/kg の用量で授乳ラットに経口投与すると、母動物の乳汁及び血液中にプラスグレルの代謝物が検出された。

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。

無作為化プラセボ対照試験では、2 歳以上 18 歳未満の鎌状赤血球貧血小児患者において血管閉塞発作（疼痛発作又は急性胸部症候群）の発現率を低下させるという主要目的は達成されなかった。

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 10 mg film-coated tablets.
Efient 5 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Efient 10 mg:
Each tablet contains 10 mg prasugrel (as hydrochloride).

Excipient(s) with known effect
Each tablet contains 2.1 mg lactose monohydrate.

Efient 5 mg:
Each tablet contains 5 mg prasugrel (as hydrochloride).

Excipient(s) with known effect
Each tablet contains 2.7 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

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

Efient 5 mg:
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. Limited data are available in children with sickle cell anaemia (see section 5.1).

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

Lactose and sodium
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

Morphine and other opioids
Reduced prasugrel efficacy has been seen in patients co-administered prasugrel and morphine (see section 4.5).

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 H_2 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 H_2 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 H_2 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.

Morphine and other opioids:
A delayed and decreased exposure to oral P2Y12 inhibitors, including prasugrel and its active metabolite, has been observed in patients with acute coronary syndrome treated with morphine. This interaction may be related to reduced gastrointestinal motility and apply to other opioids. The clinical relevance is unknown, but data indicate the potential for reduced prasugrel efficacy in patients co-administered prasugrel and morphine. In patients with acute coronary syndrome, in whom morphine cannot be withheld and fast P2Y12 inhibition is deemed crucial, the use of a parenteral P2Y12 inhibitor may be considered.

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/m^2).

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

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

[b] *Any intracranial haemorrhage or any clinically overt bleeding associated with a fall in haemoglobin ≥ 5 g/dL.*

[c] *Life-threatening is a subset of TIMI Major bleeding and includes the types indented below. Patients may be counted in more than one row.*

[d] *ICH=intracranial haemorrhage.*

[e] *Clinically 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 (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 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 site conditions	Vessel puncture site haematoma Puncture site haemorrhage			
Injury, poisoning and procedural complications	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.

Mechanism of action / Pharmacodynamic effects
Prasugrel is an inhibitor of platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the $P2Y_{12}$ 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 $\geq$ 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.

Clinical efficacy and safety

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 GP IIb/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 Primary Composite Outcome Events	**(N=5044) %**	**(N=5030) %**		
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 Primary Composite Outcome Events	**(N=1769) %**	**(N=1765) %**		
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).

Paediatric population
Study TADO tested the use of prasugrel (n=171) vs placebo (n=170) in patients, ages 2 to less than 18 years of age, with sickle cell anaemia for reduction of vaso occlusive crisis in a phase III study. The study failed to meet any of the primary or secondary endpoints. Overall, no new safety findings were identified for prasugrel as monotherapy in this patient population.

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%.

Biotransformation
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).

Pharmacokinetics in 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, repeated 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/m^2 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/m^2).

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) {only Efient 10 mg}
Iron oxide yellow (E172)
Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Efient 10 mg:
3 years.

Efient 5 mg:
2 years.

6.4 Special precautions for storage

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Efient 5 mg: EU/1/08/503/001 – 007, 015
Efient 10 mg: EU/1/08/503/008 – 014, 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(s) responsible for batch release

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germany

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

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates 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 marketing authorisation holder (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.

- **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 5 mg should be prescribed.
    - Patients weighing < 60 kg should have a reduced maintenance dose of 5 mg

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF 5 mg 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 in order 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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Germany

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

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

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

Daiichi-Sankyo (Logo)

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 in order 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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Germany

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

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Efient 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

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

Daiichi-Sankyo (Logo)

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 because it contains important information for you.
- 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 only. 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. See section 4.

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 to prasugrel or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). 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

- **Before you are taking Efient:**

Talk to your doctor before taking Efient.

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 'Other medicines and Efient' 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 Thrombocytopaenic 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),
- "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.

Tell your doctor if you are taking morphine or other opioids (used to treat severe pain).

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 pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

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

Efient contains lactose and sodium
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Efient

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. 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 a double dose to make up for a forgotten dose. 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, this medicine 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 you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. 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 this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine 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 in order to protect from air and moisture.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help 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, 30 (x1), 56, 84, 90 (x1) and 98 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

Manufacturer:
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germany

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) 2 227 18 80
България
Алвоген Фарма България ЕООД
тел. +359 24417136
Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
Danmark
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99
Deutschland
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel. +49 (0) 89 7808 0
Eesti
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0
Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600
España
Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11
France
Daiichi Sankyo France SAS
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60
Hrvatska
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0
Ireland
Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000
Ísland
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +45 (0) 33 68 19 99
Italia
Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551
Κύπρος
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49 (0) 89 7808 0
Latvija
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0
Lietuva
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel. +49 (0) 89 7808 0
Luxembourg/Luxemburg
Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80
Magyarország
Aramis Pharma Kft
Tel: +36 1 299 1058
Malta
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0
Nederland
Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 20 4 07 20 72
Norge
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29
Österreich
Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0
Polska
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0
Portugal
Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010
România
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0
Slovenija
Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 41 301 360
Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
Suomi/Finland
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081
Sverige
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524
United Kingdom
Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 800 028 5122

This leaflet was last 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

Efient 5 mg フィルムコーティング錠

2. 成分及び含有量

Efient 10 mg：

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、乳糖一水和物 2.1 mg を含有する。

Efient 5 mg：

1 錠中、プラスグレル 5 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、乳糖一水和物 2.7 mg を含有する。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

Efient 10 mg：

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。

Efient 5 mg：

横長六角形の黄色の錠剤で、片側に「5 MG」、反対側に「4760」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 ヵ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いない。鎌状赤血球貧血の小児患者については、限られたデータしか得られていない。

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 Thrombocytopaenic 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。

乳糖及びナトリウム

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

本剤1錠に含まれるナトリウムは1 mmol（23 mg）未満であるため、本質的に「ナトリウムフリー」といえる。

モルヒネ及びその他のオピオイド

プラスグレルとモルヒネを併用投与された患者でプラスグレルの有効性低下が認められている（4.5項を参照）。

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H_2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。

<u>他の医薬品がEfientに及ぼす影響</u>

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）の静脈内単回ボーラス投与により、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（H_2 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 H_2 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かった。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。

モルヒネ及びその他のオピオイド：

モルヒネを投与された急性冠症候群患者で、プラスグレル及びその活性代謝物を含む経口 P2Y12 阻害剤の曝露の遅延及び減少が認められている。この相互作用は胃腸の運動性低下に関連する可能性があり、その他のオピオイドにも該当する。この臨床的意義は不明であるが、プラスグレルとモルヒネを併用投与された患者でプラスグレルの有効性が低下する可能性を示すデータがある。モルヒネの投与を控えることができず、かつ速やかな P2Y12 阻害が極めて重要と考えられる急性冠症候群患者には、非経口投与用 P2Y12 阻害剤の使用を考慮すること。

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ヵ月間（中央値）投与した（5802名に6ヵ月超、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

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＝11,672）*	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＝12,672）*	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、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（1/10,000以上1/1000未満）、極めてまれ（1/10,000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 Blood and lymphatic system disorders	貧血 Anaemia		血小板減少症 Thrombocytopaenia	血栓性血小板減少性紫斑病 Thrombotic thrombocytopaenic purpura (TTP) －*4.4 項を参照。*
免疫系障害 Immune system disorders		過敏症 Hypersensitivity (血管浮腫 angioedema を含む)		
眼障害 Eye disorders		眼出血 Eye haemorrhage		
血管障害 Vascular disorders	血腫 Haematoma			
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	鼻出血 Epistaxis	喀血 Haemoptysis		
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	後腹膜出血 Retroperitoneal 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 Skin and subcutaneous tissue disorders	発疹 Rash 斑状出血 Ecchymosis			
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	血尿 Haematuria			
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	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 Injury, poisoning and procedural complications	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 = 13,090）	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。

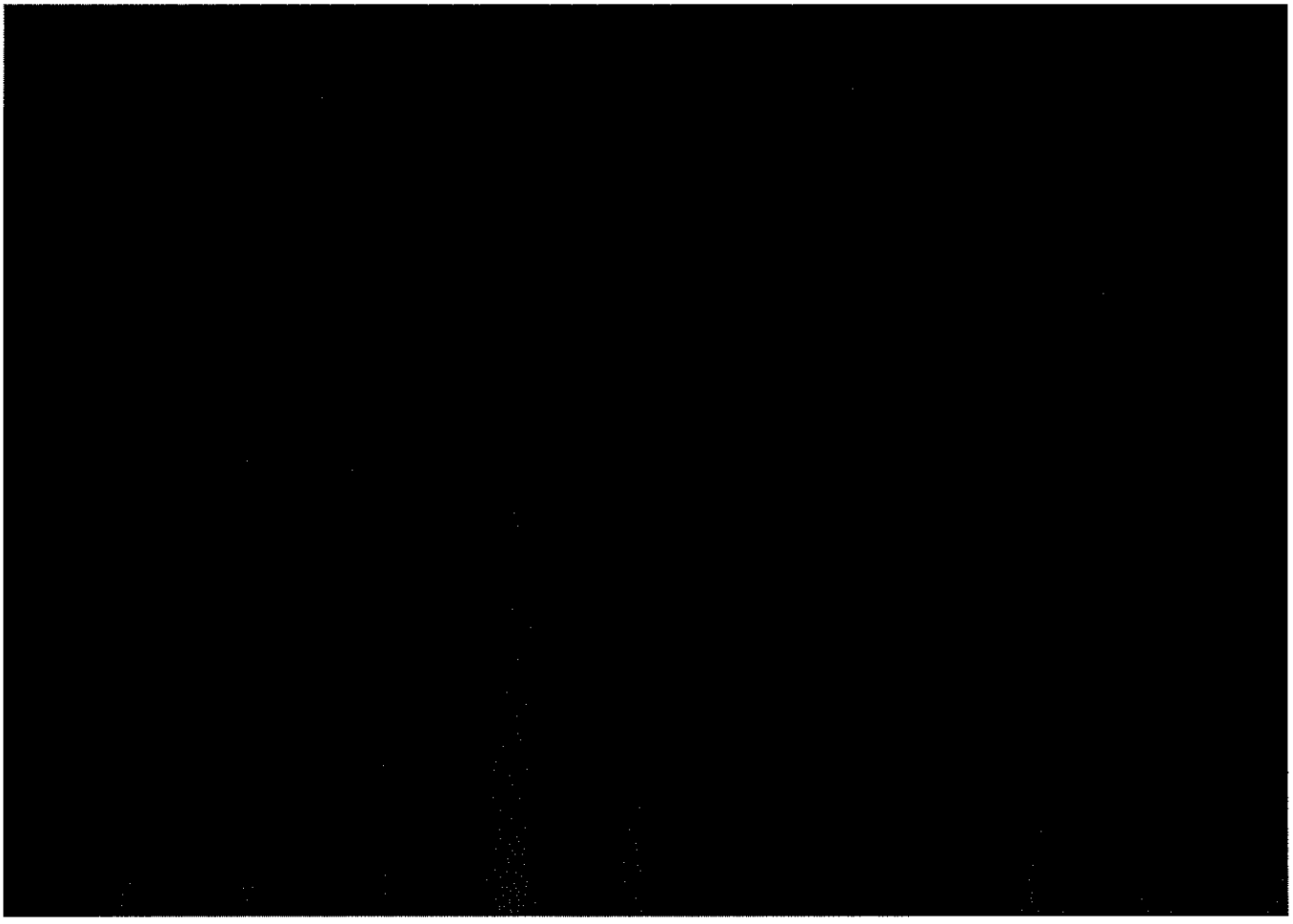
4.9 過量投与

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。

Daiichi-Sankyo

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

COMPANY CORE DATA SHEET FOR PRASUGREL



2～16頁は省略

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／75 mg、プレタール®OD 錠 50 mg／100 mg／プレタール®散 20%、バイアスピリン®錠 100 mg、及びパナルジン®錠 100 mg／細粒 10%の効能・効果を、本剤と対比して表 1.7-1 に示し、添付文書を別添として添付した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	プラスグレル塩酸塩	クロピドグレル硫酸塩	シロスタゾール	アスピリン	チクロピジン塩酸塩
販売名	エフィエント®錠 2.5 mg／3.75 mg／5 mg エフィエント®OD 錠 20 mg	プラビックス®錠 25 mg／75 mg	プレタール®OD 錠 50 mg／100 mg プレタール®散 20%	バイアスピリン®錠 100 mg	パナルジン®錠 100 mg／細粒 10%
会社名	第一三共株式会社	サノフィ株式会社	大塚製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	クリニジェン株式会社
効能又は効果	○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 ○虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）	○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	○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善 ○脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制	○下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制 ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症） ・心筋梗塞 ・虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞） ○冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制 ○川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）	○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
添付文書改訂年月	—	2020 年 12 月	2019 年 10 月	2021 年 2 月	2021 年 2 月

**2020年12月改訂（第3版）
*2020年6月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873399

	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
承認番号	21800AMZ10009	21800AMZ10008
販売開始	2006年5月	2006年5月

D0285820

抗血小板剤
日本薬局方　クロピドグレル硫酸塩錠
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

プラビックス®錠25mg
プラビックス®錠75mg

Plavix® Tablets

Plavix
SANOFI

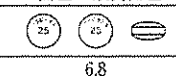
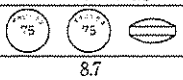
*
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［出血を助長するおそれがある。］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
有効成分（1錠中）	クロピドグレル25mg（日局クロピドグレル硫酸塩として32.63mg）	クロピドグレル75mg（日局クロピドグレル硫酸塩として97.88mg）
添加剤	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販売名	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
色・剤形	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠	
外形		
直径（mm）	6.8	8.7
厚さ（mm）	3.7	4.9
重量（mg）	約120	約269
本体表示	プラビックス25	プラビックス75

4. 効能又は効果

○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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
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。

6. 用法及び用量

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉
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。

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
通常、成人には、投与開始日に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。

〈末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉
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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 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。

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉
7.2 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、50mg1日1回から投与すること。［9.1.1 参照］

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
**7.3 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
7.4 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。
7.5 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 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ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。［11.1.3、11.1.4、11.1.6 参照］
8.2 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。［11.1.1、17.1.2、18.2 参照］
8.3 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。［9.1.1 参照］
8.4 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[1]。［10.2、11.1.1 参照］
8.5 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。［11.1.1 参照］
8.6 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慮し、専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。［11.1.9 参照］

8.7 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。[11.1.1、18.1 参照]

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

8.8 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。[10.2、17.1.2、17.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがある。
- 出血傾向及びその素因のある患者 [7.2 参照]
- 高血圧が持続している患者 [8.3 参照]
- 低体重の患者

9.1.2 他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者
出血の危険性が高くなるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者
出血の危険性が高くなるおそれがある。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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、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。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP2C19により活性代謝物に代謝される。また、本剤のグルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等） [11.1.1 参照]	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。
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、アルテプラーゼ等） [8.4、8.8、11.1.1 参照]	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。
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。
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、セルトラリン塩酸塩等） [11.1.1 参照]	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。
* 薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レパグリニド [16.7.1 参照]	レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
* セレキシパグ [16.7.2 参照]	セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）のC_{max}及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。	
** 強力なCYP2C19誘導薬 リファンピシン	本剤の血小板阻害作用が増強されることにより出血リスクが高まるおそれがある。リファンピシン等の強力なCYP2C19誘導薬との併用は避けることが望ましい。	クロピドグレルは主にCYP2C19によって活性代謝物に代謝されるため、CYP2C19酵素を誘導する薬剤との併用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が増加する。
** モルヒネ	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	モルヒネの消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）、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）、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血（頻度不明）等）
脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等があらわれることがある。出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、投与を中止し、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[8.2、8.4、8.5、8.7、10.2 参照]

11.1.2 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。

11.1.3 肝機能障害、黄疸
ALT上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明）、肝炎（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.4 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）
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、破砕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、破砕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。[8.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%未満）、好酸球性肺炎（頻度不明）
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。

11.1.6 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）
[8.1 参照]

11.1.7 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、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.8 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）
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。このような症状があらわ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。

11.1.9 後天性血友病（頻度不明）

[8.6 参照]

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	副作用発現頻度		
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、挫創部位出血、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、衛中出血、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	AI-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(限)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）、膵炎
代謝異常	中性脂肪上昇、CK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	
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	味覚消失
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、尿潜陽性、腎機能障害	急性腎障害、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、女性化乳房

13. 過量投与

13.1 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内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時間の最大血小板凝集能（5 μM ADP惹起maximum platelet aggregation intensity（MAI）：%）は、CYP2C19の代謝能に応じて、Extensive metabolizer（EM）群、Intermediate metabolizer（IM）群、Poor metabolizer（PM）群の順に、43.67±6.82、47.17±5.71、54.11±4.34であり、その後6日間にわたって本剤75mg/日を投与した後のMAI（%）は、それぞれ32.87±5.10、39.41±6.34、47.48±3.60と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した[2]。[16.4 参照]

15.1.2 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[1]及び複数の観察研究[1~7]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。

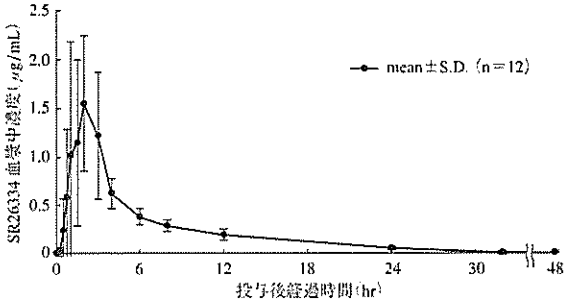
15.1.3 本剤投与中に、重度の低血糖を引き起こす可能性があるインスリン自己免疫症候群が発症したとの報告があり、HLA型を解析した症例の中には、インスリン自己免疫症候群の発現と強く相関するとの報告があるHLA-DR4（DRB1＊0406）を有する症例があった。なお、日本人はHLA-DR4（DRB1＊0406）を保有する頻度が高いとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg）を食後に単回経口投与した場合のSR26334（主代謝物）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[8]。

クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のRS26334の血漿中濃度推移



クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の薬物動態パラメータ

t_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{last}（μg・hr/mL）
1.9±0.8	2.29±0.46	6.9±0.9	8.46±1.36

（mean±S.D., n=12）

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、$t_{1/2}$：半減期
AUC_{0-48}：血漿中濃度時間曲線下面積（0～48時間）

16.3 分布

ラットに^{14}C-4-クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして5.0mg/kg）を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与0.25～2時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった[9]。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない[10]。

16.4 代謝

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に2つの経路で代謝される。すなわち、(1) エステラーゼにより非活性代謝物であるSR26334（主代謝物）を生成する経路と、(2) 薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP）による酸化型代謝物を

生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物H4が生成される[11]。

血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低くSR26334が主に存在した。クロピドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種は主にCYP2C19であり、その他にCYP1A2、CYP2B6、CYP3A4等が関与する[12,13,14]。また、SR26334はCYP2C9を阻害し、グルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する[15,16] (*in vitro*)。[10.、15.1.1 参照]

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-4クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg）を単回経口投与した場合、投与5日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約92%に達し、尿中には約41%、糞中には約51%が排泄された[17]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度（5～15mL/分）と中等度（30～60mL/分）の2グループに分け、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）を8日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べSR26334のAUCは低かった[18]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

肝硬変患者と健康成人にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）を10日間反復経口投与した結果、未変化体のC_{max}が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334の薬物動態パラメータには差が認められなかった[19]（外国人データ）。

16.6.3 CYP2C19遺伝子多型を有する患者

健康成人をCYP2C19の代謝能に応じて3群（各群9例）に分け、クロピドグレルとして初日に300mg、その後75mg/日を6日間投与する試験を実施した。CYP2C19の2つの遺伝子多型（*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*）についていずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群（PM群）では、活性代謝物H4の$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}が、野生型ホモ接合体群（EM群：*CYP2C19*1/*1*）と比較して低下した[20]。なお、日本人におけるPMの頻度は、18～22.5%との報告がある[20]。

健康成人におけるCYP2C19遺伝子多型が活性代謝物H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	投与量	CYP2C19遺伝子型[注1]		
		EM	IM	PM
C_{max} (ng/mL)	300mg（1日目）	29.8±9.88	19.6±4.73	11.4±4.25
	75mg（7日目）	11.1±4.67	7.00±3.81	3.90±1.36
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	300mg（1日目）	39.9±16.8	25.7±6.06	15.9±4.73
	75mg（7日目）	11.1±3.79	7.20±1.93	4.58±1.61

(mean±S.D.)

