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]。

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[9,10]、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発症予防についての有効性のエビデンスを有し[11,12]、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[11]、かつ出血性の胃腸障害を発現するリスクが高くなる[11,13,14]。さらに、シロスタゾールへの変更も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[15,16]、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。このように脳卒中治療ガイドラインで推奨されている抗血小板薬でも解決すべき課題があり、新たな治療選択肢となる抗血小板薬の必要性は高い。

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で創製されたチエノピリジン構造を有する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 $P2Y_{12}$ に選択的な拮抗作用を示すことにより血小板凝集を抑制する。初回申請において、CS-747S は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」という特徴を有することを示した。

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[17]、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・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。

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、また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ことから、虚血性脳血管障害患者を対象に開発を行った。その結果、臨床試験成績から、虚血性脳血管障害後の脳梗塞再発の予防に CS-747S は有用であることが示され、今回、以下の効能又は効果、並びに用法及び用量に係る承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

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。

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. 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.
10. 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.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.