

効能又は効果 / 用法及び用量 / 使用上の注意改訂のお知らせ

抗血小板剤

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

プラスグレル塩酸塩製剤

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

2021 年 12 月
第一三共株式会社

このたび、標記製品の「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加（医薬品製造販売承認事項一部変更承認）及び「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。

つきましては、今後のご使用に際しご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂の概要

《医薬品製造販売承認事項一部変更承認による改訂》

- (1) 「4. 効能又は効果」の項に、新たな効能又は効果「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）」を追記しました。
- (2) 「6. 用法及び用量」の項に、新たな効能又は効果に用いる場合の用法及び用量を追記しました。

《自主改訂》

- (3) 「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に、「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）」の効能又は効果を有する製剤は2.5mg錠及び3.75mg錠であることを追記しました。また、投与の対象となる患者は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で、かつ脳梗塞発症リスク因子を有することを明記するとともに、対象とならない患者についても記載しました。さらに、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤投与の適否を判断することを追記しました。
- (4) 「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に、新たな効能又は効果において、空腹時の投与は避けることが望ましいこと、及び低体重（50kg以下）の患者に投与する場合の注意を追記しました。
- (5) 「8. 重要な基本的注意」の項を、効能別に記載しました。
- (6) 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を、効能別に記載しました。
- (7) 「11. 副作用」の項に副作用（不正子宮出血、尿蛋白増加、味覚障害、しびれ、回転性めまい、胃・十二指腸潰瘍、蕁麻疹、期外収縮、血圧上昇、尿糖上昇、倦怠感）を追加し、発現頻度を更新しました。

2. 改訂内容〔() 医薬品製造販売承認事項一部変更承認による改訂、() 自主改訂、() 削除〕

改 訂 後	改 訂 前															
4. 効能又は効果 ○ <u>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</u> 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 ○ <u>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）</u>	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 ←(追記)															
5. 効能又は効果に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u> 5.1 <u>〈参考〉</u> <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 <u>〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉</u> 5.2 現行通り <u>〈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〉</u> 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]	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	○	○	＝	＝	5. 効能又は効果に関連する注意 ←(追記) (略) ←(追記)
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	○	○	＝	＝												

改 訂 後	改 訂 前
6. 用法及び用量 <u>〈経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患〉</u> 現行通り <u>〈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〉</u> 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。	6. 用法及び用量 (略) ←(追記)
7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患〉</u> 7.1 ～ 7.3 現行通り 7.4 現行通り [9.1.4、17.1.4 参照] <u>〈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〉</u> 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C_{max}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. 用法及び用量に関連する注意 7.1 ～ 7.3 (略) 7.4 (略) [9.1.5、17.1.4 参照] ←(追記)

改訂後	改訂前
8. 重要な基本的注意 <u>〈効能共通〉</u> 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] <u>〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉</u> 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tent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書の「警告」「有害事象」の項を必ず参照すること。	8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の薬理作用(血小板凝集抑制作用)を考慮し、以下の点に注意すること。 ・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。 ・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。[17.1.1 参照] ・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。 ・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] ・患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。また、他院(他科)を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。 8.2 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] 8.3 スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書の「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 <u>〈効能共通〉</u> 9.1.1 現行通り 9.1.2 現行の9.1.3 9.1.3 現行の9.1.4 9.1.4 現行の9.1.5 [7.4、7.6、17.1.4 参照] <u>〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉</u> 9.1.5 現行の9.1.2 以下、現行通り	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 (略) 9.1.2 (略) 9.1.3 (略) 9.1.4 (略) 9.1.5 (略) [7.4、17.1.4 参照] 以下、略

