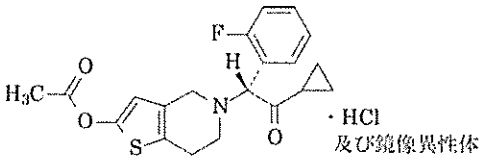
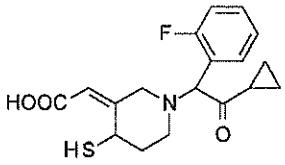
目次

1. 構造式及び主薬理作用 4
2. 申請効能又は効果、用法及び用量 4

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

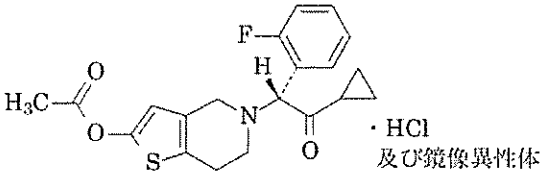
化合物一覧

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

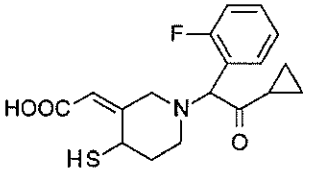
1. 構造式及び主薬理作用

プラスグレル塩酸塩（CS-747S）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新規のアデノシン二リン酸（adenosine 5'-diphosphate: ADP）受容体拮抗薬である。CS-747S は、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。図 2.6.1.1-1 に CS-747S 及び活性代謝物である R-138727 の構造式を示す。

図 2.6.1.1-1　CS-747S 及び活性代謝物である R-138727 の構造式



CS-747S



R-138727

2. 申請効能又は効果、用法及び用量

【効能又は効果】

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）

【用法及び用量】

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。

目次

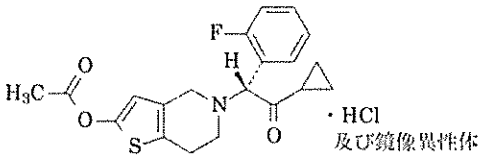
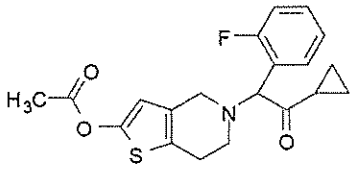
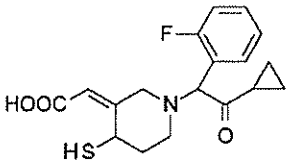
1. まとめ 4
2. 効力を裏付ける試験 4
2.1 サル血栓性脳梗塞モデル（資料番号 4.2.1.1-1） 4
3. 副次的薬理試験 5
4. 安全性薬理試験 5
5. 薬力学的薬物相互作用 5
6. 考察及び結論 6
7. 図表 6
8. 参考文献一覧 6

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
TTC	2,3,5-triphenyltetrazolium chloride	－

－：該当する表記なし

化合物一覧

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

1. まとめ

CS-747S の薬理試験は、初回承認申請時に、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成績を提出した（1.13.1.2）。CS-747S の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 が血小板の ADP 受容体である $P2Y_{12}$ を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と考えられた。CS-747S は抗血小板作用に基づく抗血栓作用を示し、各種血栓性疾患モデルにおいて有効であった（1.13.1.2）。

脳梗塞モデルを用いた薬理試験として、ラット血栓性脳梗塞モデル及び塞栓性脳梗塞モデルにおける CS-747 の作用を検討し、CS-747 により有意な脳梗塞サイズの減少が認められたことを初回承認申請時に提出した（1.13.1.2）。今回、サル血栓性脳梗塞モデルを用いて CS-747S の脳梗塞に対する予防効果を検討した。CS-747S の投与により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。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 サル血栓性脳梗塞モデル（資料番号 4.2.1.1-1）

サルの中大脳動脈に光化学的に血栓を作成し、血栓性脳梗塞に対する CS-747S の予防効果を評価した。

【方法】カニクイザル（雄性、4～7 才、各群 8 例）に CS-747S（0.3 及び 1 mg/kg／日）を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した。最終投与 4 時間後に、麻酔下にて眼底骨を除去、硬膜を剥離し、中大脳動脈に緑色光を照射した状態でローズベンガル（20 mg/kg）を静脈内投与することにより、血栓形成を誘発させた。光照射開始後 1 時間、中大脳動脈の血流を測定し、血栓形成の指標として血管の開存率及び初回閉塞時間を算出した。光照射 24 時間後に Kito らの方法[1] により神経症状を評価した後、脳を摘出し、冠状切片（6 mm 厚）を作製した。切片を TTC（2,3,5-triphenyltetrazolium chloride）溶液で染色し、部位別に脳梗塞体積を測定した。また、最終投与 4 時間後に血圧、心拍数、直腸温及び血液ガスを測定した。