注1)
EM：*CYP2C19*1/*1*
IM：*CYP2C19*1/*2*あるいは*CYP2C19*1/*3*
PM：*CYP2C19*2/*2*、*CYP2C19*2/*3*あるいは*CYP2C19*3/*3*

16.7 薬物相互作用

16.7.1 レバグリニド

健康成人にクロピドグレル硫酸塩（1日1回3日間、クロピドグレルとして1日目300mg、2～3日目75mg）を投与し、1日目と3日目にレバグリニド（0.25mg）を併用した結果、レバグリニドのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、レバグリニドを単独投与したときと比較して1日目は2.5及び5.1倍、3日目は2.0及び3.9倍に増加した。また、$t_{1/2}$は1.4及び1.2倍であった[16]（外国人データ）。[10.2 参照]

＊16.7.2 セレキシパグ

健康成人男性22例にセレキシパグ0.2mgを1日2回10日間経口投与し、クロピドグレルを投与4日目に300mg（n=21）、投与5日目から10日目に75mg（n=20）を経口投与した。単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は、投与4日目では1.3倍及び1.4倍に増加し、投与10日目は0.98倍及び1.1倍であった。同様に、セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は、投与4日目では1.7倍及び2.2倍、投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加した。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

虚血性脳血管障害患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行なわれた二重盲検比較試験（1,151例）における血管性事故の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩2.6%（15/578例）に対し本剤3.0%（17/573例）であり、本剤がチクロピジン塩酸塩と同等の血管性事故のリスク低減効果を有することが示された（ハザード比0.977）。また、血液検査所見（白血球減少、好中球減少、血小板減少）、肝機能障害、非外傷性の出血及びその他の重篤な副作用の総計の発現率は、チクロピジン塩酸塩15.1%（87/578例）に対し本剤7.0%（40/573例）であり、本剤において有意に低かった（$p<0.001$）[21]。

本剤の主な副作用はγ-GTP上昇8.2%（47/575例）、ALT上昇7.5%（43/575例）、AST上昇5.9%（34例）、皮下出血4.9%（28/575例）、Al-P上昇4.2%（24/575例）、鼻出血3.0%（17/575例）であった。

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞））

非ST上昇急性冠症候群患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（799例）における有効性イベント（死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行）の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.52%（38/399例）に対し本剤10.25%（41/400例）であり、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された（群間差点推定値-0.73%［両側95%信頼区間：-4.87, 3.41］）。

一方、副作用発現率は、チクロピジン塩酸塩55.3%（219/396例）に対し本剤44.9%（178/396例）と本剤で低かった（群間差点推定値10.35%［両側95%信頼区間：3.43, 17.28］）。

本剤の主な副作用は、ALT増加15.2%（60/396例）、AST増加11.6%（46/396例）、γ-GPT増加9.3%（37/396例）、血中ALP増加6.1%（24/396例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用の発現率の総計は、チクロピジン塩酸塩29.57%（118/399例）に対し本剤が24.25%（97/400例）であり、冠動脈バイパス術施行の有無を考慮した検定では本剤が有意に低かった（p=0.0358）。出血性イベント（有害事象）の発現率は本剤で7.75%（31/400例）、チクロピジン塩酸塩で5.01%（20/399例）（Pearson's χ^2検定：p=0.1135）であり、出血性イベント（副作用）の発現率は本剤で2.00%（8/400例）、チクロピジン塩酸塩で2.01%（8/399例）（Pearson's χ^2検定：p=0.9960）であった。また、投与開始1～7日目に発現した出血性イベント（有害事象）は本剤で3.50%（14/400例）、チクロピジン塩酸塩で3.01%（12/399例）であった。重大な出血の発現率は、チクロピジン塩酸塩における冠動脈バイパス術非施行例では2.62%（10/382例）、冠動脈バイパス術施行例では70.59%（12/17例）であったのに対し、本剤ではそれぞれ1.88%（7/373例）、59.26%（16/27例）であった。また、本剤の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は、冠動脈バイパス術施行前の休薬期間が7日以上の症例では3/7例（42.9%）であったのに対し、同7日未満の症例では13/20例（65.0%）であった[22]。[8.2、8.8 参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロ

ビドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（931例）において12週目までの主要心イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.7%（発現割合:45/465例）に対し本剤9.0%（発現割合：43/466例）であった（ハザード比0.945［両側95%信頼区間：0.622, 1.436］）。また、主要心・脳血管イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒中）の累積発現率も同様に、チクロピジン塩酸塩10.4%（発現割合：48/465例）に対し本剤9.0%（発現割合：43/466例）であり（ハザード比0.886［両側95%信頼区間：0.587, 1.337］）、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用発現割合は、チクロピジン塩酸塩39.8%（199/500例）に対し本剤20.2%（101/499例）と本剤で低かった。比較的多く認められた本剤の副作用は、皮下出血3.4%（17/499例）、γ-GTP増加2.6%（13/499例）、ALT増加2.8%（14/499例）、血中ALP増加1.0%（5/499例）並びに肝機能異常0.6%（3/499例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩30.9%（発現割合：159/465例）に対し本剤が8.9%（発現割合：47/466例）であり、本剤が有意に低かった（stratified log-rank test[注1]：p<0.0001、ハザード比0.259［両側95%信頼区間：0.187, 0.359］）。出血性イベントの12週目までの累積発現率は本剤1.3%（発現割合：6/466例）、チクロピジン塩酸塩0.9%（発現割合：4/465例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test[注1]：p=0.5292、ハザード比1.497［両側95%信頼区間：0.422, 5.306］）[23]。［8.8参照］

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

非ST上昇急性冠症候群患者12,562例を対象とした二重盲検比較試験（CURE）で、アスピリン75～325mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてプラセボを対照に、血管性事故（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は19.6%の相対リスク減少効果を有することが示された（p<0.001）。また、血管性事故（心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び治療抵抗性虚血）発症のリスク減少効果についても、本剤は13.7%の相対リスク減少効果を有することが示された（p<0.001）。なお、生命を脅かす出血の発現率には両群間に差は認められなかった（p=0.1251）[21]。

有害事象の発現率は、本剤群41.7%（2,612/6,259例）、プラセボ群40.1%（2,530/6,303例）であり、両群でほぼ同等であった。プラセボ群よりも本剤群の発現率が0.3%以上高かった有害事象は、浮動性めまい2.4%（148/6,259例）、疲労1.5%（93/6,259例）、挫傷1.4%（87/6,259例）、発疹1.1%（70/6,259例）であった。

〈末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（431例）において12週目までの血管性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩0.9%（発現割合：2/216例）に対し本剤0.9%（発現割合：2/215例）であり、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩35.6%（発現割合：77/216例）に対し本剤15.5%（発現割合：35/215例）と本剤が有意に低かった（stratified log-rank test[注2]：p<0.0001、ハザード比0.403［両側95%信頼区間：0.270, 0.603］）。本剤の主な副作用（発現率2%以上）は、γ-GTP増加及びALT増加がそれぞれ2.3%（5/215例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び重篤な副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩13.6%（発現割合：30/216例）に対し本剤が2.4%（発現割合：5/215例）であり、本剤が有意に低かった（stratified log-rank test[注2]：p<0.0001、ハザード比0.161［両側95%信頼区間：0.062, 0.416］）。出血性有害事象の12週目までの累積発現率は本剤8.4%（発現割合：19/215例）、チクロピジン塩酸塩7.0%（発現割合：15/216例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test[注2]：p=0.4478、ハザード比1.300［両側95%信頼区間：0.659, 2.561］）[25]。

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制及び末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害、末梢動脈疾患等）19,185例を対象とした二重盲検比較試験（CAPRIE）で、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてアスピリン325mg/日を対照に、血管性事故（虚血性脳血管障害、心筋梗塞症及び血管死）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は8.7%の相対的リスク減少効果を有することが示された（p=0.045）。また、両群の有害事象発現率（本剤群86.25%、アスピリン群86.48%）に差は認められなかった（p=0.640）[26]。

注1）アスピリンの前治療状況を因子としたstratified log-rank test

注2）その他の抗血小板薬の併用の有無、心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併症の有無、糖尿病の合併の有無を因子としたstratified log-rank test

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプ$P2Y_{12}$[27]に作用し、ADPの結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する[28]。また、ラットにおいて認められたコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集に対する本薬の抑制作用は、これらの刺激によって血小板から放出されたADPによる血小板凝集[29]を抑制することに基づくと考えられる。［8.7 参照］

18.2 血小板凝集抑制作用

クロピドグレル硫酸塩は*in vitro*では血小板凝集抑制作用を発現せず、経口投与後、肝で代謝を受けて活性代謝物となり、ADP刺激による血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する[29]。

ラットではコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集の抑制も認められている。

健康成人男子24例にクロピドグレル10～75mg/日を10日間反復経口投与した時、血小板凝集抑制率の増加及び出血時間の延長が認められている[30]。

健康成人10例を対象に、クロピドグレルのローディングドーズ（初回投与300mg、翌日以降は75mgを1日1回5日間反復経口投与）と非ローディングドーズ（75mgを1日1回6日間反復経口投与）の用法・用量でのクロスオーバー法による投与を行い、血小板凝集抑制作用について検討した。その結果、ローディングドーズ群は、非ローディングドーズ群に比べ、初回投与後2時間から血小板凝集抑制作用（血小板活性化の抑制）を示した。300mgのローディングドーズにより、投与初日の血小板凝集抑制率は約30～40%を示し、薬力学/薬理作用的に定常状態と考えられる血小板凝集抑制率のレベルに投与初日より達していたが、ローディングドーズをしない場合では投与初日の血小板凝集抑制率は約15%であった[31]。

健康成人男子15例を対象にクロピドグレル（75mgを1日1回）を10日間反復投与後、最大血小板凝集能（5μM ADP惹起maximum platelet aggregation intensity（MAI））の回復期間を検討した。その結果、クロピドグレルの最終投与後7日目にはMAIは投与前値（クロピドグレル投与前MAI±15%以内）に回復した[32]。［8.2 参照］

18.3 抗血栓効果

クロピドグレル硫酸塩は、経口投与により、血小板の活性化に基づく血栓形成を抑制する。本薬は中大脳動脈血栓モデル（ラット）[33]、動静脈シャントモデル（ラット）[34]、冠状動脈周期的血流減少モデル（イヌ）[35]、頸動脈バルーン内皮傷害モデ

ル（ウサギ）[26]、ステント留置動静脈シャントモデル（ウサギ）[26]において血栓形成を抑制し、中大脳動脈脳血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動静脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クロピドグレル硫酸塩（Clopidogrel Sulfate）

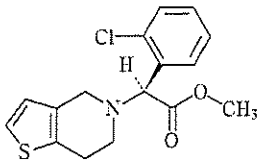
化学名：Methyl(2*S*)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6, 7-dihydrothieno[3, 2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]acetate monosulfate

分子式：$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$

分子量：419.90

性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。
本品は水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。
本品は光によって徐々に褐色となる。
本品は結晶多形が認められる。

化学構造式：



・H_2SO_4

融点：約177℃（分解）

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プラビックス錠25mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
700錠［14錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ］

〈プラビックス錠75mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
700錠［14錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ］

23. 主要文献

1) Diener H. C., et al.：Lancet 2004；364(9431)：331-337 [PLV0057]
2) Kobayashi M., et al.：J. Atheroscler. Thromb. 2015；22(11)：1186-1196 [PLV5175]
3) Mega J. L., et al.：N. Engl. J. Med. 2009；360(4)：354-362 [PLV1929]
4) Collet J. P., et al.：Lancet 2009；373(9660)：309-317 [PLV1931]
5) Sibbing D., et al.：Eur. Heart J. 2009；30(8)：916-922 [PLV2082]
6) Giusti B., et al.：Am. J. Cardiol. 2009；103(6)：806-811 [PLV2122]
7) Simon T., et al.：N. Engl. J. Med. 2009；360(4)：363-375 [PLV1930]
8) 社内資料：生物学的同等性試験（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.3）
9) 社内資料：ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度（2006年1月31日承認、CTD2.6.4.4）
10) 社内資料：ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度（2006年1月31日承認、CTD2.6.4.2）
11) 社内資料：クロピドグレルの推定代謝経路（2006年1月31日承認、CTD2.6.4.6）
12) Savi P., et al.：Thromb. Haemost. 1994；72(2)：313-317 [PLV0010]
13) 社内資料：代謝に関与する薬物代謝酵素（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.1）
14) Simon T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2011；90(2)：287-295 [PLV3745]
15) 社内資料：薬物代謝酵素に及ぼす影響（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.1）
16) Tornio A., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2014；96(4)：498-507 [PLV5148]
17) 社内資料：健康成人における薬物動態（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.3）
18) Deray G., et al.：Clin. Drug. Invest. 1998；16(4)：319-328 [PLV0009]
19) Slugg P. H., et al.：J. Clin. Pharmacol. 2000；40(4)：396-401 [PLV0008]
20) Furuta T., et al.：Pharmacogenomics 2007；8(9)：1199-1210 [PLV2794]
21) Fukuuchi Y., et al.：Cerebrovasc. Dis. 2008；25(1-2)：40-49 [PLV1501]
22) 社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する第3相臨床試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2）
23) Isshiki T., et al.：Int. Heart J. 2012；53(2)：91-101 [PLV4011]
24) 社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する海外第3相臨床試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2）
25) Shigematsu H., et al.：Ann. Vasc. Dis. 2012；5(3)：364-375 [PLV4133]
26) 社内資料：動脈硬化性疾患に対する海外第3相臨床試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2）
27) Hollopeter G., et al.：Nature 2001；409(6817)：202-207 [PLV0015]
28) Savi P, et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001；283(2)：379-383 [PLV0004]
29) Holmsen H.：Eur. J. Clin. Invest. 1994；24(Suppl1)：3-8 [PLV0005]
30) 社内資料：健康成人における連続投与試験（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.4）
31) 社内資料：健康成人における臨床薬理試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2）
32) 佐藤志樹　他：薬理と臨床. 2012；22(1)：7-20 [PLV3912]
33) Umemura K., et al.：Thromb. Res. 1995；80(3)：209-216 [PLV0006]
34) 社内資料：ラットにおける抗血栓作用（2006年1月31日承認、CTD2.6.2.2）
35) Yao S. K., et al.：Circ. Res. 1992；70(1)：39-48 [PLV0007]
36) Herbert J. M., et al.：Thromb. Haemost. 1998；80(3)：512-518 [PLV0321]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

2019年10月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
873399

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

抗血小板剤
シロスタゾール口腔内崩壊錠

プレタール®OD錠50mg
プレタール®OD錠100mg

Pletaal® OD tablets 50mg・100mg

	プレタールOD錠50mg	プレタールOD錠100mg
承認番号	22100AMX02276	22100AMX02275
販売開始	2010年4月	

HD89D2B13

1. 警告

本剤の投与により脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、狭心症の症状(胸痛等)に対する問診を注意深く行うこと。脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたりPRP(pressure rate product)を有意に上昇させる作用が認められた。また、本剤投与群に狭心症を発現した症例がみられた。[8.3、9.1.3、11.1.1、17.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

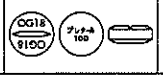
2.1 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)[出血を助長するおそれがある。]
2.2 うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。][8.4参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
プレタールOD錠50mg	1錠中シロスタゾール50mg	D-マンニトール、クロスポビドン、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム
プレタールOD錠100mg	1錠中シロスタゾール100mg	

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	識別コード
プレタールOD錠50mg	白色の素錠		7.0	2.8	約125	−
プレタールOD錠100mg	白色の割線入りの素錠		9.0	3.8	約250	OG18

4. 効能又は効果

○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
○脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

6. 用法及び用量

通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。
8.2 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。[10.2参照]
8.3 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるので、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。[1.、9.1.3、11.1.1、17.1.2参照]
8.4 本剤はPDE3阻害作用を有する薬剤である。海外においてPDE3阻害作用を有する薬剤(ミルリノン[1]、ベスナリノン[2])に関しては、うっ血性心不全(NYHA分類Ⅲ～Ⅳ)患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボより低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含むPDE3阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。[2.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 月経期間中の患者

出血を助長するおそれがある。

9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者

出血した時、それを助長するおそれがある。

9.1.3 冠動脈狭窄を合併する患者

脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。[1.、8.3、11.1.1、17.1.2参照]

9.1.4 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者

出血性有害事象が発現しやすい。

9.1.5 持続して血圧が上昇している高血圧の患者(悪性高血圧等)

遺伝的に著しく高い血圧が持続し脳卒中が発症するとされているSHR-SP(脳卒中易発症高血圧自然発症ラット)において、シロスタゾール0.3%混餌投与群は対照群に比較して生存期間の短縮が認められた(平均寿命：シロスタゾール群40.2週、対照群43.5週)。

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度の上昇が報告されている。[11.1.7、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)で異常胎児の増加[3]並びに出生児の低体重及び死亡児の増加[4]が報告されている。[2.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている[5]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C19で代謝される。[16.4参照]
10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等 プロスタグランジンE_1製剤及びその誘導体 アルプロスタジル、リマプロストアルファデクス等 [8.2参照]	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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	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。
薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤 マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等) HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等) アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等) シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等 グレープフルーツジュース [16.7.2-16.7.5参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。	これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。
薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤 オメプラゾール等 [16.7.6参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 うっ血性心不全(0.1%未満)、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍(いずれも頻度不明)
[1.、8.3、9.1.3参照]
11.1.2 出血(脳出血等の頭蓋内出血(頻度不明)、消化管出血(0.1~5%未満)、眼底出血(0.1%未満)、肺出血、鼻出血(いずれも頻度不明))
脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺があらわれることがある。
11.1.3 胃・十二指腸潰瘍(0.1~5%未満)
出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。
11.1.4 血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症(いずれも頻度不明)
11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.6 肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明)
AST、ALT、Al-P、LDH等の上昇や黄疸があらわれることがある。
11.1.7 急性腎障害(頻度不明)
[9.2参照]
11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮疹、そう痒感	蕁麻疹	光線過敏症、紅斑
循環器		動悸、頻脈、ほてり、心房細動・上室性頻拍・上室性期外収縮・心室性期外収縮等の不整脈	血圧上昇	血圧低下
精神神経系	頭痛・頭重感	眠気、めまい、不眠、しびれ感	振戦、肩こり	失神・一過性の意識消失
消化器		腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常		口渇
血液				貧血、白血球減少、好酸球増多
出血傾向		皮下出血	血尿	
肝臓			AST・ALT・Al-P・LDHの上昇	
腎臓		尿酸値上昇、頻尿		BUN上昇、クレアチニン上昇、排尿障害
その他		浮腫、胸痛、耳鳴、倦怠感、発熱	発汗、疼痛、脱力感、血糖上昇、脱毛	結膜炎、筋痛

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
自動分包機を使用する場合には欠けることがあるため、カセットのセット位置等に配慮すること。
14.2 薬剤交付時の注意
〈製剤共通〉
14.2.1 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
14.2.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。
14.2.3 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
〈プレタールOD錠100mg〉
14.2.4 プラスチックケース包装品は、専用モジュール(別売:服薬アシストモジュール)を装着して使用すること。また、患者へ交付する際には、使用方法を指導すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、本剤群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた(本剤群11/520例、プラセボ群1/523例)。

