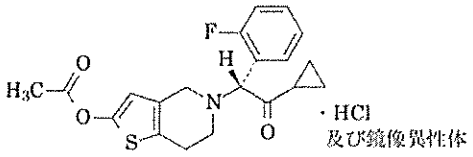
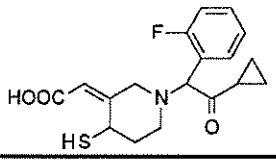
目次

1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 4
2.1 効力を裏付ける試験 4
2.2 副次的薬理試験 4
2.3 安全性薬理試験 4
2.4 薬力学相互作用試験 4
3. 薬物動態試験 5
4. 毒性試験 5
5. 総括及び結論 5
6. 参考文献一覧 5

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADP	adenosine 5'-diphosphate	アデノシン二リン酸
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術

化合物一覧

化合物名	構造式
CS-747S （未変化体、塩酸塩）	
R-138727 （活性代謝物）	

1. 非臨床試験計画概略

プラスグレル塩酸塩（CS-747S）は、未変化体は不活性で、経口投与後、生体内で活性代謝物へ代謝されることで薬効を発揮するプロドラッグであり、活性代謝物である R-138727 は血小板膜上の ADP 受容体である $P2Y_{12}$ を非可逆的かつ選択的に阻害することにより ADP 惹起血小板凝集を強力に抑制し、抗血小板作用を発現する。CS-747S はエフィエント®錠の販売名で、「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 2014 年 3 月に製造販売承認され、2014 年 5 月から販売されている。今回、「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）」を効能・効果として医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

CS-747S の非臨床薬理試験として、初回承認申請時には、作用機序、抗血小板作用、抗血栓作用、出血時間に及ぼす影響、血栓性の病態モデルに関する試験を実施した。

本申請では、CS-747S の脳梗塞に対する予防効果を検討する目的で、サル血栓性脳梗塞モデルを用いた試験を実施した。なお、初回承認申請時にラット血栓性脳梗塞モデル及び塞栓性脳梗塞モデル試験成績については提出している（1.13.1.2）。CS-747S の虚血性脳血管障害後の再発抑制効果について、サル及びラットの脳梗塞モデルを用いた試験成績をもとに考察した。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

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（4.2.1.1-1）。

2.2 副次的薬理試験

本申請に際し、追加の副次的薬理試験は実施していない。

2.3 安全性薬理試験

本申請に際し、追加の安全性薬理試験は実施していない。

2.4 薬力学相互作用試験

本申請に際し、追加の薬力学相互作用試験は実施していない。

3. 薬物動態試験

本申請に際し、追加の薬物動態試験は実施していない。

4. 毒性試験

本申請に際し、追加の毒性試験は実施していない。

5. 総括及び結論

CS-747S はサル及びラット脳梗塞モデルを用いた試験において予防効果を示したことから、虚血性脳血管障害後の再発抑制に有効であることが期待される。

6. 参考文献一覧

該当なし