改 訂 後			改 訂 前		
11. 副作用 現行通り 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 (1.0%) 現行通り [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) 現行通り [8.5 参照]			11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 (1.2%) (略) [8.1 参照] 11.1.2 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明) (略) [8.2 参照]		
以下、現行通り			以下、略		
11.2 その他の副作用			11.2 その他の副作用		
	1%以上	0.1～1%未満		1%以上	0.11%未満
血液		貧血、血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少	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、咯血、胃腸出血、網膜出血、出血、上部消化管出血、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、紫斑、硝子体出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、点状出血、血管偽動脈瘤、不正子宮出血	出血傾向	皮下出血(10.3%)、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、瘡出血、創傷出血	咯血、胃腸出血、網膜出血、出血、上部消化管出血、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、紫斑、硝子体出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、点状出血、血管偽動脈瘤
肝臓	肝機能障害	γ-GTP上昇、ALP上昇、ALT上昇、AST上昇	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	腎臓		腎機能障害
精神神経系		浮動性めまい、味覚障害、しびれ、回転性めまい	精神神経系		浮動性めまい
消化器		下痢、便秘、悪心・嘔吐、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部不快感、胃炎、胃・十二指腸潰瘍	消化器		下痢、便秘、悪心・嘔吐、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部不快感、胃炎
過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹	過敏症	発疹	紅斑
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、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			

3. 改訂理由

《医薬品製造販売承認事項一部変更承認による改訂》

(1) 「4. 効能又は効果」

虚血性脳血管障害患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（J303試験及びJ304試験）及び血栓性脳梗塞患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（J305試験）の結果より、「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）」に関する有効性及び安全性が確認され、新たな効能又は効果として追加承認されたことから追記しました。

(2) 「6. 用法及び用量」

国内第Ⅲ相試験（J303試験、J304試験、及びJ305試験）の結果を踏まえ、有効性、薬力学（血小板凝集抑制効果）、及び安全性の観点から、新たな効能又は効果に用いる場合は1日1回3.75mgに設定することが適切と判断され、用法及び用量として追加承認されたことから追記しました。

《自主改訂》

(3) 「5. 効能又は効果に関連する注意」

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）後の再発抑制の効能は2.5mg錠、3.75mg錠のみが有しており、5mg錠、20mgOD錠の誤処方防止のため、各製剤の有する効能又は効果を参考として追記しました。

国内第Ⅲ相試験（J303試験、J304試験、及びJ305試験）では、脳梗塞の病型分類をTOAST分類に基づいて行いました。各試験の結果、脳梗塞の発症リスク（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）を有する大血管アテローム硬化及び小血管の閉塞の患者において本剤の有効性が認められました。よって、新たな効能又は効果に用いる場合の対象患者は、TOAST分類による大血管アテローム硬化及び小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害患者で、かつ脳梗塞発症リスク因子を有する患者であることを明記しました。加えて、TOAST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では、本剤の有効性が認められていないため、投与対象外患者であることを明記しました。また、本剤の投与患者を適切に選択するために、J303試験の患者全体ではクロピドグレル群に対する本剤群の非劣性は検証されていないこと等、「17. 臨床試験」の項の内容を熟知するよう追記しました。

(4) 「7. 用法及び用量に関連する注意」

国内第Ⅲ相試験（J303試験、J304試験、及びJ305試験）では、本剤の投与は原則食後と規定しており、空腹時は食後投与と比較してC_{max}が増加することから、空腹時の投与に関する注意を追記しました。

国内第Ⅲ相試験の併合サブグループ解析において、体重50kg以下の低体重患者では、体重50kg超の患者と比較して「生命を脅かす出血」の発現率がやや高い傾向が認められました。また、J304試験の体重50kg以下の患者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、3.75mg投与群と比較して2.5mg投与群で低く、これらの結果から、新たに承認された効能又は効果に用いる場合の注意として、低体重患者では出血リスクを軽減するため1日1回2.5mgへの減量を考慮することを追記しました。

(5) 「8. 重要な基本的注意」

効能別に記載整備しました。

(6) 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」

効能別に記載整備しました。

(7) 「11. 副作用」

新たな効能又は効果の追加承認に伴い、有効性の検証的試験であるJ303試験及びJ305試験の結果を併合して、発現頻度の更新及び副作用事象名の追記をしました。

☆本剤の最新の電子添文については、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)及び弊社ホームページ(<https://www.medicallibrary-dsc.info>)に掲載しておりますので、ご参照いただきますようお願い申し上げます。また、専用アプリ「添文ナビ」よりGS1バーコードを読み取ることも、最新の電子添文等をご参照いただけます。

エフィエント



(01)14987081103321



Daiichi-Sankyo

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

〈製品情報お問い合わせ先〉

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL : 0120-189-132

〔受付時間 月～金 9:00～17:30(土、日、祝日、当社休日を除く)〕

EFT70S0201
2021年12月作成