15.1.2 シロスタゾール100mgとHMG-CoA還元酵素阻害薬ロバスタチン(国内未承認)80mgを併用投与したところ、ロバスタチン単独投与に比べてロバスタチンのAUCが64%増加したとの海外報告がある[6]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いた13週間経口投与毒性試験[7]及び52週間経口投与毒性試験[8]において、高用量で左心室心内膜の肥厚及び冠状動脈病変が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、12mg/kg/dayであった。ラット及びサルでは心臓の変化は認められなかった。1週間静脈内投与心臓毒性試験では、イヌに左心室心内膜、右心房心外膜及び冠状動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室心内膜の出血性変化が認められた。他のPDE阻害剤や血管拡張剤においても動物に心臓毒性が認められており、特にイヌは発現しやすい動物種であると報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性にプレタールOD錠100mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図16-1及び表16-1に示す[9]。

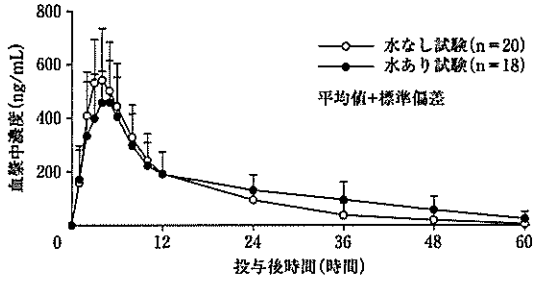


図16-1 プレタールOD錠100mg単回経口投与時の血漿中濃度推移

表16-1 プレタールOD錠100mg単回投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{60h} (ng·hr/mL)
水なし試験 (n=20)	3.65±1.53	587.33±174.93	10.13±4.73	7,134±2,039
水あり試験 (n=18)	3.50±1.04	515.45±152.73	13.46±6.90	8,344±2,843

水なしと水ありは別の被験者である。 (平均値±標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にシロスタゾール50mg[注)]を空腹時及び食後に単回経口投与したところ、食後投与の方が空腹時投与の場合よりC_{max}で2.3倍、AUC_{inf}で1.4倍高かった。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、シロスタゾールでは95%以上(*in vitro*、平衡透析法、0.1~6μg/mL)、活性代謝物OPC-13015及びOPC-13213はそれぞれ97.4%及び53.7%(*in vitro*、限外ろ過法、1μg/mL)であった[5,10]。

16.4 代謝

健康成人男性にシロスタゾール100mgを空腹時に経口投与した時、血漿中に活性代謝物としてシロスタゾールが脱水素化されたOPC-13015及び水酸化されたOPC-13213が検出された[11]。

シロスタゾールは肝ミクロゾーム中のチトクロームP450のアイソザイムのうち主としてCYP3A4、次いでCYP2D6、CYP2C19により代謝される[12,13](*in vitro*)。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性にシロスタゾール50mg[注)]を経口投与した時、投与後72時間までに投与量の約30%が代謝物として尿中に排泄された[11]。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者(クレアチニンクリアランス5~25mL/min)にシロスタゾール1日100mgを8日間連続経口投与した時、健康成人に比べシロスタゾールのC_{max}は29%、AUCは39%減少したが、活性代謝物のOPC-13213のC_{max}は173%、AUCは209%増加した。軽度(クレアチニンクリアランス50~89mL/min)及び中等度(クレアチニンクリアランス26~49mL/min)の被験者において差は認められなかった[14](外国人データ)。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害被験者にシロスタゾール100mgを単回経口投与した時、血漿中濃度は健康成人と差は認められなかった(シロスタゾールのC_{max}は7%減少し、AUCは8%増加した)[15](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

シロスタゾール100mgとワルファリン25mgを併用投与したところ、シロスタゾールはR-、S-ワルファリンの代謝に影響を及ぼさなかった[16](外国人データ)。

16.7.2 エリスロマイシン

エリスロマイシン500mg(1日3回)を7日間前投与後、シロスタゾール100mgとエリスロマイシン500mg(1日3回)を併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は47%、AUCは87%増加した[17](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ケトコナゾール

シロスタゾール100mgとケトコナゾール400mg(経口剤:国内未発売)を併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は94%、AUCは129%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 ジルチアゼム塩酸塩

シロスタゾール100mgとジルチアゼム塩酸塩180mgを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は34%、AUCは44%増加した[19](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 グレープフルーツジュース

シロスタゾール100mgとグレープフルーツジュース240mLを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は46%、AUCは14%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 オメプラゾール

オメプラゾール40mgを1日1回7日間前投与後、シロスタゾール100mgとオメプラゾール40mgを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は18%、AUCは26%増加した[20](外国人データ)。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

プレタール錠の成績を以下に示す。

〈慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善〉

17.1.1 国内臨床試験

慢性動脈閉塞症患者205例を対象に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験(100~200mg/日)[注)]において、四肢の末梢血流障害による潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性症状に対する全般改善度は、改善以上66.1%(119/180例)、やや改善以上85.0%(153/180例)であった[21]。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

〈脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

脳梗塞患者1,069例を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、シロスタゾール100mgを1日2回、最短1年(最長4年)投与した。脳梗塞の年間再発率はプラセボ5.75%(総観察期間(人×年):973.7、脳梗塞再発例数:56)に対し、シロスタゾール3.43%(総観察期間(人×年):873.8、脳梗塞再発例数:30)であり、シロスタゾールは脳梗塞再発のリスクを40.3%軽減させた。なお、二次評価項目である投薬期間における「理由を問わない死亡」では、シロスタゾール群及びプラセボ群の年間死亡率推定値は、それぞれ0.92%及び0.82%であり、年間死亡率の推定値に有意差は認められなかった。また、本試験において投薬期間中に狭心症を発症した症例は、プラセボ群(0/518例)に対しシロスタゾール群(6/516例)で多く認められた[22]。[1.、8.3、9.1.3参照]

副作用発現頻度は520例中137例(26.3%)であった。主な副作用は、頭痛53例(10.2%)、動悸27例(5.2%)、頭重(感)12例(2.3%)、嘔気7例(1.3%)、食欲不振5例(1.0%)及び不眠(症)5例(1.0%)であった。

17.2 製造販売後調査等

プレタール錠の成績を以下に示す。

〈脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制〉

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

脳梗塞患者(心原性脳塞栓症を除く)2,716例を対象に実施したアスピリン対照二重盲検比較市販後臨床試験において、シロスタゾール100mg1日2回又はアスピリン81mg1日1回を投与した。主要評価項目である脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)の年間発症率は、アスピリン3.71%(総観察期間(人×年):3,203.6、発症例数:119)に対し、シロスタゾール2.76%(総観察期間(人×年):2,965.9、発症例数:82)であり、アスピリンに対するシロスタゾールの非劣性が検証された(アスピリンに対するシロスタゾールのハザード比:0.743(95%信頼区間:0.564～0.981)、非劣性の許容限界値はハザード比1.33)。副次的評価項目のアスピリンに対するシロスタゾールのハザード比は、脳梗塞の再発で0.880(95%信頼区間:0.645～1.200)、虚血性脳血管障害(脳梗塞、TIA)の発症で0.898(95%信頼区間:0.675～1.194)、全死亡で1.072(95%信頼区間:0.497～2.313)、脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)、TIA、狭心症、心筋梗塞、心不全又は入院を要する出血の発症で0.799(95%信頼区間:0.643～0.994)であった[23]。

副作用発現頻度は、シロスタゾール群で1337例中702例(52.5%)、アスピリン群で1335例中562例(42.1%)であった。主な副作用は、シロスタゾール群では頭痛208例(15.6%)、動悸130例(9.7%)、頻脈73例(5.5%)及び洞性頻脈39例(2.9%)、アスピリン群で頭痛59例(4.4%)、皮下出血32例(2.4%)、胃潰瘍24例(1.8%)及び脳出血24例(1.8%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ウサギ血小板のセロトニン放出を抑制するが、セロトニン、アデノシンの血小板への取り込みには影響を与えない。また、トロンボキサンA_2による血小板凝集を抑制する[24]。

18.1.2 血小板及び血管平滑筋PDE3(cGMP-inhibited phosphodiesterase)活性を選択的に阻害することにより[25]、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する。

18.1.3 ヒト血小板での血小板凝集抑制作用は培養ヒト血管内皮細胞[26]又は、プロスタグランジンE_1[27]の存在下で増強する。

18.1.4 イヌ血小板での血小板凝集抑制作用はプロスタグランジンI_2或いはアデノシンの存在下で増強する。

18.2 抗血小板作用

18.2.1 ヒト血小板において、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリン、トロンビンによる血小板凝集を抑制した[28,29]。また、ずり応力によって誘発される血小板凝集を抑制した[27](*in vitro*)。

18.2.2 ヒト血小板において、ADP、アドレナリンによる血小板の一次凝集をも抑制し、また、凝集惹起物質により一旦凝集した血小板凝集塊を解離させた[28](*in vitro*)。

18.2.3 ヒト血小板において、トロンボキサンA_2産生を抑制した[26](*in vitro*)。

18.2.4 ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した[29](*in vitro*)。

18.2.5 ビーグル犬[28]及びブタ[30]への経口投与で、ADP、コラーゲンによる血小板凝集を抑制した。

18.2.6 ラットへの連続経口投与で、ADPによる血小板凝集に対する抑制作用は減弱しなかった。

18.2.7 慢性動脈閉塞症患者及び脳梗塞患者への経口投与で、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリンによる血小板凝集を抑制した[31,32]。

18.2.8 ヒトにおける血小板凝集抑制効果は投与後速やかに発現し、反復投与によってもその効果は減弱しなかった[32]。

18.2.9 シロスタゾールの投与中止により、抑制された血小板凝集能はシロスタゾールの血漿中濃度の減衰とともに48時間後には投与前値に復し、リバウンド現象(凝集亢進)も認められなかった[32]。

18.3 抗血栓作用

18.3.1 マウスにADP、コラーゲンを静脈内投与することにより誘発される肺塞栓致死を抑制した[28]。

18.3.2 イヌの大腿動脈にラウリン酸ナトリウムを投与することにより誘発される血栓性後肢循環不全の進展を抑制した[33]。

18.3.3 イヌの大腿動脈を人工血管で置換した際に、その部位に誘発される血栓性閉塞を抑制した[34]。

18.3.4 ブタの頸動脈での電気刺激により誘発される血栓形成を抑制した[30]。

18.3.5 ウサギの内頸動脈にアラキドン酸を注入することにより出現する脳梗塞域を減少させた[35]。

18.3.6 一過性脳虚血発作患者において発作回数の減少が認められた[36]。

18.4 血管拡張作用

18.4.1 KCl、プロスタグランジン$F_{2\alpha}$により収縮させたイヌ摘出大腿動脈、中大脳動脈及び脳底動脈を弛緩させた。

18.4.2 麻酔イヌの大腿動脈、椎骨動脈、総頸動脈及び内頸動脈血流量を増加させた[37]。

18.4.3 麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させた[37]。

18.4.4 無麻酔ラットの脳皮質あるいは視床下部の血流量を増加させた。

18.4.5 慢性動脈閉塞症患者において、足関節部、腓腹部の組織血流量を増加させることがプレチスモグラフィーにより認められた[38,39]。更に四肢の皮膚温度の上昇、皮膚血流量の増加がサーモグラフィーにより認められた[40]。

18.4.6 虚血性脳血管障害患者において、脳血流量を増加させることがキセノン吸入法により認められた[41]。

18.5 血管平滑筋細胞に対する作用

18.5.1 ヒトの培養血管平滑筋において血管平滑筋細胞の増殖を抑制した[42](*in vitro*)。

18.5.2 ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制した[43]。

18.6 血管内皮細胞に対する作用

18.6.1 ヒトの培養内皮細胞からのNO産生を促進した[44](*in vitro*)。

18.6.2 ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した[45～47](*in vitro*)。

18.6.3 ヒトの培養内皮細胞をホモシステインあるいはリポポリサッカライドにて刺激することによる乳酸脱水素酵素の漏出を抑制した(*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:シロスタゾール[Cilostazol(JAN)]

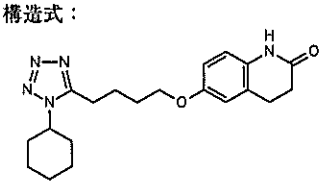
化学名:6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl) butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one

分子式:$C_{20}H_{27}N_5O_2$

分子量:369.46

性状:白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はメタノール、エタノール(99.5)又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式:



融点:158～162℃

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は無包装状態で高湿度により影響を受けることが認められたため、無包装又は分包の場合には特に注意すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかり締めること。

20.3 PTP包装品及びプラスチックケース包装品は、アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プレタールOD錠50mg〉

PTP:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

プラスチックボトル:500錠(バラ、乾燥剤入り)

〈プレタールOD錠100mg〉

PTP:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

プラスチックボトル:500錠(バラ、乾燥剤入り)

プラスチックケース:56錠×1

23. 主要文献

1) Packer, M. et al. : New Engl J Med. 1991 ; 325(21) : 1468-1475.
2) Cohn, J. N. et al. : New Engl J Med. 1998 ; 339(25) : 1810-1816.
3) 西大條亮一 ほか : 医薬品研究. 1985 ; 16(5) : 1053-1072.
4) 江崎孝三郎 ほか : 医薬品研究. 1985 ; 16(5) : 1073-1092.
5) Akiyama, H. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1124-1132.
6) Bramer, S. L. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 69-77.
7) 永野耕一 ほか : 医薬品研究. 1985 ; 16(6) : 1268-1284.
8) 永野耕一 ほか : 医薬品研究. 1985 ; 16(6) : 1305-1324.
9) 長谷川節雄 ほか : 薬理と治療. 2012 ; 40(11) : 955-964.
10) 藤尾直希 : 社内資料(代謝産物の*in vitro*タンパク結合率). 1997.
11) Akiyama, H. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1133-1140.
12) 工藤庄次 : 社内資料(発現系P450による*in vitro*代謝試験). 1994.
13) 藤尾直希 : 社内資料(発現系P450による*in vitro*代謝試験(2)). 1995.
14) Mallikaarjun, S. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 33-40.
15) Bramer, S. L. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 25-32.
16) Mallikaarjun, S. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 79-86.
17) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 61-68.
18) Kisicki, J. C. et al. : 社内資料(ヒトにおけるグレープフルーツジュース、ケトコナゾール併用薬物動態試験). 2001.
19) Hunt, T. et al. : 社内資料(ヒトにおけるジルチアゼムとの併用薬物動態試験). 2000.
20) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 53-59.
21) 三島好雄 ほか : 臨床評価. 1986 ; 14(1) : 13-41.
22) 前川達郎 ほか : 社内資料(CSPS). 2003.
23) Shinohara, Y. et al. : Lancet Neurol. 2010 ; 9(10) : 959-968.
24) Kimura, Y. et al. : 社内資料(血小板機能抑制作用機序). 1986.
25) Sudo, T. et al. : Biochem Pharmacol. 2000 ; 59(4) : 347-356.
26) Igawa, T. et al. : Thromb Res. 1990 ; 57(4) : 617-623.
27) Minami, N. et al. : Life Sci. 1997 ; 61(25) : 383-389.
28) Kimura, Y. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1144-1149.
29) Matsumoto, Y. et al. : Thromb Res. 1999 ; 95(1) : 19-29.
30) Kohda, N. et al. : Thromb Res. 1999 ; 96(4) : 261-268.
31) 勝村達喜 ほか : 薬理と治療. 1986 ; 14(3) : 1531-1536.
32) Yasunaga, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1189-1192.
33) Kawamura, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1154-1156.
34) 安田慶秀 ほか : 脈管学. 1988 ; 28(2) : 135-139.
35) Watanabe, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986 ; 36(II) : 1022-1024.
36) 後藤文男 ほか : 臨床評価. 2000 ; 27(3) : 615-643.
37) Kawamura, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1149-1154.
38) Kamiya, T. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1201-1203.
39) Yasuda, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1198-1200.
40) Ohashi, S. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1203-1208.
41) Kobayashi, S. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1193-1197.
42) Hayashi, S. et al. : Hypertension. 2000 ; 35(1) : 237-243.
43) Ishizaka, N. et al. : Atherosclerosis. 1999 ; 142(1) : 41-46.
44) Hashimoto, A. et al. : Atherosclerosis. 2006 ; 189(2) : 350-357.
45) Omi, H. et al. : Microvasc Res. 2004 ; 68(2) : 119-125.
46) Otsuki, M. et al. : Atherosclerosis. 2001 ; 158(1) : 121-128.
47) Nishio, Y. et al. : Horm Metab Res. 1997 ; 29(10) : 491-495.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Otsuka　大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

2019年10月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
873399

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

承認番号	21900AMX00602
販売開始	2007年7月

抗血小板剤
シロスタゾール散

プレタール®散20%

Pletaal® powder 20%

HD23O2B16

1. 警告
本剤の投与により脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、狭心症の症状(胸痛等)に対する問診を注意深く行うこと。脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたりPRP(pressure rate product)を有意に上昇させる作用が認められた。また、本剤投与群に狭心症を発現した症例がみられた。[8.3、9.1.3、11.1.1、17.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)[出血を助長するおそれがある。]
2.2 うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。][8.4参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
プレタール散20%	1g中 シロスタゾール200mg	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、香料

3.2 製剤の性状
本剤は白色の散剤で、においはないか、又はわずかに芳香がある。

4. 効能又は効果
○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
○脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

6. 用法及び用量
通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。
8.2 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。[10.2参照]
8.3 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるので、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。[1.、9.1.3、11.1.1、17.1.2参照]
8.4 本剤はPDE3阻害作用を有する薬剤である。海外においてPDE3阻害作用を有する薬剤(ミルリノン[1]、ベスナリノン[2])に関しては、うっ血性心不全(NYHA分類Ⅲ～Ⅳ)患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボより低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含むPDE3阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。[2.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 月経期間中の患者
出血を助長するおそれがある。
9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者
出血した時、それを助長するおそれがある。
9.1.3 冠動脈狭窄を合併する患者
脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。[1.、8.3、11.1.1、17.1.2参照]
9.1.4 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者
出血性有害事象が発現しやすい。
9.1.5 持続して血圧が上昇している高血圧の患者(悪性高血圧等)
遺伝的に著しく高い血圧が持続し脳卒中が発症するとされているSHR-SP(脳卒中易発症高血圧自然発症ラット)において、シロスタゾール0.3%混餌投与群は対照群に比較して生存期間の短縮が認められた(平均寿命：シロスタゾール群40.2週、対照群43.5週)。
9.2 腎機能障害患者
腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度の上昇が報告されている。[11.1.7、16.6.1参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝障害のある患者
シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)で異常胎児の増加[3]並びに出生児の低体重及び死亡児の増加[4]が報告されている。[2.4参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている[5]。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C19で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等 プロスタグランジンE1製剤及びその誘導体 アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等 [8.2参照]	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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	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。
薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤 マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等) HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等) アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等) シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等 グレープフルーツジュース [16.7.2-16.7.5参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。	これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。
薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤 オメプラゾール等 [16.7.6参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 うっ血性心不全(0.1%未満)、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍(いずれも頻度不明)

[1.、8.3、9.1.3参照]

11.1.2 出血(脳出血等の頭蓋内出血(頻度不明)、消化管出血(0.1~5%未満)、眼底出血(0.1%未満)、肺出血、鼻出血(いずれも頻度不明))

脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺があらわれることがある。

11.1.3 胃・十二指腸潰瘍(0.1~5%未満)

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

11.1.4 血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症(いずれも頻度不明)

11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、Al-P、LDH等の上昇や黄疸があらわれることがある。

11.1.7 急性腎障害(頻度不明)