【結果】サル血栓性脳梗塞モデルにおける CS-747S の抗血栓作用を表 2.6.2.2-1 に示す。CS-747S の投与により、用量に依存して中大脳動脈の開存率を増加させ、1 mg/kg／日投与群では有意な増加が認められた。また、初回閉塞時間は延長傾向を示した。

表 2.6.2.2-1　サル血栓性脳梗塞モデルにおける CS-747S の抗血栓作用

群	対照	CS-747S　0.3 mg/kg／日	CS-747S　1 mg/kg／日
中大脳動脈血流 a)			
開存率（%）	23.7 ± 3.9	48.8 ± 12.8	67.6 ± 10.6**
初回閉塞時間（分）	5.7 ± 0.5	13.6 ± 6.9	19.9 ± 8.8

平均値±標準誤差、n = 8
**$P < 0.01$、対照群（媒体投与）との比較
a) Steel の多重比較検定

サル血栓性脳梗塞モデルにおける CS-747S の脳梗塞に対する作用を表 2.6.2.2-2 に示す。CS-747S の投与により、虚血性脳梗塞体積の有意な減少が認められた。部位別の解析では、CS-747S により、基底核及び白質において虚血性脳梗塞体積の有意な減少が、皮質において減少傾向が認められた。また、CS-747S による出血性脳梗塞体積の増加は認められず、減少傾向を示した。神経症状の評価において、CS-747S により神経症状スコア（合計）が有意に減少した。評価項目別の解析では、意識障害、知覚系、運動系及び筋統御系の各項目においても有意な改善が認められた。なお、CS-747S は血圧、心拍数、直腸温及び血液ガスに影響を及ぼさなかった。

表 2.6.2.2-2　サル血栓性脳梗塞モデルにおける CS-747S の脳梗塞に対する作用

群	対照	CS-747S　0.3 mg/kg／日	CS-747S　1 mg/kg／日
虚血性脳梗塞 a)			
基底核 (mm^3)	1742.9 ± 261.8	592.4 ± 256.3**	209.6 ± 139.4**
白質 (mm^3)	304.6 ± 109.5	27.1 ± 18.1*	10.7 ± 7.0*
皮質 (mm^3)	594.4 ± 232.8	135.7 ± 31.6	112.9 ± 48.8
合計 (mm^3)	2641.8 ± 480.5	755.1 ± 293.3**	333.2 ± 187.7**
出血性脳梗塞 a)			
合計 (mm^3)	107.0 ± 55.3	5.3 ± 4.4	8.9 ± 8.9
神経症状スコア b)			
意識障害	7 ± 0	3 ± 1**	2 ± 1**
知覚系	9 ± 1	3 ± 1*	0 ± 0**
運動系	11 ± 2	5 ± 2*	2 ± 2**
筋統御系	7 ± 1	3 ± 1**	2 ± 1**
合計	33 ± 3	14 ± 4*	6 ± 3**

平均値±標準誤差、n = 8
*$P < 0.05$、**$P < 0.01$、対照群（媒体投与）との比較
a) 階層型閉手順 t 検定
b) Steel の多重比較検定

3.　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。

4.　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。

5.　薬力学的薬物相互作用

本申請に際し、追加の薬力学的相互作用試験は実施していない。

6. 考察及び結論

本申請の薬理試験で用いた動物種であるサルにおいて、今回用いた投与量の CS-747S（0.3 及び 1 mg/kg／日）は、反復経口投与により用量に依存した抗血小板作用を示すことを初回承認申請時に確認している（1.13.1.2）。本申請に際し、脳梗塞に対する予防効果を検討する目的として、サル血栓性脳梗塞モデルを用いた試験を実施した。CS-747S（0.3 及び 1 mg/kg／日）の 1 日 1 回 3 日間の前投与により有意な抗血栓作用が認められたことに加え、虚血性脳梗塞体積の有意な減少及び神経症状の有意な改善が認められた。この虚血性脳梗塞体積の有意な減少は、ラット脳梗塞モデルの成績と同様であった。したがって、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。

7. 図表

本文中の該当箇所に挿入した。

8. 参考文献一覧

1) Kito G, Nishimura A, Susumu T, et al. Experimental thromboembolic stroke in cynomolgus monkey. J Neurosci Methods. 2001;105:45-53.

目次

1. 薬理試験： 一覧表 2
2. 効力を裏付ける試験 3
3. 副次的薬理試験 4
4. 安全性薬理試験 5
5. 薬力学的薬物相互作用試験 6

1. 薬理試験： 一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	記載箇所
効力を裏付ける試験				
血栓性脳梗塞モデル	雄性カニクイザル	経口	株式会社[redacted]	4.2.1.1-1

2. 効力を裏付ける試験

2.6.2 に記載した。

3. 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。

4. 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。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

本申請に際し、追加の薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。