[9.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮疹、そう痒感	蕁麻疹	光線過敏症、紅斑
循環器		動悸、頻脈、ほてり、心房細動・上室性頻拍・上室性期外収縮・心室性期外収縮等の不整脈	血圧上昇	血圧低下
精神神経系	頭痛・頭重感	眠気、めまい、不眠、しびれ感	振戦、肩こり	失神・一過性の意識消失
消化器		腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常		口渇
血液				貧血、白血球減少、好酸球増多
出血傾向		皮下出血	血尿	
肝臓			AST・ALT・Al-P・LDHの上昇	
腎臓		尿酸値上昇、頻尿		BUN上昇、クレアチニン上昇、排尿障害
その他		浮腫、胸痛、耳鳴、倦怠感、発熱	発汗、疼痛、脱力感、血糖上昇、脱毛	結膜炎、筋痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用する場合には、舌の上で唾液を浸潤させ、唾液とともに飲み込むこと。

14.1.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、本剤群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた(本剤群11/520例、プラセボ群1/523例)。

15.1.2 シロスタゾール100mgとHMG-CoA還元酵素阻害薬ロバスタチン(国内未承認)80mgを併用投与したところ、ロバスタチン単独投与に比べてロバスタチンのAUCが64%増加したとの海外報告がある[6]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いた13週間経口投与毒性試験[7]及び52週間経口投与毒性試験[8]において、高用量で左心室心内膜の肥厚及び冠状動脈病変が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、12mg/kg/dayであった。ラット及びサルでは心臓の変化は認められなかった。1週間静脈内投与心臓毒性試験では、イヌに左心室心内膜、右心房心外膜及び冠状動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室心内膜の出血性変化が認められた。他のPDE阻害剤や血管拡張剤においても動物に心臓毒性が認められており、特にイヌは発現しやすい動物種であると報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性にシロスタゾール100mg(散剤又は錠剤)を空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移を以下に示す。散剤は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれにおいてもプレタール錠100mgと生物学的に同等であった(図16-1、表16-1)[9]。

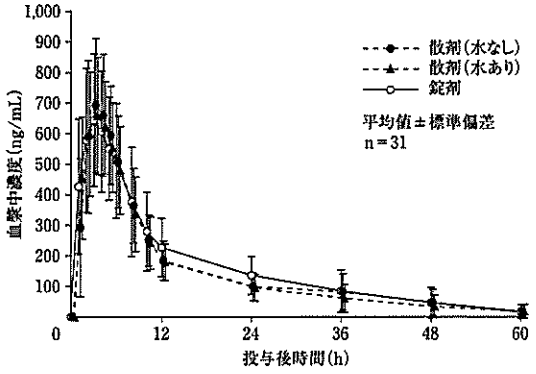


図16-1 シロスタゾール100mg単回経口投与時の血漿中濃度推移

表16-1 シロスタゾール100mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{60hr} (ng·hr/mL)
散剤(水なし)	3.13±0.92	734.8±198.9	12.75±6.76	8,932.8±2,195.0
散剤(水あり)	2.87±1.02	710.8±178.7	12.94±8.15	8,369.1±1,985.4
錠剤	3.10±1.04	708.3±219.0	10.95±6.20	9,755.0±2,681.7

(平均値±標準偏差、n=31)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にシロスタゾール50mg[注]を空腹時及び食後に単回経口投与したところ、食後投与の方が空腹時投与の場合よりC_{max}で2.3倍、AUC_{inf}で1.4倍高かった。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、シロスタゾールでは95%以上(*in vitro*、平衡透析法、0.1~6μg/mL)、活性代謝物OPC-13015及びOPC-13213はそれぞれ97.4%及び53.7%(*in vitro*、限外ろ過法、1μg/mL)であった[5,10]。

16.4 代謝

健康成人男性にシロスタゾール100mgを空腹時に経口投与した時、血漿中に活性代謝物としてシロスタゾールが脱水素化されたOPC-13015及び水酸化されたOPC-13213が検出された[11]。

シロスタゾールは肝ミクロゾーム中のチトクロームP450のアイソザイムのうち主としてCYP3A4、次いでCYP2D6、CYP2C19により代謝される[12,13](*in vitro*)。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性にシロスタゾール50mg[注]を経口投与した時、投与後72時間までに投与量の約30%が代謝物として尿中に排泄された[11]。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者(クレアチニンクリアランス5~25mL/min)にシロスタゾール1日100mgを8日間連続経口投与した時、健康成人に比べシロスタゾールのC_{max}は29%、AUCは39%減少したが、活性代謝物のOPC-13213のC_{max}は173%、AUCは209%増加した。軽度(クレアチニンクリアランス50~89mL/min)及び中等度(クレアチニンクリアランス26~49mL/min)の被験者において差は認められなかった[14](外国人データ)。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害被験者にシロスタゾール100mgを単回経口投与した時、血漿中濃度は健康成人と差は認められなかった(シロスタゾールのC_{max}は7%減少し、AUCは8%増加した)[15](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

シロスタゾール100mgとワルファリン25mgを併用投与したところ、シロスタゾールはR-、S-ワルファリンの代謝に影響を及ぼさなかった[16](外国人データ)。

16.7.2 エリスロマイシン

エリスロマイシン500mg(1日3回)を7日間前投与後、シロスタゾール100mgとエリスロマイシン500mg(1日3回)を併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は47%、AUCは87%増加した[17](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ケトコナゾール

シロスタゾール100mgとケトコナゾール400mg(経口剤:国内未発売)を併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は94%、AUCは129%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 ジルチアゼム塩酸塩

シロスタゾール100mgとジルチアゼム塩酸塩180mgを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は34%、AUCは44%増加した[19](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 グレープフルーツジュース

シロスタゾール100mgとグレープフルーツジュース240mLを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は46%、AUCは14%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 オメプラゾール

オメプラゾール40mgを1日1回7日間前投与後、シロスタゾール100mgとオメプラゾール40mgを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールのC_{max}は18%、AUCは26%増加した[20](外国人データ)。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

プレタール錠の成績を以下に示す。

〈慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善〉

17.1.1 国内臨床試験

慢性動脈閉塞症患者205例を対象に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験(100~200mg/日)[注]において、四肢の末梢血流障害による潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性症状に対する全般改善度は、改善以上66.1%(119/180例)、やや改善以上85.0%(153/180例)であった[21]。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

〈脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

脳梗塞患者1,069例を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、シロスタゾール100mgを1日2回、最短1年(最長4年)投与した。脳梗塞の年間再発率はプラセボ5.75%(総観察期間(人×年):973.7、脳梗塞再発例数:56)に対し、シロスタゾール3.43%(総観察期間(人×年):873.8、脳梗塞再発例数:30)であり、シロスタゾールは脳梗塞再発のリスクを40.3%軽減させた。なお、二次評価項目である投薬期間における「理由を問わない死亡」では、シロスタゾール群及びプラセボ群の年間死亡率推定値は、それぞれ0.92%及び0.82%であり、年間死亡率の推定値に有意差は認められなかった。また、本試験において投薬期間中に狭心症を発症した症例は、プラセボ群(0/518例)に対しシロスタゾール群(6/516例)で多く認められた[22]。[1.、8.3、9.1.3参照]

副作用発現頻度は520例中137例(26.3%)であった。主な副作用は、頭痛53例(10.2%)、動悸27例(5.2%)、頭重(感)12例(2.3%)、嘔気7例(1.3%)、食欲不振5例(1.0%)及び不眠(症)5例(1.0%)であった。

17.2 製造販売後調査等

プレタール錠の成績を以下に示す。

〈脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制〉

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

脳梗塞患者(心原性脳塞栓症を除く)2,716例を対象に実施したアスピリン対照二重盲検比較市販後臨床試験において、シロスタゾール100mg1日2回又はアスピリン81mg1日1回を投与した。主要評価項目である脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)の年間発症率は、アスピリン3.71%(総観察期間(人×年):3,203.6、発症例数:119)に対し、シロスタゾール2.76%(総観

察期間(人×年)：2,965.9、発症例数：82)であり、アスピリンに対するシロスタゾールの非劣性が検証された(アスピリンに対するシロスタゾールのハザード比：0.743(95%信頼区間：0.564～0.981)、非劣性の許容限界値はハザード比1.33)。副次的評価項目のアスピリンに対するシロスタゾールのハザード比は、脳梗塞の再発で0.880(95%信頼区間：0.645～1.200)、虚血性脳血管障害(脳梗塞、TIA)の発症で0.898(95%信頼区間：0.675～1.194)、全死亡で1.072(95%信頼区間：0.497～2.313)、脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)、TIA、狭心症、心筋梗塞、心不全又は入院を要する出血の発症で0.799(95%信頼区間：0.643～0.994)であった[23]。

副作用発現頻度は、シロスタゾール群で1337例中702例(52.5%)、アスピリン群で1335例中562例(42.1%)であった。主な副作用は、シロスタゾール群では頭痛208例(15.6%)、動悸130例(9.7%)、頻脈73例(5.5%)及び洞性頻脈39例(2.9%)、アスピリン群で頭痛59例(4.4%)、皮下出血32例(2.4%)、胃潰瘍24例(1.8%)及び脳出血24例(1.8%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ウサギ血小板のセロトニン放出を抑制するが、セロトニン、アデノシンの血小板への取り込みには影響を与えない。また、トロンボキサンA_2による血小板凝集を抑制する[24]。

18.1.2 血小板及び血管平滑筋PDE3(cGMP-inhibited phosphodiesterase)活性を選択的に阻害することにより[25]、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する。

18.1.3 ヒト血小板での血小板凝集抑制作用は培養ヒト血管内皮細胞[26]又は、プロスタグランジンE_1[27]の存在下で増強する。

18.1.4 イヌ血小板での血小板凝集抑制作用はプロスタグランジンI_2或いはアデノシンの存在下で増強する。

18.2 抗血小板作用

18.2.1 ヒト血小板において、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリン、トロンビンによる血小板凝集を抑制した[28,29]。また、ずり応力によって誘発される血小板凝集を抑制した[27](*in vitro*)。

18.2.2 ヒト血小板において、ADP、アドレナリンによる血小板の一次凝集をも抑制し、また、凝集惹起物質により一旦凝集した血小板凝集塊を解離させた[28](*in vitro*)。

18.2.3 ヒト血小板において、トロンボキサンA_2産生を抑制した[26](*in vitro*)。

18.2.4 ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した[29](*in vitro*)。

18.2.5 ビーグル犬[28]及びブタ[30]への経口投与で、ADP、コラーゲンによる血小板凝集を抑制した。

18.2.6 ラットへの連続経口投与で、ADPによる血小板凝集に対する抑制作用は減弱しなかった。

18.2.7 慢性動脈閉塞症患者及び脳梗塞患者への経口投与で、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリンによる血小板凝集を抑制した[31,32]。

18.2.8 ヒトにおける血小板凝集抑制効果は投与後速やかに発現し、反復投与によってもその効果は減弱しなかった[32]。

18.2.9 シロスタゾールの投与中止により、抑制された血小板凝集能はシロスタゾールの血漿中濃度の減衰とともに48時間後には投与前値に復し、リバウンド現象(凝集亢進)も認められなかった[32]。

18.3 抗血栓作用

18.3.1 マウスにADP、コラーゲンを静脈内投与することにより誘発される肺塞栓致死を抑制した[28]。

18.3.2 イヌの大腿動脈にラウリン酸ナトリウムを投与することにより誘発される血栓性後肢循環不全の進展を抑制した[33]。

18.3.3 イヌの大腿動脈を人工血管で置換した際に、その部位に誘発される血栓性閉塞を抑制した[34]。

18.3.4 ブタの頸動脈での電気刺激により誘発される血栓形成を抑制した[30]。

18.3.5 ウサギの内頸動脈にアラキドン酸を注入することにより出現する脳梗塞域を減少させた[35]。

18.3.6 一過性脳虚血発作患者において発作回数の減少が認められた[36]。

18.4 血管拡張作用

18.4.1 KCl、プロスタグランジン$F_{2\alpha}$により収縮させたイヌ摘出大腿動脈、中大脳動脈及び脳底動脈を弛緩させた。

18.4.2 麻酔イヌの大腿動脈、椎骨動脈、総頸動脈及び内頸動脈血流量を増加させた[37]。

18.4.3 麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させた[37]。

18.4.4 無麻酔ラットの脳皮質あるいは視床下部の血流量を増加させた。

18.4.5 慢性動脈閉塞症患者において、足関節部、腓腹部の組織血流量を増加させることがプレチスモグラフィーにより認められた[38,39]。更に四肢の皮膚温度の上昇、皮膚血流量の増加がサーモグラフィーにより認められた[40]。

18.4.6 虚血性脳血管障害患者において、脳血流量を増加させることがキセノン吸入法により認められた[41]。

18.5 血管平滑筋細胞に対する作用

18.5.1 ヒトの培養血管平滑筋において血管平滑筋細胞の増殖を抑制した[42](*in vitro*)。

18.5.2 ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制した[43]。

18.6 血管内皮細胞に対する作用

18.6.1 ヒトの培養内皮細胞からのNO産生を促進した[44](*in vitro*)。

18.6.2 ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した[45～47](*in vitro*)。

18.6.3 ヒトの培養内皮細胞をホモシステインあるいはリポポリサッカライドにて刺激することによる乳酸脱水素酵素の漏出を抑制した(*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：シロスタゾール[Cilostazol(JAN)]

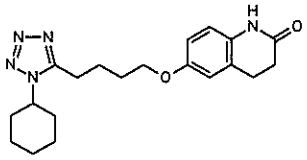
化学名：6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl) butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one

分子式：$C_{20}H_{27}N_5O_2$

分子量：369.46

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はメタノール、エタノール(99.5)又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融点：158～162℃

22. 包装

HS：0.25g×140包(2包×70)、0.5g×140包(2包×70)

プラスチックボトル：100g

23. 主要文献

1) Packer, M. et al.：New Engl J Med. 1991；325(21)：1468-1475.
2) Cohn, J. N. et al.：New Engl J Med. 1998；339(25)：1810-1816.
3) 西大條亮一 ほか：医薬品研究. 1985；16(5)：1053-1072.
4) 江崎孝三郎 ほか：医薬品研究. 1985；16(5)：1073-1092.
5) Akiyama, H. et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985；35(II)：1124-1132.
6) Bramer, S. L. et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；37(Suppl.2)：69-77.
7) 永野耕一 ほか：医薬品研究. 1985；16(6)：1268-1284.
8) 永野耕一 ほか：医薬品研究. 1985；16(6)：1305-1324.
9) 長谷川節雄 ほか：薬理と治療. 2007；35(1)：81-88.
10) 藤尾直希：社内資料(代謝産物の*in vitro*タンパク結合率). 1997.
11) Akiyama, H. et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985；35(II)：1133-1140.
12) 工藤庄次：社内資料(発現系P450による*in vitro*代謝試験). 1994.
13) 藤尾直希：社内資料(発現系P450による*in vitro*代謝試験(2)). 1995.
14) Mallikaarjun, S. et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；37(Suppl.2)：33-40.
15) Bramer, S. L. et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；37(Suppl.2)：25-32.
16) Mallikaarjun, S. et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；37(Suppl.2)：79-86.
17) Suri, A. et al.：Clin Pharmacokinet. 1999；37(Suppl.2)：61-68.

18) Kisicki, J. C. et al. : 社内資料(ヒトにおけるグレープフルーツジュース、ケトコナゾール併用薬物動態試験). 2001.
19) Hunt, T. et al. : 社内資料(ヒトにおけるジルチアゼムとの併用薬物動態試験). 2000.
20) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 53-59.
21) 三島好雄 ほか : 臨床評価. 1986 ; 14(1) : 13-41.
22) 前川達郎 ほか : 社内資料(CSPS). 2003.
23) Shinohara, Y. et al. : Lancet Neurol. 2010 ; 9(10) : 959-968.
24) Kimura, Y. et al. : 社内資料(血小板機能抑制作用機序). 1986.
25) Sudo, T. et al. : Biochem Pharmacol. 2000 ; 59(4) : 347-356.
26) Igawa, T. et al. : Thromb Res. 1990 ; 57(4) : 617-623.
27) Minami, N. et al. : Life Sci. 1997 ; 61(25) : 383-389.
28) Kimura, Y. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1144-1149.
29) Matsumoto, Y. et al. : Thromb Res. 1999 ; 95(1) : 19-29.
30) Kohda, N. et al. : Thromb Res. 1999 ; 96(4) : 261-268.
31) 勝村達喜 ほか : 薬理と治療. 1986 ; 14(3) : 1531-1536.
32) Yasunaga, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1189-1192.
33) Kawamura, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1154-1156.
34) 安田慶秀 ほか : 脈管学. 1988 ; 28(2) : 135-139.
35) Watanabe, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986 ; 36(II) : 1022-1024.
36) 後藤文男 ほか : 臨床評価. 2000 ; 27(3) : 615-643.
37) Kawamura, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1149-1154.
38) Kamiya, T. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1201-1203.
39) Yasuda, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1198-1200.
40) Ohashi, S. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1203-1208.
41) Kobayashi, S. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1193-1197.
42) Hayashi, S. et al. : Hypertension. 2000 ; 35(1) : 237-243.
43) Ishizaka, N. et al. : Atherosclerosis. 1999 ; 142(1) : 41-46.
44) Hashimoto, A. et al. : Atherosclerosis. 2006 ; 189(2) : 350-357.
45) Omi, H. et al. : Microvasc Res. 2004 ; 68(2) : 119-125.
46) Otsuki, M. et al. : Atherosclerosis. 2001 ; 158(1) : 121-128.
47) Nishio, Y. et al. : Horm Metab Res. 1997 ; 29(10) : 491-495.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Otsuka 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

＊＊2021年2月改訂(第2版)
＊2020年8月改訂

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

抗血小板剤
アスピリン腸溶錠

バイアスピリン®錠100mg

Bayaspirin tablets 100mg

日本標準商品分類番号
873399

承認番号	販売開始
21200AMY00212000	2001年1月

D1

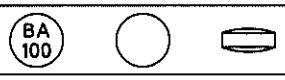
2．禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 消化性潰瘍のある患者[プロスタグランジン生合成抑制作用により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。][9.1.1、11.1.7参照]
2.3 出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。][9.1.3、11.1.2参照]
2.4 アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。][9.1.4、11.1.5参照]
2.5 出産予定日12週以内の妊婦[9.5.1参照]
2.6 低出生体重児、新生児又は乳児[9.7.1参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	バイアスピリン錠100mg
有効成分	1錠中日局アスピリン100mg含有
添加剤	粉末セルロース、トウモロコシデンプン、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、タルク、クエン酸トリエチル

3.2 製剤の性状

販売名	バイアスピリン錠100mg
剤形	腸溶錠(フィルムコート錠)
色調	白色
外形	
直径	7.3mm
厚さ	3.2mm
質量	137.0mg
識別コード	BA 100

4．効能又は効果

○下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制
・狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症)
・心筋梗塞
・虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞)
○冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制
○川崎病(川崎病による心血管後遺症を含む)

6．用法及び用量

〈狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症)、心筋梗塞、虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞)における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合〉
通常、成人にはアスピリンとして100mgを1日1回経口投与する。
なお、症状により1回300mgまで増量できる。

〈川崎病(川崎病による心血管後遺症を含む)に使用する場合〉
急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。
なお、症状に応じて適宜増減する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療において、抗血小板作用の発現を急ぐ場合には、初回投与時には本剤をすりつぶしたり、かみ砕いて服用すること。[17.1.1参照]
7.2 心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行患者の初期治療においては、常用量の数倍を投与することが望ましい[1]。
7.3 原則として川崎病の診断がつき次第、投与を開始することが望ましい。
7.4 川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているので、川崎病の回復期において、本剤を発症後2～3ヵ月間投与し、その後断層心エコー図等の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。冠動脈瘤を形成した症例では、冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい。
7.5 川崎病の治療において、低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため、適宜、血小板凝集能の測定等を考慮すること。

8．重要な基本的注意

8.1 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。[10.2、11.1.2参照]
8.2 川崎病の急性期に対して投与する場合には、適宜、肝機能検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。[9.7.3、11.1.6参照]
8.3 川崎病患者(川崎病による心血管後遺症を含む)に対して長期投与する場合には、定期的に臨床検査(尿検査、血液検査及び肝機能検査等)を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。[9.7.3、11.1.6参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化性潰瘍の既往歴のある患者
消化性潰瘍を再発させることがある。[2.2、11.1.7参照]
9.1.2 血液の異常又はその既往歴のある患者
血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.4参照]

9.1.3 出血傾向の素因のある患者
出血を増強させるおそれがある。[2.3、11.1.2参照]
9.1.4 気管支喘息のある患者(アスピリン喘息を有する場合を除く)
アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。[2.4、11.1.5参照]
9.1.5 アルコールを常飲している患者
アルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。[10.2、11.1.2参照]
9.1.6 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前1週間以内の患者
手術、心臓カテーテル検査又は抜歯時の失血量を増加させるおそれがある。
9.1.7 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者
本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者
腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者
肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.6参照]
9.5 妊婦
9.5.1 出産予定日12週以内の妊婦
投与しないこと。妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。[2.5参照]
＊＊9.5.2 妊婦(ただし、出産予定日12週以内の妊婦は除く)又は妊娠している可能性のある女性
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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤(経口剤、坐剤)を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。動物実験(ラット)で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。
9.6 授乳婦
授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。母乳中へ移行することが報告されている。
9.7 小児等
9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児には投与しないこと。錠剤である本剤の嚥下が不能である。[2.6参照]
9.7.2 幼児には本剤の嚥下が可能なことを確認して、慎重に投与すること。
9.7.3 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。小児等では、副作用があらわれやすい。川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので、適宜、肝機能検査を行い、注意すること。[8.2、8.3参照]
9.7.4 サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤を15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること[2)]。ライ症候群：小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣(急性脳浮腫)と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST・ALT・LDH・CKの急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。
9.7.5 サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤投与中の15歳未満の川崎病の患者が水痘、インフルエンザを発症した場合には、投与を中断することを原則とするが、やむを得ず投与を継続する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用
10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム [8.1、11.1.2参照]	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤は血漿タンパクに結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。
抗凝固剤 血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイドナトリウム 第Xa因子阻害剤 リバーロキサバン等 抗トロンビン剤 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等 トロンボモデュリンアルファ等 [8.1、11.1.2参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール クロピドグレル硫酸塩 トロンボキサン合成阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジンE_1製剤、E_1及びI_2誘導体製剤 ベラプロストナトリウム等 サルポグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル等 [8.1、11.1.2参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等 [8.1、11.1.2参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
糖尿病用剤 ヒトインスリン トルブタミド等	糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤(高用量投与時)は血漿タンパクに結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、本剤は大量で血糖降下作用を有する。
メトトレキサート	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等)が増強されることがある。	本剤(高用量投与時)は血漿タンパクに結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、本剤はメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。
バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	本剤(高用量投与時)は血漿タンパクに結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。
フェニトイン	総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	本剤(高用量投与時)は血漿タンパクに結合したフェニトインと置換し、遊離させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤 ベタメタゾン プレドニゾロン メチルプレドニゾロン等	本剤(高用量投与時)との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。	機序は不明。
リチウム製剤	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	本剤(高用量投与時)は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられる。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられる。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 ピンドロール等 ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられる。
ニトログリセリン製剤	ニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	本剤はプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられる。
尿酸排泄促進剤 プロベネシド ベンズブロマロン	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。	本剤(高用量投与時)はこれらの薬剤の尿酸排泄に拮抗する。
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム等 [8.1、11.1.2参照]	出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序は不明。
イブプロフェン ナプロキセン ピロキシカム ＊スルピリン	本剤の血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	血小板のシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)と本剤の結合を阻害するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	アセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	本剤は血漿タンパクに結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
ドネペジル塩酸塩 [11.1.7参照]	消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
タクロリムス水和物、シクロスポリン	腎障害が発現することがある。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
ザフィルルカスト	ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序不明。
プロスタグランジンD_2、トロンボキサンA_2受容体拮抗剤 ラマトロバン、 セラトロダスト	ヒト血漿タンパク結合に対する相互作用の検討(*in vitro*)において、本剤によりこれらの薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	これら薬剤が本剤と血漿タンパク結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。
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 [8.1、11.1.2参照]	皮膚の異常出血(斑状出血、紫斑等)、出血症状(胃腸出血等)が報告されている。	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傾向が増強すると考えられる。
アルコール [9.1.5、11.1.2参照]	消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害と本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショックやアナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等)があらわれることがある。

11.1.2 出血(頻度不明)

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)、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。[2.3、8.1、9.1.3、9.1.5、10.2参照]

11.1.3 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)、はく脱性皮膚炎(いずれも頻度不明)

11.1.4 再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少(いずれも頻度不明)

[9.1.2参照]

11.1.5 喘息発作(頻度不明)

[2.4、9.1.4参照]

11.1.6 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、γ-GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.2、8.3、9.3.1参照]

11.1.7 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍(いずれも頻度不明)

下血(メレナ)を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。[2.2、9.1.1、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
消化器	胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気、悪心、食欲不振、胃部不快感
過敏症	じん麻疹、発疹、浮腫
血液	貧血、血小板機能低下(出血時間延長)
皮膚	そう痒、皮疹、膨疹、発汗
精神神経系	めまい、興奮、頭痛
肝臓	AST上昇、ALT上昇
腎臓	腎障害
循環器	血圧低下、血管炎、心窩部痛
呼吸器	気管支炎、鼻炎
感覚器	角膜炎、結膜炎、耳鳴、難聴
その他	過呼吸、代謝性アシドーシス、倦怠感、低血糖

13. 過量投与

13.1 症状

耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。[16.3参照]

13.2 処置

催吐、胃洗浄、活性炭投与(ただし、催吐及び胃洗浄後)、輸液注入によるアシドーシス是正、アルカリ尿促進(ただし、腎機能が正常の場合)、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。[16.5参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は腸溶錠であるので、急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療に用いる場合以外は、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。

14.1.2 本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい。

14.2 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

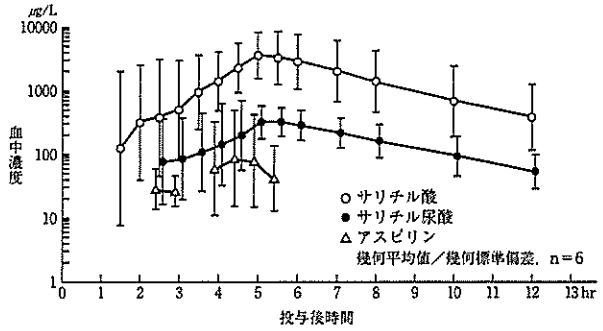
15.2.1 *In vitro*の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤(ジドブジン)のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤100mgを空腹時単回経口投与した際の血中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[4]。



	Cmax (μg/L)	tmax (h)	AUC (μg·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
アスピリン	455.3	4.00	542.2	0.44
サリチル酸	6301.4	4.50	24843	2.03
サリチル尿酸	498.8	4.75	2485.4	2.42

Cmax：最高血中濃度　tmax：最高血中濃度到達時間
AUC：血中濃度時間曲線下面積　$t_{1/2}$：半減期
(Cmax、AUC、$t_{1/2}$：幾何平均値、tmax：中央値、n=6)

なお、本剤は腸溶錠であり、他製剤(アスピリン普通錠等)と比較して吸収が遅延するので、血中アスピリン及びサリチル酸のtmaxが長く、Cmaxは低い[5](外国人データ)。

16.3 分布

サリチル酸は中枢神経系、母乳、胎児組織を含む全身の組織及び体液中に広く分布する。高濃度の分布が認められるのは血漿、肝臓、腎皮質、心臓、肺である。サリチル酸のタンパク結合率は血中濃度依存性を示し、低濃度域(<100μg/mL)では約90%であるのに対し、高濃度域(>400μg/mL)では約75%である。耳鳴等の過量投与の初期徴候は、血中サリチル酸濃度が約200μg/mLに達すると認められる。重度の毒性作用は400μg/mLを超えると発現する[6](外国人データ)。[13.1参照]

16.4 代謝

アスピリンは腸管での吸収過程及び生体内(主として肝臓)でサリチル酸に加水分解される。サリチル酸はさらに、生体内でグリシン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、また、ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝される。血中濃度の上昇に伴い、サリチル酸代謝能は飽和に達し、全身クリアランスが低下する。毒性用量(10～20g)投与後では、サリチル酸の半減期は20時間を超えるほど延長することがある[6)-8)](外国人データ)。

16.5 排泄

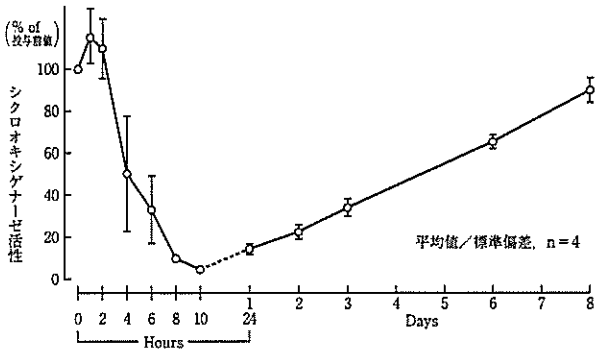
本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の大部分がサリシレートとして尿中に排出され、投与24時間の尿中累積排泄率は約90%であった。サリチル酸の腎クリアランスは尿pH依存性を示し、低pHでは5%未満であるが、pH>6.5では80%以上となることから、尿のアルカリ化は過量投与の処置上重要である[6](外国人データ)。[13.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 臨床薬理

(1)健康成人に対しアスピリン腸溶錠(650mg)[注]を単回投与した時、血小板シクロオキシゲナーゼ活性の阻害作用は投与後4時間目から発現し、投与後10時間目に最大となった[9]。本作用は持続的で、血小板シクロオキシゲナーゼ活性は投与後7日目に投与前のレベルまで回復した(外国人データ)。



(2)健康成人に対しアスピリン腸溶錠(325mg)[注]をかみ砕いて服用させた場合、血小板凝集抑制作用は早期に発現し、服用後15分目よりADP及びエピネフリンによる血小板凝集の阻害並びに血清中トロンボキサンB_2(TXB_2)の低下が認められた[10](外国人データ)。[7.1参照]

17.1.2 臨床効果

(1)不安定狭心症患者及び慢性安定狭心症患者に対しアスピリン75～1500mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、心筋梗塞発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている[11)-16)](外国人データ)。

(2)急性心筋梗塞患者に対しアスピリン75～325mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、再梗塞発生率、脳卒中発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている[17)-20)](外国人データ)。

(3)心筋梗塞生存者に対しアスピリン75～1500mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、再梗塞発生率、脳卒中発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている[21)-27)](外国人データ)。

(4)一過性脳虚血発作(TIA)、脳卒中後の患者及び脳アテローム硬化症患者に対しアスピリン30～1500mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、一過性脳虚血発作発生率、脳卒中発生率及び死亡率の有意な低下が認められている[28)-36)](外国人データ)。

(5)冠動脈バイパス術(CABG)及び経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後患者に対しアスピリン50～1500mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、それぞれ、移植片の閉塞発生率及び再狭窄発生率の有意な低下が認められている[37)-45)](外国人データ)。

(6)川崎病患者に対しアスピリンを急性期有熱期間には30～50mg/kg/日(患者の重症度に応じて免疫グロブリン製剤併用療法又はアスピリン単独療法を選択)、解熱後には5mg/kg/日を投与した試験等において、冠動脈障害の発生に対する抑制効果が認められている[46),47)]。

上記(1)～(5)のアスピリンの臨床効果には明らかな用量相関性が認められないこと並びに有害事象の発現を軽減するために、これらの疾患にはアスピリンの低用量療法(75～350mg/日)が推奨されている。

注)本剤の成人における承認用量は、「通常、成人にはアスピリンとして100mgを1日1回経口投与する。なお、症状により1回300mgまで増量できる。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

低用量アスピリンはシクロオキシゲナーゼ1(COX-1)を阻害(セリン残基のアセチル化)することにより、トロンボキサンA_2(TXA_2)の合成を阻害し、血小板凝集抑制作用を示す。血小板におけるCOX-1阻害作用は、血小板が本酵素を再合成できないため、不可逆的である[48),49)]。一方、血管組織ではCOX-1の再合成が行われるため、プロスタサイクリン(PGI_2)合成阻害作用は可逆的で比較的速やかに回復する[50]。なお、代謝物であ

るサリチル酸はCOX-1を阻害せず、血小板凝集抑制作用を有しない。アスピリンのその他の作用(解熱、鎮痛、抗炎症)については成書[51]を参照のこと。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アスピリン(Aspirin)

化学名：2-Acetoxybenzoic acid

分子式：$C_9H_8O_4$

分子量：180.16

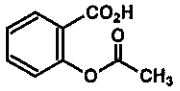
性状：本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。

本品はエタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

本品は水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。

本品は湿った空気中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

化学構造式：



融点：約136℃

22. 包装

〈PTP包装〉

500錠[10錠(PTP)×50]

700錠[14錠(PTP)×50]

1000錠[10錠(PTP)×100]

〈バラ包装〉

500錠

23. 主要文献

1) Ryan TJ, et al.: J Am Coll Cardiol. 1996; 28: 1328-1419
2) 厚生省医薬安全局: 医薬品等安全性情報. 1998; 151: 2-7
3) Sim SM, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1991; 32: 17-21
4) 社内資料: アスピリン腸溶錠の単回投与試験
5) 社内資料: アスピリン腸溶錠(100mg, 300mg)とアスピリン普通錠(100mg, 300mg)との比較による相対的バイオアベイラビリティ試験
6) Fed Regist. 1998 Oct 23; 63: 56802-56818
7) Wilson JT, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1978; 23: 635-643
8) Pütter J: International symposium on present state of acetylsalicylic acid in research and therapeutic application. 1982; 49-59
9) Ali M, et al.: Stroke. 1980; 11: 9-13
10) Jimenez AH, et al.: Am J Cardiol. 1992; 69: 258-262
11) Lewis Jr HD, et al.: N Engl J Med. 1983; 309: 396-403
12) Cairns JA, et al.: N Engl J Med. 1985; 313: 1369-1375
13) The RISC Group: Lancet. 1990; 336: 827-830
14) Ridker PM, et al.: Ann Int Med. 1991; 114: 835-839
15) Nyman I, et al.: Lancet. 1992; 340: 497-501
16) Juul Möller S, et al.: Lancet. 1992; 340: 1421-1425
17) ISIS-2 Collaborative Group: Lancet. 1988; II: 349-360
18) Baigent C, et al.: Circulation. 1993; 88. I-291
19) ISIS-3 Collaborative Group: Lancet. 1992; 339: 753-770
20) ISIS-4 Collaborative Group: Lancet. 1995; 345: 669-685
21) Elwood PC, et al.: Br Med J. 1974; I: 436-440
22) The CDPR Group: J Chron Dis. 1976; 29: 625-642
23) Elwood PC, et al.: Lancet. 1979; II: 1313-1315
24) Elwood PC, et al.: J R Coll Gen Pract. 1979; 29: 413-416
25) Breddin K, et al.: Haemostasis. 1980; 9: 325-344
26) The AMIS Research Group: Circulation. 1980; 62: V79-V84
27) The PARIS Research Group: Circulation. 1980; 62: 449-461
28) Fields WS, et al.: Stroke. 1977; 8: 301-316
29) Bousser MG, et al.: Stroke. 1983; 14: 5-14
30) The ESPS Group: Lancet. 1987; II: 1351-1354
31) UK-TIA Study Group: Br Med J. 1988; 296: 316-320
32) The SALT Collaborative Group: Lancet. 1991; 338: 1345-1349
33) The Dutch TIA Trial Study Group: N Engl J Med. 1991; 325: 1261-1266
34) Karepov VG, et al.: Neurology. 1994; 44: 579S
35) IST Collaborative Group: Lancet. 1997; 349: 1569-1581
36) CAST Collaborative Group: Lancet. 1997; 349: 1641-1649
37) McEnany MT, et al.: J Thorac Cardiovasc Surg. 1982; 83: 81-89
38) Chesebro JH, et al.: N Engl J Med. 1984; 310: 209-214
39) Lorenz RL, et al.: Lancet. 1984; I: 1261-1264
40) Goldman S, et al.: Circulation. 1988; 77: 1324-1332
41) Goldman S, et al.: Circulation. 1989; 80: 1190-1197
42) Henderson WG, et al.: Controlled Clinical Trials. 1995; 16: 331-341
43) Thornton MA, et al.: Circulation. 1984; 69: 721-727
44) Schwartz L, et al.: N Engl J Med. 1988; 318: 1714-1719
45) Taylor RR, et al.: Am J Cardiol. 1991; 68: 874-878
46) Sato N, et al.: Pediatr Int. 1999; 41: 1-7
47) 草川三治他: 日小児会誌. 1983; 87: 2486-2491
48) Lecomte M, et al.: J Biol Chem. 1994; 269: 13207-13215
49) Smith WL, et al.: Curr Opin Invest Drugs. 1994; 3: 1-11
50) Gordon JL, et al.: Brit J Pharmac. 1978; 64: 481-483
51) 鎮痛・下熱・抗炎症薬および痛風の治療に用いる薬物. グッドマン・ギルマン薬理書. 第10版. 廣川書店, 2003: 872-934

24. 文献請求先及び問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

**2021年2月改訂（第19版）
*2018年8月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号
873399

	パナルジン錠100mg	パナルジン細粒10%
承認番号	22100AMX01370	20100AMZ00122
薬価収載	2009年9月	1990年7月
販売開始	1981年9月	1990年7月
再審査結果	1989年1月	－
効能追加	1984年8月	－

D0286812

抗血小板剤
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方 チクロピジン塩酸塩錠
パナルジン®錠100mg

抗血小板剤
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

パナルジン®細粒10%
〈1g分包品〉

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

パナルジン®細粒10%
〈100g包装品〉

Panaldine®

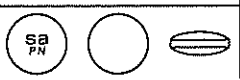
チクロピジン塩酸塩製剤

【 警　告 】
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ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。
[「重大な副作用」の項参照]
1. 投与開始後2ヵ月間は、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。
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。
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場合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。
(1)投与開始後2ヵ月間は定期的に血液検査を行う必要があるので、原則として2週に1回、来院すること。
(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。
4. 投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。

【 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、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。]
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。]
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。]
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。]
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

【 原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 】
肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]

【 組成・性状 】

販売名	パナルジン錠100mg	パナルジン細粒10%
有効成分	日局チクロピジン塩酸塩100mg（1錠中）	日局チクロピジン塩酸塩100mg（1g中）
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、マクロゴール6000、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸
色・剤形	白色～淡黄白色・フィルムコーティング錠	白色～微黄白色・コーティング細粒
外形		－
直径(mm)	8.3	－
厚さ(mm)	4.6	－
重量(mg)	約208	－
識別コード	sa PN	－

【 効能又は効果 】
○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

【 用法及び用量 】

○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。

○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。

○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。

○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。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 投与開始後２ヵ月間は、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]

【 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)月経期間中の患者［月経血が増加するおそれがある。］

(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。］

(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。］

(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。］

(5)高血圧の患者［出血を起こすおそれがある。］

(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］

(7)高齢者［**「高齢者への投与」**の項参照］

(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

2. 重要な基本的注意

(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ヵ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。

(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]

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
バルビツール酸誘導体 テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を阻害して、血中濃度を上昇させ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。
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 アルテプラーゼ等	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。
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。

4. 副作用

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。

(1)**重大な副作用（頻度不明**[注])

1)**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）**（主徴：血小板減少、破砕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ヵ月以内）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、破砕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ヵ月以内）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と。

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ヵ月以内）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。

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。

①再生不良性貧血を含む汎血球減少症

②赤芽球癆

③血小板減少症

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）

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）

⑥消化性潰瘍

＊⑦急性腎障害

⑧間質性肺炎

⑨SLE様症状（発熱、関節痛、胸部痛、胸水貯留、抗核抗体陽性等）

(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。

	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]
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、膵酵素上昇
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）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。

5. 高齢者への投与

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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

(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。]

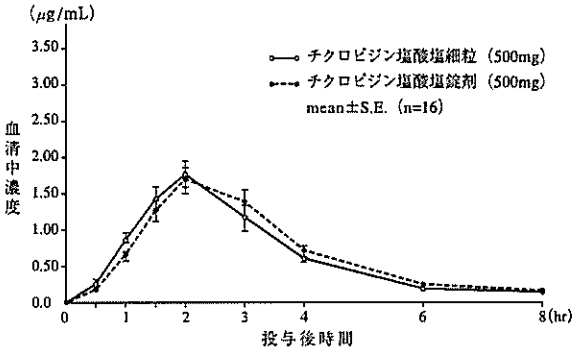
(2)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【 薬物動態 】

1. 血中濃度

チクロピジン塩酸塩細粒剤と錠剤を健康成人にそれぞれ500mg単回経口投与した場合の血清中濃度推移は以下のとおりであり、細粒剤と錠剤で同様の血清中濃度推移を示した。

チクロピジン塩酸塩単回経口投与時の血清中濃度推移



単回経口投与時におけるチクロピジン塩酸塩の薬物動態パラメーター

（mean±S.E.）

剤　形	投与量	t_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
細　粒	500mg	2.06±0.13	1.95±0.18	1.58±0.03
錠	500mg	2.03±0.14	1.99±0.19	1.61±0.04

2. 分　布[1)]

参考（動物実験）

ラットに^{14}C-チクロピジン塩酸塩を経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与後１時間に最高値を示し、消化管・肝・腎の順に高く、時間的推移は血中濃度とほぼ同様の傾向にあった。また、連続投与による各臓器への蓄積性は認められていない。

3. 排　泄

健康成人にチクロピジン塩酸塩250mgを単回経口投与した場合、主要代謝物のo-クロル馬尿酸は２～４時間に最も多く排泄され、尿中排泄率は投与後24時間までで投与量の4.1mol％であった。また、未変化体の尿中排泄はきわめて少なく、投与量の0.01～0.02％であった。

【 臨床成績 】

1. 血管手術および血液体外循環に伴う術後の血栓と塞栓ならびに血流障害

国内の多くの研究機関で実施された287例の臨床試験において、血液透析患者のシャントの血栓性閉塞あるいは血流障害に対して64%（184例）の症例に明らかな効果が認められ、また透析後の残血量の低下、透析中の透析効率の改善あるいは肺機能障害の改善等の効果も認められている。なお以上の効果はプラセボとの二重盲検比較試験によっても立証されている[2]。また、血行再建術、腎移植術、人工弁置換術等における術後の血栓と塞栓の防止効果も認められている。

2. 慢性動脈閉塞症に伴う阻血性諸症状

Buerger病、閉塞性動脈硬化症、末梢動脈硬化症、SLEあるいは白ろう病等四肢動脈の閉塞あるいは狭窄に基づく末梢血流障害により潰瘍、疼痛および冷感等の阻血性症状のある246例において、53%（130例）の症例に明らかな症状の改善効果が認められている。また、以上の効果はプラセボとの二重盲検比較試験によっても立証されている[3]。

3. 虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓

TIAあるいは脳梗塞等の虚血性脳血管障害患者257例の臨床試験において、78%（200例）の症例に虚血性脳血管障害等の発生防止あるいは虚血性症状の改善効果が認められた。なお、TIAにおける効果はアスピリンとの二重盲検比較試験によっても立証されている[4]。

4. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害

脳血管攣縮の危険性が特に高いクモ膜下出血患者107例の臨床試験において、49%（52例）の症例で脳血管攣縮に基づく麻痺あるいは死亡等の脳虚血の発生防止効果が認められた。なお、以上の効果はプラセボとの二重盲検比較試験によっても立証されている[5]。

5. 承認後に実施された臨床試験における副作用発現状況

本剤を対照薬とした臨床試験において、副作用は957例中221例（23.1%）に認められた。主な症状は皮下出血（3.9%）、鼻出血（3.0%）等の出血傾向、皮疹（1.3%）等の過敏症状、胃不快感（1.3%）等の消化器症状であった。また、臨床検査値の異常はγ-GTP上昇20.1%（189/942例）、ALT（GPT）上昇13.6%（129/948例）、AST（GOT）上昇10.6%（101/949例）、Al-P上昇7.8%（74/944例）、白血球減少4.5%（43/950例）等であった。

【 薬効薬理 】

1. 血小板凝集抑制作用

血小板機能亢進のある患者への経口投与でADP、コラーゲンあるいはアドレナリン誘導等による血小板凝集および血小板粘着能を抑制する[6]。血小板凝集能の低下は投与24時間後には発現し、その作用は継続投与によって減弱することなく維持され、投与中止後はリバウンド（凝集亢進現象）を示さず投与前の状態まで漸次回復する。

ラットへの経口投与で各種の凝集誘導薬（ADP、コラーゲン、アドレナリン、トロンボキサンA_2、アラキドン酸、トロンビン）による血小板の凝集および血小板粘着能を強力に抑制し、しかもその作用は持続的である。血小板に対する*in vitro*の作用は弱く、体内で代謝されて血小板に持続的に作用する。また生体の持つ重要な抗血栓機構である血管壁のプロスタグランジンI_2（プロスタサイクリン）の生成には影響を与えず[7]、トロンボキサンA_2産生・放出の抑制[8]、β-トロンボグロブリン放出の抑制作用を有する。

2. 抗血栓効果

経口投与により、乳酸アシドーシスによる肺血栓・塞栓形成（ラット）、大腿動脈移植血管の血栓性閉塞（イヌ）、腹部大動脈狭窄による血栓形成（ウサギ）、動静脈シャントの血栓性閉塞（ラット）、静脈血栓（ラット）に対し、すぐれた抗血栓効果を示す。また、血管炎に基づく血栓性末梢動脈閉塞（ラット）、脳虚血後の脳微小循環障害（ラット）[9]に対しても効果を示す。

3. 作用機序

血小板のアデニレートシクラーゼ活性を増強して血小板内cAMP産生を高め血小板凝集能・放出能を抑制する[10]。

4. 作用持続時間

本剤の抗血小板作用は非可逆的であるので[11]、その作用が消失するには8～10日間（血小板の寿命）[12]かかると考えられている。

5. 血液レオロジー的性状の改善作用

血小板機能亢進のある患者への経口投与で血液のミクロポア通過能が改善する[6]。ラットへの経口投与により赤血球の変形能が増大し、血液粘度の低下、血液のミクロポア通過能の亢進等血液レオロジー的性状を改善する[13]。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

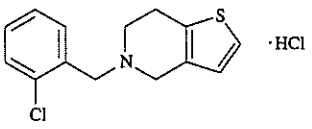
一般名：Ticlopidine Hydrochloride（チクロピジン塩酸塩）

化学名：5-(2-Chlorobenzyl)-4, 5, 6, 7-tetrahydrothieno [3, 2-*c*]-pyridine monohydrochloride

分子式：$C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$

分子量：300.25

構造式：



性　状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
本品は酢酸（100）に溶けやすく、水またはメタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【 包　装 】

パナルジン錠100mg：100錠［10錠（PTP）×10］、
500錠［10錠（PTP）×50］、
1000錠［10錠（PTP）×100］、
1400錠［14錠（PTP）×100］、
1000錠（バラ）

パナルジン細粒10%：1g×120包
100g

【 主要文献 】
1）竹越敏夫　他：応用薬理，19(3)，349，1980
2）小林快三　他：医学のあゆみ，112(5)，294，1980
3）勝村達喜　他：循環器科，7(5)，396，1980
4）村上元孝　他：医学のあゆみ，127(9)，950，1983
5）水上公宏　他：外科診療，25(9)，1189，1983
6）安部　英　他：血液と脈管，11(1)，142，1980
7）Ashida, S., et al. : Thromb. Res., 13(5), 901, 1978
8）長束一行　他：脈管学，23(6)，465，1983
9）小池順平　他：脳卒中，5(1)，28，1983
10）Ashida, S., et al. : Thromb. Haemost., 41(2), 436, 1979
11）Ashida, S., et al. : Thromb. Haemost., 40(3), 542, 1978
12）Harker, L. A., et al. : J. Clin. Invest., 48(6), 963, 1969
13）Ono, S., et al. : Thromb. Res., 31(4), 549, 1983

**【 文献請求先 】
クリニジェン株式会社　カスタマーセンター
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109

CLINIGEN

** 製造販売元
クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3

PAN210201

目次

1. 添付文書（案）.....2
2. 添付文書（案）の設定根拠.....9
2.1 効能又は効果の設定根拠.....9
2.2 用法及び用量の設定根拠.....11
2.3 使用上の注意の設定根拠.....12

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。下線部に第 2 版（2020 年 12 月作成）からの変更点を示した。

最新の添付文書を参照すること。

**2021年12月改訂(第3版、効能変更、用法変更)
*2020年12月改訂(第2版)

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873399

抗血小板剤
処方箋医薬品注)
プラスグレル塩酸塩製剤

	承認番号	販売開始
錠2.5mg	22700AMX00996	2015年11月
錠3.75mg	22600AMX00554	2014年5月
錠5mg	22600AMX00555	2014年5月
OD錠20mg	23000AMX00600	2018年11月

エフィエント®錠2.5mg
エフィエント®錠3.75mg
エフィエント®錠5mg
エフィエント®OD錠20mg

EFIENT® TABLETS, OD TABLETS

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 出血している患者(血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)[出血を助長するおそれがある。]
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 大きさ(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重さ(mg)
エフィエント錠2.5mg	フィルムコーティング錠	微黄白色	 6.7(直径)	 約3.2	 約107.5
エフィエント錠3.75mg	フィルムコーティング錠(楕円形)	微赤白色	 7.3(長径) 5.1(短径)	 約3.2	 約107.5
エフィエント錠5mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	微黄赤色	 8.7(長径) 4.7(短径)	 約2.9	 約107.5

販売名	剤形	色	外形 大きさ(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重さ(mg)
エフィエントOD錠20mg	素錠(口腔内崩壊錠)(楕円形)	微橙白色	 14.1(長径) 6.6(短径)	約5.2	約400

**4. 効能又は効果

○ 経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患
急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
○ 虚血性脳血管障害(大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う)後の再発抑制(脳梗塞発症リスクが高い場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

**5.1 〈参考〉

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

○：効能あり、−：効能なし

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

〈虚血性脳血管障害(大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う)後の再発抑制〉
**5.3 虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。同分類のその他の原因による又は原因不明の虚血性脳血管障害の患者には、有効性が認められていないため投与しないこと。[17.1.5 参照]
**5.4 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。[17.1.6 参照]
**5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、有効性についてクロピドグレルに対する非劣性が検証されていないことや臨床試験の対象患者等を十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。[17.1.5、17.1.6 参照]

®登録商標

**6. 用法及び用量

〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉

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

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

通常、成人には、プラスグレルとして3.75mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉

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

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

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

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

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

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることができない場合は重大な出血のリスクが高まるので十分に観察すること。また、手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。[11.1.1、17.1.1 参照]

8.2 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止等を考慮すること。[11.1.1 参照]

8.3 出血を示唆する臨床症状が疑われた場合には、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[11.1.1 参照]

8.4 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。また、他院(他科)を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。[11.1.1 参照]

8.5 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。[11.1.2 参照]

〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉

8.6 初回負荷投与時に出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[11.1.1 参照]

8.7 冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、本剤の血小板凝集抑制作用による出血のリスクが高まるので、穿刺部位等からの出血に十分注意すること。非ST上昇心筋梗塞患者を対象とした海外臨床試験において、海外での初回負荷用量をPCI施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前及びPCI施行時に分割投与した場合に、更なる有効性は認められずPCI施行に関連した重大な出血リスクが増大したとの報告がある[2)]。[11.1.1 参照]

8.8 ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書の「警告」「有害事象」の項を必ず参照すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 出血傾向及びその素因のある患者(頭蓋内出血の既往のある患者)

出血を生じるおそれがある。

9.1.2 高血圧が持続する患者

本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。出血のリスクが高まる。

9.1.3 他のチエノピリジン系薬剤(クロピドグレル等)に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤投与後に血管浮腫を含む過敏症を発現するおそれがある。

9.1.4 低体重の患者(体重50kg以下)

年齢、腎機能等の他の出血リスク因子及び血栓性イベントの発現リスクを評価した上で、必要に応じて減量も考慮すること。出血の危険性が増大するおそれがある。[7.4、7.6、17.1.4 参照]

〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉

9.1.5 脳梗塞又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者

海外臨床試験で、臨床用量を超える高用量において出血の危険性が増大したとの報告がある。[17.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

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

9.5 妊婦

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

動物実験(ラット)で胎児への移行が認められている。

9.6 授乳婦

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

動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

生理機能が低下しているので、出血の危険性が増大するおそれがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 出血(1.0%)

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

11.1.2 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明)

TTPの初期症状(倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破砕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、破砕赤血球の同定を含む)を実施し、必要に応じ血漿交換等の処置を行うこと。[8.5 参照]

11.1.3 過敏症(頻度不明)

血管浮腫を含む過敏症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

11.1.5 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症(頻度不明)

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により出血が生じるおそれがある。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

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

〈OD錠〉

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

14.1.3 OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

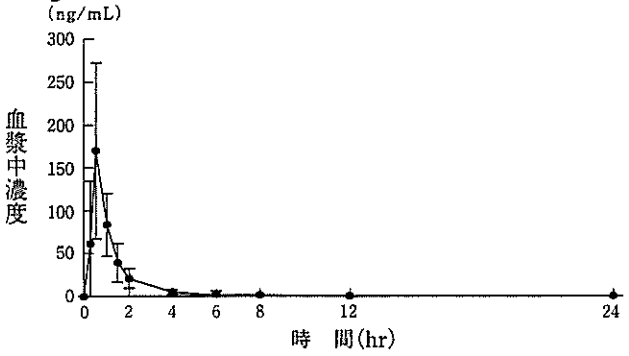
16.1 血中濃度

16.1.1 プラスグレル錠

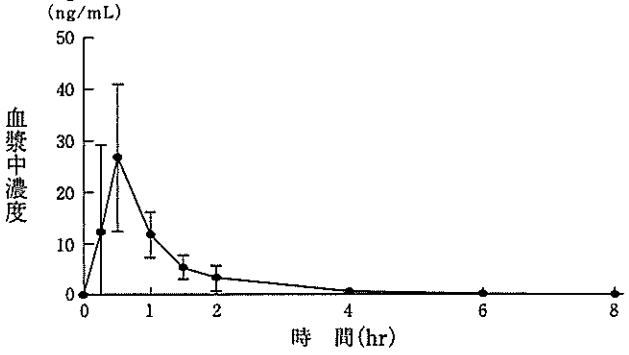
プラスグレルは経口投与後に速やかに代謝されるため、血漿中に本剤の未変化体は検出されず、活性代謝物R-138727の血漿中濃度を測定した。

健康成人に、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[3]。

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)	AUC_{last} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
20mg (投与1日目)	23	177.1±96.3	0.6±0.2	185.1±66.5	4.9±5.8
3.75mg (投与7日目)	23	29.2±15.5	0.6±0.4	26.3±9.2	0.9±0.4

mean±SD

16.1.2 プラスグレルOD錠

健康成人男性にプラスグレルOD錠20mg1錠(水なし又は水で服用)又はプラスグレル錠20mg1錠(水で服用)を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータを比較した。水なしで服用したとき、Cmax及び$AUC_{0\text{-}12h}$の幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であった。水で服用したとき、Cmax及び$AUC_{0\text{-}12h}$の幾何最小二乗平均値の比は0.90～1.11の範囲内で、かつ溶出試験で両製剤の溶出挙動は類似していた。したがって、プラスグレル錠20mgとプラスグレルOD錠20mgは生物学的に同等であることが確認された[4]。

プラスグレルOD錠20mg(水なしで服用)又はプラスグレル錠20mg(水で服用)単回経口投与時の活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータ(空腹時)

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
OD錠20mg (水なしで服用)	24	244±84.8	0.733±0.354	275±50.3	4.11±0.830
錠20mg (水で服用)	24	258±113	0.729±0.194	280±63.7	4.02±1.09

mean±SD

プラスグレルOD錠20mg(水で服用)又はプラスグレル錠20mg(水で服用)単回経口投与時の活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータ(空腹時)

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
OD錠20mg (水で服用)	24	218±91.2	0.583±0.374	230±57.7	3.95±1.13
錠20mg (水で服用)	24	223±82.0	0.816±0.309	234±46.4	3.96±0.921

mean±SD

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にプラスグレル20mgを単回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、空腹時では食後投与と比較してCmaxが約3.3倍に増加したが、AUCに顕著な差は認められなかった。[7.3、7.5、17.1.1、17.1.3、17.1.5、17.1.6 参照]

16.3 分布

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

16.4 代謝

経口投与されたプラスグレル塩酸塩は、小腸細胞でヒトカルボキシルエステラーゼにより速やかにR-95913に代謝され、さらに小腸及び肝臓の薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)により代謝され、活性代謝物であるR-138727が生成する。*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。

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30～50mL/min)にプラスグレル60mg[注]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[5](外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)に、投与1日目にプラスグレル60mg及び投与2～6日目にプラスグレル10mgを1日1回経口投与したとき[注]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[6](外国人データ)。

16.6.3 高齢者

高齢者(75歳以上)に、投与1日目にプラスグレル20mg及び投与2～7日目にプラスグレル3.75mgを1日1回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、非高齢者と比較して差は認められなかった[3]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

プラスグレル塩酸塩とCYP3A阻害剤であるケトコナゾールを併用投与した場合の活性代謝物R-138727の薬物動態は、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較してCmaxが初回負荷用量(60mg)投与時で約46%及び維持用量(15mg)投与時[注]で約34%低下したが、$AUC_{0\text{-}24h}$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[7](外国人データ)。

16.7.2 リファンピシン

CYP3A、CYP2B6の誘導剤であるリファンピシンの前投与(600mg/日)は、プラスグレル塩酸塩初回負荷用量(60mg)投与時及び維持用量(10mg)投与時[注]のR-138727の曝露に影響を及ぼさなかった[8](外国人データ)。

16.7.3 ランソプラゾール、ラニチジン

プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと併用した場合及びH_2受容体拮抗剤であるラニチジンと併用した場合、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較してR-138727のCmaxがプラスグレル60mg[注]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[9]、[10](外国人データ)。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

PCIが適用される予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)患者1,385例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験における投与24週後までの主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった[11]。

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)

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

a)心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント
b)アスピリン81～100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日
c)アスピリン81～100mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日

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

冠動脈バイパス術(CABG)に関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル群で5.7%(39/685例)、クロピドグレル群で4.3%(29/678例)であった。このうち、PCIの合併症の発現率は、プラスグレル群で2.8%(19/685例)、クロピドグレル群で1.8%(12/678例)であった。

CABGに関連しない、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群で9.6%(66/685例)、クロピドグレル群で9.6%(65/678例)であった。なお、投与終了後14日以内にCABGが施行された患者での、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血は、プラスグレル群で10例中9例に、クロピドグレル群で9例中7例に発現した。[8.1 参照]

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

PCIが適用される予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)患者13,619例を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験における主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった[12]。

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

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

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

有害事象発現頻度は、プラスグレル群で80.3%(5,416/6,741例)、クロピドグレル群で80.0%(5,374/6,716例)であった。主な出血性有害事象は挫傷で、プラスグレル群6.9%(468/6,741例)、クロピドグレル群3.9%(262/6,716例)であった。
CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル群で4.5%(303/6,741例)、クロピドグレル群で3.4%(231/6,716例)であった。なお、CABGが施行された患者での大出血の発現率は、プラスグレル群で11.3%(24/213例)、クロピドグレル群で3.6%(8/224例)であった。[9.1.5 参照]

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

〈安定狭心症、陳旧性心筋梗塞〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者774例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験における投与24週後までの主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった[13]。

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

	プラスグレル群[b]	クロピドグレル群[c]、[d]
発現率(例数)	4.1%(15/370)	6.7%(25/372)

a)心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント
b)アスピリン81～100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日又は初回負荷投与せずに維持用量3.75mg/日
c)アスピリン81～100mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日又は初回負荷投与せずに維持用量75mg/日
d)参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

副作用発現頻度は、プラスグレル群で43.2%(160/370例)、クロピドグレル群で39.8%(148/372例)であった。主な副作用は皮下出血で、プラスグレル群12.7%(47/370例)、クロピドグレル群9.1%(34/372例)であった。
CABGに関連しない、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群で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、プラスグレル群で3例中3例に、クロピドグレル群で1例中1例に発現した。
なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。[7.3、16.2.1 参照]

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者422例を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検試験において、高齢(75歳以上)又は低体重(50kg以下)の患者での投与12週後までの主要心血管イベント(全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、再入院を要する心筋虚血及び血行再建術の複合エンドポイント)の発現率は、プラスグレル2.5mg群[a]で5.4%(2/37例)、プラスグレル3.75mg群[b]で10.8%(4/37例)、クロピドグレル群[c]、[d]で11.1%(4/36例)であった。[7.4、9.1.4 参照]
副作用発現頻度は、プラスグレル2.5mg群で32.4%(12/37例)、プラスグレル3.75mg群で48.6%(18/37例)、クロピドグレル群で44.4%(16/36例)であった。主な副作用は皮下出血で、プラスグレル2.5mg群0%(0/37例)、プラスグレル3.75mg群16.2%(6/37例)、クロピドグレル群11.1%(4/36例)であった。
CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル2.5mg群で0%(0/37例)、プラスグレル3.75mg群で2.7%(1/37例)、クロピドグレル群で2.8%(1/36例)であった。

a)アスピリン81～100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量2.5mg/日
b)アスピリン81～100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日
c)アスピリン81～100mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日
d)参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

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

**17.1.5 国内第Ⅲ相試験(虚血性脳血管障害患者)

虚血性脳血管障害患者3,747例を対象とした、国内第Ⅲ相二重盲検試験における投与104週後までの脳心血管系イベントの発現率は、プラスグレル群で3.9%(73/1,885例)、クロピドグレル群で3.7%(69/1,862例)であった。クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比(95%信頼区間)は、1.045(0.757～1.443)であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値1.35を上回ったことから、クロピドグレル群に対するプラスグレル群の非劣性は検証されなかった。病型別の脳心血管系イベントの発現率は、次のとおりであった。

虚血性脳血管障害患者[a]における投与104週後までの病型別の脳心血管系イベント[b]発現率(国内第Ⅲ相臨床試験)

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

a)TOAST分類における大血管アテローム硬化、小血管の閉塞、その他の原因によるもの又は原因不明のいずれかに該当
b)脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死の複合エンドポイント
c)プラスグレルを3.75mg/日
d)クロピドグレルを75mg/日

副作用発現頻度は、プラスグレル群で32.7%(617/1,885例)、クロピドグレル群で31.4%(584/1,862例)であった。プラスグレル群での主な副作用は皮下出血7.4%(140/1,885例)及び鼻出血4.7%(89/1,885例)であった。
生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群6.1%(115/1,885例)、クロピドグレル群5.9%(110/1,862例)であった[14]。
なお、原則食後投与であった。[5.3、5.5、7.5、16.2.1 参照]

**17.1.6 国内第Ⅲ相試験(脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者)

脳梗塞再発のリスク因子[a]を有する血栓性脳梗塞患者[b]234例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験[c]における投与48週後までの脳心血管系イベント[d]の発現率は、プラスグレル群[e]で6.8%(8/118例)、クロピドグレル群[f]で7.1%(8/112例)であった。クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比(95%信頼区間)は、0.949(0.369～2.443)であった。
副作用発現頻度は、プラスグレル群で11.7%(14/120例)、クロピドグレル群で14.9%(17/114例)であった。プラスグレル群での主な副作用は鼻出血3.3%(4/120例)及び皮下出血2.5%(3/120例)であった。
生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群5.0%(6/120例)、クロピドグレル群3.5%(4/114例)であった[15]。

なお、原則食後投与であった。[5.4、5.5、7.5、16.2.1参照]
a)高血圧症、脂質異常症、糖尿病あるいは慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往あり
b)TOAST分類における大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当
c)本試験の主たる目的はクロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比の点推定値が1を下回ることの確認。目標症例数は、国内第Ⅲ相試験(虚血性脳血管障害患者)の結果等から投与開始後48週間以内のクロピドグレル群での脳心血管系イベント発現率を4%と見積もり、クロピドグレル群に対するプラスグレル群の真のリスク比を0.4～0.8と想定したとき、110例/群での当該リスク比の点推定値が1未満となる確率は81.2%～55.9%となることから250例(125例/群)と設定。
d)脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死の複合エンドポイント
e)プラスグレルを3.75mg/日
f)クロピドグレルを75mg/日

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プラスグレル塩酸塩はプロドラッグであり、生体内で活性代謝物に変換された後、血小板膜上のADP受容体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[16)-19)]。

18.2 抗血小板作用

各種実験動物(ラット、イヌ、サル)に経口投与したプラスグレルは、ADPにより惹起される血小板凝集を抑制した。
健康成人23例に初回負荷用量としてプラスグレル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)、16)、19)、20)]。

18.3 抗血栓作用

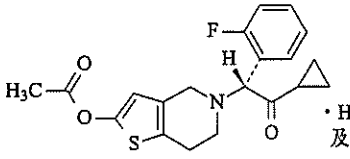
ラット動静脈シャント血栓モデル及び電気刺激による動脈血栓モデルにおいて、プラスグレルは経口投与により、用量に依存して血栓形成を抑制した。ラット動静脈シャント血栓モデルにおけるプラスグレルの抗血栓作用は、アスピリンとの併用により増強された[16)、20)]。

** 18.4 病態モデルにおける作用

ラット心筋梗塞モデルにおいて、プラスグレル塩酸塩を経口投与すると、心筋梗塞サイズが減少した。プラスグレルは経口投与により、ラット血栓性及び塞栓性脳梗塞モデルにおいて脳梗塞サイズを減少させ、ラット末梢動脈閉塞症モデルにおいて下肢の病変進行を抑制した。カニクイザル血栓性脳梗塞モデルにおいて、プラスグレル塩酸塩を経口投与すると、抗血栓作用が認められ、虚血性脳梗塞体積が減少した[19)、21)、22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：プラスグレル塩酸塩(Prasugrel Hydrochloride)
化学名：5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride
分子式：$C_{20}H_{20}FNO_3S \cdot HCl$
分子量：409.90
性　状：白色～帯褐白色の結晶又は結晶性の粉末である。
構造式：



及び鏡像異性体
融　点：178～179℃(分解)
分配係数：log D(HPLC法)；3.23(pH4.5)

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エフィエント錠2.5mg〉
(PTP：乾燥剤入り)　100錠(10錠×10)
〈エフィエント錠3.75mg〉
(瓶：バラ：乾燥剤入り)　100錠
(PTP：乾燥剤入り)　100錠(10錠×10)　140錠(14錠×10)
500錠(10錠×50)　700錠(14錠×50)
〈エフィエント錠5mg〉
(PTP：乾燥剤入り)　16錠(8錠×2)　80錠(8錠×10)
100錠(10錠×10)
〈エフィエントOD錠20mg〉
(PTP：乾燥剤入り)　5錠(5錠×1)　20錠(5錠×4)

23. 主要文献

** 1) Kitagawa K, et al. : Cerebrovasc Dis 2020 ; 49(2) : 152-159
2) Montalescot G, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 369(11) : 999-1010
** 3) Hasunuma T, et al. Clin Drug Investig. 2017 ; 37(7) : 679-685
4) 社内資料：日本人健康成人男性を対象としたプラスグレルOD錠とプラスグレル錠の生物学的同等性試験
5) Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009 ; 34(5) : 585-594
6) Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009 ; 34(5) : 575-583
7) Farid NA, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2007 ; 81(5) : 735-741
8) Farid NA, et al. : Curr Med Res Opin. 2009 ; 25(8) : 1821-1829
9) Small DS, et al. : J Clin Pharmacol. 2008 ; 48(4) : 475-484
10) Small DS, et al. : Curr Med Res Opin. 2008 ; 24(8) : 2251-2257
11) Saito S, et al. : Circ J. 2014 ; 78(7) : 1684-1692
12) Wiviott SD, et al. : N Engl J Med. 2007 ; 357(20) : 2001-2015
13) Isshiki T, et al. : Circ J. 2014 ; 78(12) : 2926-2934
** 14) Ogawa A, et al. : Lancet Neurol. 2019 ; 18(3) : 238-247
** 15) 社内資料：脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.3)
16) Niitsu Y, et al. : Semin Thromb Hemost. 2005 ; 31(2) : 184-194
17) Hasegawa M, et al. : Thromb Haemost. 2005 ; 94(3) : 593-598
18) Sugidachi A, et al. : J Thromb Haemost. 2007 ; 5(7) : 1545-1551
19) Sugidachi A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2011 ; 58 (3) : 329-334
20) Niitsu Y, et al. : Eur J Pharmacol. 2008 ; 579(1-3) : 276-282
21) Ogawa T, et al. : Eur J Pharmacol. 2009 ; 612(1-3) : 29-34
** 22) Tomizawa A, et al. : Thromb Res. 2015 ; 136(6) : 1224-1230

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3-5-1

26.2 技術提携

UBE / 宇部興産株式会社

2. 添付文書（案）の設定根拠

「効能又は効果」及び「用法及び用量」は、最新の添付文書（2020 年 12 月作成第 2 版）を基本として、虚血性血栓性脳梗塞患者での臨床試験成績に基づき設定した。

2.1 効能又は効果の設定根拠

今回の申請で追加する「効能又は効果」の設定根拠を以下に示す。

血栓性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞）に該当し、かつ脳梗塞再発リスク因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、又は脳梗塞の既往）を有する患者を対象に、主要評価項目を治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）発現率として、CS0747S-A-J305 試験（以下、J305 試験）を実施した。再発リスク因子としては、脳卒中治療ガイドライン 2015[1]、Fukuoka Stroke Registry[2] 等を踏まえ、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、及び脳梗塞の既往を選択した。さらに、リスク減少が期待できる患者集団を組み入れるために、選択基準として高血圧症、脂質異常症、糖尿病、及び慢性腎臓病には検査値の数値基準を設定し、また薬物治療等で数値基準を満たさなくとも、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病のうち 2 つ以上の再発リスク因子を有する患者も組み入れた。その結果、脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死）発現率におけるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に対する CS-747S 3.75 mg 1 日 1 回投与のリスク比は 1 未満（リスク比: 0.949、95%信頼区間: 0.369～2.443）であった。これより、クロピドグレル硫酸塩に劣らない CS-747S の有効性が認められた。

J305 試験の結果を踏まえ、CS-747S が有効と考えられる患者集団の一般化を図る目的で、CS0747S-A-J303（以下、J303 試験）及び CS0747S-A-J304（以下、J304 試験）でアテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）に該当した被験者に対して、脳梗塞の再発リスク因子を有する被験者（抽出パターン 2）、並びに J305 試験と同様の選択基準を満たす被験者（抽出パターン 3）を抽出し、試験ごとに解析を行った。なお、J304 試験の CS-747S 群は 3.75 mg を投与された被験者に解析対象を限定した。その結果、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント発現率のクロピドグレル群に対する CS-747S 群のリスク比（95%信頼区間）は、J303 試験では抽出パターン 2 で 0.818（0.535～1.250）、抽出パターン 3 で 0.813（0.516～1.282）であり、両抽出パターンで約 20%のリスク減少率が認められた。J304 試験では、抽出パターン 2 及び抽出パターン 3 ともに CS-747S 3.75 mg 群では脳心血管系イベントの発現はなく、クロピドグレル群（クロピドグレル硫酸塩 50 mg 投与）では脳心血管系イベントの発現率が抽出パターン 2 で 2.9%（4/138）及び抽出パターン 3 で 3.0%（3/99）であった。さらに、CS-747S が有効と考えられる患者集団で有効性が一貫していることを確認する目的で実施した J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析でのクロピドグレル群に対する CS-747S 群の脳心血管系イベントのリスク比（95%信頼区間）は、抽出パターン 2 で 0.784（0.535～1.149）、抽出パターン 3 で 0.784（0.523～1.176）であり、抽出パターンによる影響はなく、リスク

比は同様であった。

また、併合解析における抽出パターン2及び抽出パターン3での再発リスク因子別の部分集団解析から、いずれの再発リスク因子も脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対するCS-747S群のハザード比は1未満を示した。また、複数の再発リスク因子を有する被験者においても、ハザード比が1未満であり、クロピドグレル群に劣らないCS-747S群の有効性が認められた。

したがって、J305試験で認められた有効性の成績は、J303試験及びJ304試験での特定集団解析、並びに併合解析においても脳心血管系イベントにおけるクロピドグレル群に対するCS-747S群のリスク比が1未満であったことから、抽出パターン、すなわち再発リスクの程度に依存せず、一貫してクロピドグレル硫酸塩に劣らないCS-747Sの脳梗塞の再発予防効果が認められた。

安全性については、J305試験、J303試験、及びJ304試験、並びにこれらの試験の併合解析での生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血をもとに評価した。J305試験で治験薬投与開始から投与終了・中止後14日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群5.0%（6/120）、クロピドグレル群3.5%（4/114）であった。J305試験ではクロピドグレル群と比較して、CS-747S群での生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血の発現率はやや高かったが、そのほとんどは臨床的に重要な出血であり、非重篤で軽度であった。併合解析での治験薬投与開始から投与終了・中止後14日目までに認められた生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血のクロピドグレル群に対するハザード比（95%信頼区間）は抽出パターン2で1.074（0.783～1.473）、抽出パターン3で1.009（0.713～1.429）であり、抽出パターンに影響せず、いずれもクロピドグレル群より劣るものではなかった。同様の傾向は、J303試験及びJ304試験の特定集団解析（抽出パターン2及び抽出パターン3）でも認められた。また、J305試験、J303試験及びJ304試験での特定集団解析、並びに併合解析での再発リスク因子及び再発リスク因子数別の生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血のサブグループ解析から、出血性イベントの発現率に大きな影響を及ぼすと考えられる再発リスク因子は認められなかった。

したがって、J305試験、J303試験及びJ304試験での特定集団解析、並びに併合解析から、安全性についても抽出パターンに依存せず、一貫してクロピドグレル硫酸塩に劣らないことが認められた。

以上、CS-747Sの有効性及び安全性の成績から、CS-747Sは再発リスク因子の臨床検査値基準の有無や再発リスク因子数に依存せず、再発リスク因子である高血圧症、脂質異常症、糖尿病、又は慢性腎臓病の合併、あるいは脳梗塞の既往を有する虚血性脳血管障害患者（アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）に対してベネフィットがリスクを上回り、これらの患者に適応可能と考えた。これより、効能又は効果（案）として「虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）」を設定した。

2.2　用法及び用量の設定根拠

用法及び用量はプラスグレル（CS-747）として 1 日 1 回 3.75 mg と設定した。その設定根拠を有効性、薬力学（CS-747S の血小板凝集抑制効果）、及び安全性の観点から以下に説明する。

有効性では、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞で脳梗塞再発リスク因子を有する被験者を対象に、クロピドグレル硫酸塩を対照として実施した J305 試験から、プラスグレルを 3.75 mg 1 日 1 回経口投与した場合、CS-747S の脳心血管系イベント再発抑制効果がクロピドグレル硫酸塩に劣らないことが示された。また、J303 試験及び J304 試験の FAS のうち、脳梗塞の病型がアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞に該当し、かつ脳梗塞の再発リスク因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、又は脳梗塞の既往）を有する被験者（2.1 に記載した抽出パターン 2）で、プラスグレル 3.75 mg 1 日 1 回経口投与でクロピドグレルに劣らない CS-747S の脳心血管系イベント再発抑制効果が認められた。さらに、CS-747S が有効と考えられる患者集団での有効性の確認及び推定精度の向上を目的に実施した J305 試験、J303 試験、及び J304 試験の併合解析でも、クロピドグレル群に劣らない CS-747S による脳心血管系イベント再発抑制効果が示された。この併合解析集団（抽出パターン 2）を用いた部分集団解析から、特に有効性が劣る部分集団はなかった。

CS-747S の血小板凝集抑制効果では、J303 試験においてプラスグレル 3.75 mg 1 日 1 回経口投与での 4 週目以降の $P2Y_{12}$ reaction unit（PRU 値）は、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回経口投与と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目、及び終了時とほぼ一定に推移した。同様な成績は、J305 試験での薬力学評価でも認められた。また、高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象とした J304 試験から、プラスグレル 3.75 mg 1 日 1 回経口投与の 4 週目以降の PRU 値は、クロピドグレル 50 mg 1 日 1 回経口投与と比較して一貫して低値を示し、投与 4 週、24 週、48 週目とほぼ一定に推移した。また、初回申請時に構築した母集団薬物動態／薬力学モデルに、慢性期脳梗塞症患者及び虚血性脳血管障害患者を対象に実施した臨床試験データを追加して更新したモデルで実施した母集団薬物動態／薬力学解析では、用量の調整を考慮する必要があると判断された影響因子は認められず、脳血管障害患者に対する用量として通常は 3.75 mg が妥当であることが示された。

安全性では、J305 試験での出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血、及び臨床的に重要な出血）の発現率は、プラスグレル 3.75 mg 1 日 1 回経口投与で 5.0%（6/120）、クロピドグレル 75 mg（年齢、体重、症状により 50 mg を設定したが、50 mg を投与された被験者はいなかった）1 日 1 回経口投与で 3.5%（4/114）であった。その内訳は、生命を脅かす出血はいずれの投与群でも認められず、大出血は CS-747S 群で網膜裂孔が 1 名に認められ、臨床的に重要な出血は CS-747S 群で 5 名、クロピドグレル群 4 名に認められた。CS-747S 群で大出血として認められた網膜裂孔は、中等度で非重篤であった。J303 試験での出血性イベントの発現率は、プラスグレル 3.75 mg 1 日 1 回経口投与で 6.1%（115/1885）、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回経口投与で 5.9%（110/1862）であった。また、対照薬としてクロピド

グレル 50 mg を投与した J304 試験では、出血性イベントは、プラスグレル 3.75 mg 1 日 1 回経口投与で 4.2%（9/216）、プラスグレル 2.5 mg 1 日 1 回経口投与で 1.9%（4/215）、クロピドグレル 50 mg 1 日 1 回経口投与で 3.6%（8/223）であった。さらに、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞で、かつ脳梗塞の再発リスク因子を有する被験者を対象とした併合解析（2.1 に記載した抽出パターン 2）では、出血性イベントの発現率は CS-747S 群 6.0%（80/1337）、クロピドグレル群 5.5%（74/1351）であった。いずれの試験及び解析においても、CS-747S をプラスグレルとして 3.75 mg 1 日 1 回経口投与した場合の出血性イベントの発現率は、クロピドグレル硫酸塩投与と大きな差異はなかった。

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

2.3　使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本申請における使用上の注意（案）（下線部が添付文書第 2 版からの変更箇所）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）、及び「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、医薬品安全対策第二部）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、並びに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（下線部は追記又は変更箇所）（1/5）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1〈参考〉
<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>錠
2.5mg</th><th>錠
3.75mg</th><th>錠 5mg</th><th>OD 錠
20mg</th></tr>
<tr><td>経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制</td><td>○</td><td>○</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
○：効能あり、－：効能なし</td><td>5.1 各規格が有する効能を明記し、虚血性脳血管障害患者に対する錠 5mg、OD 錠 20mg の誤処方を防止するため、参考として記載した。</td></tr>
</table>

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（2/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉 5.3 虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST 分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。同分類のその他の原因による又は原因不明の虚血性脳血管障害の患者には、有効性が認められていないため投与しないこと。[17.1.5 参照] 5.4 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。[17.1.6 参照] 5.5「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、有効性についてクロピドグレルに対する非劣性が検証されていないことや臨床試験の対象患者等を十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。[17.1.5、17.1.6 参照]	5.3 臨床試験では TOAST 分類に基づいて診断した被験者を登録しており、臨床試験成績に基づき本薬の投与対象及び投与対象外患者を明確にするため設定した。 5.4 臨床試験では、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病を合併している、又は最終発作前の脳梗塞の既往を有する虚血性脳血管障害患者で、有効性が認められたため設定した。 5.5 本剤の投与患者を適切に選択するために設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉 7.5 空腹時の投与は避けることが望ましい。空腹時は食後投与と比較して Cmax が増加する。[16.2.1、17.1.5、17.1.6 参照] 7.6 低体重の患者（体重 50kg 以下）では、出血の危険性が増大するおそれがあるので、必要に応じて 1 日 1 回 2.5mg への減量も考慮すること[1]。[9.1.4 参照]	7.5 国内第Ⅲ相試験は原則食後投与と規定していたため設定した。 7.6 国内で実施した第Ⅲ相試験の併合解析のサブグループ解析で、体重 50kg 以下の低体重被験者での生命を脅かす出血の発現率が体重 50kg 超の被験者より高く、低体重患者での出血リスクを軽減するため設定した。
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14 日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることができない場合は重大な出血のリスクが高まるので十分に観察すること。また、手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。[11.1.1、17.1.1 参照] 8.2 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止等を考慮すること。[11.1.1 参照] 8.3 出血を示唆する臨床症状が疑われた場合には、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[11.1.1 参照] 8.4 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。[11.1.1 参照] 8.5 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヵ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。[11.1.2 参照] 〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉 8.6 初回負荷投与時に出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[11.1.1 参照]	新記載要領に則り、適応症ごとの注意喚起を明確にするための記載整備を行った。設定根拠に変更なし。

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（3/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
8.7 冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、本剤の血小板凝集抑制作用による出血のリスクが高まるので、穿刺部位等からの出血に十分注意すること。非 ST 上昇心筋梗塞患者を対象とした海外臨床試験において、海外での初回負荷用量を PCI 施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前及び PCI 施行時に分割投与した場合に、更なる有効性は認められず PCI 施行に関連した重大な出血リスクが増大したとの報告がある[2]。[11.1.1 参照] 8.8 ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書の「警告」「有害事象」の項を必ず参照すること。	新記載要領に則り、適応症ごとの注意喚起を明確にするための記載整備を行った。設定根拠に変更なし。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **〈効能共通〉** **9.1.1 出血傾向及びその素因のある患者（頭蓋内出血の既往のある患者）** 出血を生じるおそれがある。 **9.1.2 高血圧が持続する患者** 本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。出血のリスクが高まる。 **9.1.3 他のチエノピリジン系薬剤（クロピドグレル等）に対し過敏症の既往歴のある患者** 本剤投与後に血管浮腫を含む過敏症を発現するおそれがある。 **9.1.4 低体重の患者（体重 50kg 以下）** 年齢、腎機能等の他の出血リスク因子及び血栓性イベントの発現リスクを評価した上で、必要に応じて減量も考慮すること。出血の危険性が増大するおそれがある。[7.4、7.6、17.1.4 参照] **〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉** **9.1.5 脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者** 海外臨床試験で、臨床用量を超える高用量において出血の危険性が増大したとの報告がある。[17.1.2 参照] **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 高度の腎機能障害のある患者** 出血の危険性が増大するおそれがある。 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 高度の肝機能障害のある患者** 凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 生理機能が低下しているので、出血の危険性が増大するおそれがある。	新記載要領に則り、適応症ごとの注意喚起を明確にするための記載整備を行った。 また、以下の項について、臨床試験の結果を踏まえて設定理由を更新した。 9.1.4 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が特に 50kg 以下の被験者で高かったこと、国内で実施した脳領域第Ⅲ相試験の併合解析において、生命を脅かす出血の発現率が 50kg 以下の被験者で高かったことから設定した。

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（4/5）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 出血（1.0%）
頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、消化管出血、心嚢内出血等の出血があらわれることがある。[8.1-8.4、8.6、8.7参照]
11.1.2 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）
TTPの初期症状（倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破砕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、破砕赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の処置を行うこと。[8.5参照]
11.1.3 過敏症（頻度不明）
血管浮腫を含む過敏症があらわれることがある。
11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）
11.1.5 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明）
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th></tr>
<tr><td>血　液</td><td></td><td>貧血、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（8.3%）、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、歯肉出血、結膜出血、創傷出血</td><td>便潜血、痔出血、処置による出血、血腫、喀血、胃腸出血、網膜出血、出血、上部消化管出血、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、紫斑、硝子体出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、点状出血、血管偽動脈瘤、不正子宮出血</td></tr>
<tr><td>肝　臓</td><td>肝機能障害</td><td>γ-GTP上昇、ALP上昇、ALT上昇、AST上昇</td></tr>
<tr><td>腎　臓</td><td></td><td>腎機能障害、尿蛋白増加</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>浮動性めまい、味覚障害、しびれ、回転性めまい</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、胃・十二指腸潰瘍</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、紅斑、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>期外収縮、血圧上昇、狭心症</td></tr>
</table>
</td><td>
11.1.1 既承認適応症の成績に国内で実施した CS0747S-A-J305 試験及び CS0747S-A-J303 試験の成績を合算して算出した。

11.2 既承認適応症の成績に国内で実施した CS0747S-A-J305 試験及び CS0747S-A-J303 試験の成績を合算して算出した。
</td></tr>
</table>

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（5/5）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用（続き）
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th></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、尿糖上昇、倦怠感</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

参考文献

1. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画; 2015.
2. Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. Cerebrovasc Dis. 2012;34(5-6):351-7.

目次

1.　一般的名称に係る文書 2

1. 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

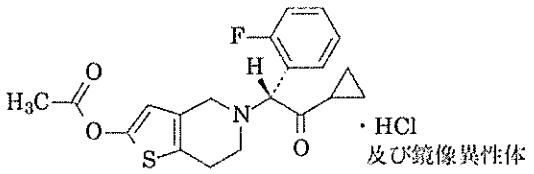
INN:
prasugrel
化学名　5-[(1*RS*)-2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate

化学名:
日本名　酢酸 5-[(1*RS*)-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-*c*]ピリジン-2-イル　一塩酸塩
英　名　5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride

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. World Health Organization. International nonproprietary names for pharmaceutical substances (INN). Recommended INN: list 53. WHO Drug Information. 2005;19(1):89-90.

（現行）

化学名・別名	酢酸 5-[(1*RS*)-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-*c*]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	 ・HCl 及び鏡像異性体
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	処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	製剤：エフィエント錠2.5 mg、エフィエント錠3.75 mg、エフィエント錠5 mg、エフィエントOD錠20 mg 1 錠中、プラスグレル塩酸塩を 2.74 mg、4.12 mg、5.49 mg、又は 22 mg（プラスグレルとして 2.5 mg、3.75 mg、5 mg、又は 20 mg）含有
毒性	急性毒性 最小致死量（mg/kg） 経口 マウス　♂♀　> 2000 ラット　♂♀　1000～2000 イヌ　♂♀　> 2000 亜急性毒性 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量（mg/kg／日） / 主な所見 ラット　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

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>酢酸 5-[(1RS)-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-c]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</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>慢性毒性
<table><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><tr><td>ラット</td><td>6ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 10, 30, 100, 300</td><td>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</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>9ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 0.8, 4, 20</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、すりガラス様変化を伴った肝細胞肥大</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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）
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>発現被験者数</th></tr><tr><td>皮下出血</td><td>109</td></tr><tr><td>鼻出血</td><td>72</td></tr><tr><td>血尿</td><td>58</td></tr><tr><td>血管穿刺部位血腫</td><td>44</td></tr><tr><td>皮下血腫</td><td>41</td></tr></table>
臨床検査値異常の種類
<table><tr><td>尿中血陽性</td><td>8</td></tr><tr><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>6</td></tr><tr><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>6</td></tr><tr><td>血小板数減少</td><td>6</td></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>6</td></tr><tr><td>便潜血陽性</td><td>6</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>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</td></tr>
</table>

（変更）

化学名・別名	
構造式	
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 虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）
用法・用量	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患 通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 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。 虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制 通常、成人には、プラスグレルとして 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	

下線部：一変に係る追加箇所

化学名・別名	
副作用	脳梗塞再発のリスク因子[a]を有する血栓性脳梗塞患者[b]を対象とした国内第 III 相二重盲検試験の副作用発現率 14/120（11.7%）（臨床検査値異常を含む） 副作用の種類　　発現被験者数 鼻出血　4 皮下出血　3 味覚減退　1 結膜出血　1 肝機能異常　1 発疹　1 点状出血　1 紫斑　1 臨床検査値異常の種類 血中ビリルビン増加　1 γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加　1 グリコヘモグロビン増加　1 虚血性脳血管障害患者[c]を対象とした国内第 III 相二重盲検試験の副作用発現率 617/1885（32.7%）（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　140 鼻出血　89 創傷出血　66 結膜出血　32 歯肉出血　23 臨床検査値異常の種類 尿中血陽性　14 γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加　13 肝機能検査値上昇　11 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　11 肝機能検査異常　6 a: 高血圧症、脂質異常症、糖尿病あるいは慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往あり b: TOAST 分類における大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当 c: TOAST 分類における大血管アテローム硬化、小血管の閉塞、他の病因によるもの又は病因が明らかでないもののいずれかに該当
会社	

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	データ又は報告書
3.3	参考文献

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	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 R-94684 in a monkey middle cerebral artery thrombosis model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	株式会社[redacted] [redacted]	国内	評価
4.3 参考文献						
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	Kito G, Nishimura A, Susumu T, et al. Experimental thromboembolic stroke in cynomolgus monkey. J Neurosci Methods. 2001;105(1):45-53					

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
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.3.1	「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	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	電子データの提出の有無
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							
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
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 - 慢性期脳梗塞症患者を対象とした血小板凝集抑制効果の検討 -	[redacted]	2007年2月20日～ 2007年9月19日	[redacted]、他6施設	国内	評価	無
5.3.4.2-2	CS-747S 臨床薬理試験 - クロピドグレル硫酸塩を服用中の慢性期脳梗塞症患者を対象としたCS-747Sの血小板凝集抑制効果の検討 -	[redacted]	2010年2月5日～ 2010年8月31日	[redacted]、他13施設	国内	評価	無
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	脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象としたCS-747Sのクロピドグレル硫酸塩との二重盲検比較試験	[redacted]	2018年10月22日～ 2020年4月8日	[redacted]、他42施設	国内	評価	有
5.3.5.1-2	CS-747S 第III相試験 - 虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩に対する非劣性検証試験 -	[redacted]	2011年9月1日～ 2016年3月10日	[redacted]、他228施設	国内	評価	有
5.3.5.1-3	CS-747S 第III相試験 - 高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩との二重盲検試験 -	[redacted]	2012年9月6日～ 2014年10月8日	[redacted]、他73施設	国内	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	CS-747S 第II相試験 - 慢性期脳梗塞症患者を対象とした安全性、有効性、及び薬力学の検討 -	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]、他15施設	国内	評価	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	CTD特定集団及び併合解析報告書						有
5.3.5.3-2	母集団薬物動態／薬力学解析報告書　虚血性脳血管障害患者、慢性期脳梗塞症患者、及び健康被験者におけるCS-747Sの母集団薬物動態／薬力学						有
5.3.5.3-3	母集団薬物動態／薬力学解析報告書　虚血性脳血管障害患者におけるCS-747Sの薬物動態／薬力学（追加解析）						有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	エフィエント_第1回安全性定期報告						
5.3.6-2	エフィエント_第2回安全性定期報告						
5.3.6-3	エフィエント_第3回安全性定期報告						
5.3.6-4	エフィエント_第4回安全性定期報告						
5.3.6-5	エフィエント_第5回安全性定期報告						
5.3.6-6	エフィエント_第6回安全性定期報告						
5.3.6-7	エフィエント_第7回安全性定期報告						
5.3.6-8-1	エフィエント_第8回安全性定期報告						
5.3.6-8-2	虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査報告書						
5.3.6-9	Prasugrel PSUR-PBRER [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]						
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						
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧							
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表						
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	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表						
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	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表						
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	全ての臨床試験の臨床検査値変動図						
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	Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.						
5.4.1-2	Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomized, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(4):301-10.						
5.4.1-3	Ameriso SF, Amarenco P, Pearce LA, et al. Intracranial and systemic atherosclerosis in the NAVIGATE ESUS trial: recurrent stroke risk and response to antithrombotic therapy. J Stroke Cerebrovascular Dis. 2020; 29(8):104936.						

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報告類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.4.1-4	Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. J Thromb Haemost. 2007;5(12):2429-36.						
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(9038):1329-39.						
5.4.1-6	Diener H-C, 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): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9431):331-7.						
5.4.1-7	Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2019;380(20):1906-17.						
5.4.1-8	Gengo FM, Rainka M, Robson M, et al. Prevalence of platelet nonresponsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events. J Clin Pharmacol. 2008;48(3):335-43.						
5.4.1-9	Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.						
5.4.1-10	Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2018;378(23):2191-201.						
5.4.1-11	Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2019;76:764-73.						
5.4.1-12	Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. N Engl J Med. 2020;383(3):207-17.						
5.4.1-13	Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. Cerebrovasc Dis. 2012;34(5-6):351-7.						
5.4.1-14	Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(2):236-42.						
5.4.1-15	Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;336(7637):195-8.						
5.4.1-16	Liu L, Wong KSL, Leng X, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: subgroup analysis of CAHNCE. Neurology. 2015;85(13):1154-62.						
5.4.1-17	Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.						
5.4.1-18	Nakamura K, Goto F, Ray WA, et al. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 1985;38(4):402-8.						
5.4.1-19	Nimomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. Am J Kidney Dis. 2009;53(3):417-25.						
5.4.1-20	Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis. Stroke. 2019;50:2477-85.						
5.4.1-21	Sagris D, Georgiopoulos G, Perlepe K, et al. Antithrombotic treatment in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. Stroke. 2019;50:3135-40.						
5.4.1-22	Sumi S, Origasa H, Houkin K, et al. A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: development and validation. Int J Stroke. 2013;8(4):251-7.						
5.4.1-23	Suzuki N, Sato M, Houkin K, et al. One-year atherothrombotic vascular events rates in outpatients with recent non-cardioembolic ischemic stroke: the EVEREST (Effective Vascular Event REduction after STroke) registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21(4):245-53.						
5.4.1-24	Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369(1):11-9.						
5.4.1-25	Weimar C, Diener H-C, Alberts MJ, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. Stroke. 2009;40(2):350-4.						
5.4.1-26	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.						
5.4.1-27	Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, et al. Development of a point-based prediction model for the incidence of total stroke: Japan public health center study. Stroke. 2013;44(5):1295-302.						
5.4.1-28	荒木信夫, 小林祥泰. 急性期脳卒中の実態. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク2015. 中山書店, 2015. p. 18 - 19.						
5.4.1-29	一般社団法人日本脳卒中学会. TIA定義について [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Oct 14]. Available from: https://www.jsts.gr.jp/img/tiateigi_201910.pdf.						
5.4.1-30	古賀政利. 知っておきたい循環器病あれこれ103　脳梗塞が起こったら. 公益財団法人 循環器病研究振興財団, 2014.						
5.4.1-31	厚生労働省. 平成29年（2017）患者調査の概況. 平成31年3月1日.						
5.4.1-32	厚生労働省. 平成29年度　国民医療費の概況. 令和元年9月26日.						
5.4.1-33	厚生労働省. 平成30年（2018）人口動態統計（確定数）の概況. 令和元年11月28日.						
5.4.1-34	日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン［追補2019］委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2015［追補2019］. 協和企画, 2019.						
5.4.1-35	日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2015. 協和企画, 2015.						
5.4.1-36	大橋靖雄, 島本和明, 佐藤眞一, 他. 肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討: 日本動脈硬化縦断研究（JALS）0次統合研究. 日本公衆衛生雑誌. 2011;58(12):1007 - 15.						
5.4.1-37	佐藤志樹, 宇佐見牧子, 横森淳二. 非心原性脳梗塞患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩（プラビックス錠）の使用実態下における安全性ならびに有効性の検討 - COSMO study (ClOpidogrel Safety and effectiveness with non-cardio eMbOlic stroke) - . 新薬と臨牀. 2012;61(2):151 - 77.						
5.4.1-38	山口修平, 小林祥泰. 脳卒中データバンクからみた最近の脳卒中の疫学的動向. 脳卒中. 2014;36(5):378 - 84.						
5.4.1-39	Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Vasc Med. 1998;3(3):257-60.						
5.4.1-40	Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2010;9(10):959-68.						
5.4.1-41	Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(4):CD001246.						
5.4.1-42	Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2019;18(6):539-48.						

5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	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	電子データの提出の有無
5.4.2-1	Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.						
5.4.2-2	Diener H-C, 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): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9431):331-7.						
5.4.2-3	Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. Cerebrovasc Dis. 2012;34(5-6):351-7.						
5.4.2-4	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(9749):1312-9.						
5.4.2-5	Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.						
5.4.2-6	Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. Am J Kidney Dis. 2009;53(3):417-25.						
5.4.2-7	Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. Stroke. 2008;39(6):1827-33.						
5.4.2-8	Sumi S, Origasa H, Houkin K, et al. A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: development and validation. Int J Stroke. 2013;8(4):251-7.						
5.4.2-9	Suzuki N, Sato M, Houkin K, et al. One-year atherothrombotic vascular events rates in outpatients with recent non-cardioembolic ischemic stroke: the EVEREST (Effective Vascular Event REduction after STroke) registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21(4):245-53.						
5.4.2-10	Weimar C, Diener H-C, Alberts MJ, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. Stroke. 2009;40(2):350-4.						
5.4.2-11	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.						
5.4.2-12	Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, et al. Development of a point-based prediction model for the incidence of total stroke: Japan public health center study. Stroke. 2013;44(5):1295-302.						
5.4.2-13	荒木信夫, 小林祥泰. 急性期脳卒中の実態. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク2015. 中山書店, 2015. p. 18-19.						
5.4.2-14	荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰. 病型別・年代別頻度―欧米・アジアとの比較. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク2009. 中山書店,2009. p. 22-23.						
5.4.2-15	峰松一夫, 矢坂正弘, 米原敏郎, 他 ; 若年者脳卒中共同調査グループ（SASSY-JAPAN）. 若年者脳卒中診療の現状に関する共同調査研究. 脳卒中. 2004;26(2):331-9.						
5.4.2-16	日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2015. 協和企画, 2015.						
5.4.2-17	大橋靖雄, 島本和明, 佐藤眞一, 他. 肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討. 日本動脈硬化縦断研究（JALS）0次統合研究. 日本公衆衛生雑誌. 2011;58(12):1007-15.						
5.4.2-18	バナルジン®錠100 mg／バナルジン®細粒10% <1g分包品>／バナルジン®細粒10% <100g分包品> [添付文書]. サノフィ株式会社; 2018 Aug.						
5.4.2-19	佐藤志樹, 宇佐見牧子, 横森淳二. 非心原性脳梗塞患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩（プラビックス錠）の使用実態下における安全性ならびに有効性の検討 - COSMO study (ClOpidogrel Safety and effectiveness with non-cardio eMbOlic stroke) - . 新薬と臨牀. 2012;61(2):151 - 77.						
5.4.2-20	山口修平, 小林祥泰. 脳卒中データバンクからみた最近の脳卒中の疫学的動向. 脳卒中. 2014;36(5):378-84.						

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	生物薬剤学試験報告書
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
5.3.3	臨床薬物動態（PK）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
5.3.5.4	その他の試験報告書