

エフィエントの適正使用について

出血関連事象

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)

監修：国立大学法人九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 教授 北園 孝成 先生



- エフィエント錠5mg、OD錠20mgには「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)」の適応はありません。

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

はじめに

エフィエント®(プラスグレル塩酸塩)はチエノピリジン系抗血小板剤であり、その活性代謝物が血小板膜上の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します。

エフィエントは、2014年3月に「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患」の効能又は効果の製造販売承認を取得し、その後、2021年12月にエフィエント錠3.75mg、同錠2.5mgについて、下記の効能又は効果の製造販売承認を取得しました。

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)

エフィエントの脳領域における国内第Ⅲ相試験では、総症例2,436例中745例(30.6%)に副作用が認められ、その副作用の多くが、皮下出血、鼻出血、創傷出血、結膜出血、皮下血腫、歯肉出血等の出血関連事象でした。

本冊子では、上記の適応症におけるこれらの出血関連事象に関して、本剤の適正使用推進のために、投与に際しての注意事項、出血関連事象の発現傾向、対策等について解説しています。

本冊子をエフィエントの適正使用と安全性確保の一助としてご活用いただければ幸いです。

〈注意〉

- エフィエント錠5mg、OD錠20mgには「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(脳梗塞発症リスクの高い場合に限る)」の適応はありません。
- 下記の適応症については、用法及び用量等が異なるのでご注意ください。

4. 効能又は効果(抜粋)

- 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

— 本冊子における出血性イベントの定義 —

分類	定義
生命を脅かす出血 ^{a)} (Life threatening bleeding)	以下のいずれかに該当する出血を、「生命を脅かす出血」と定義した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 致命的な出血 ・ ヘモグロビン5g/dL以上の低下^{b)}を伴う出血 ・ 強心薬による昇圧を必要とする血圧低下を伴う出血 ・ 症候性頭蓋内出血 ・ 8単位^{c)}以上の赤血球 (又は同等量の全血) の輸血を必要とした出血
大出血 ^{a)} (Major bleeding)	「生命を脅かす出血」に該当せず、かつ以下のいずれかに該当する出血を「大出血」と定義した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 重大な機能障害につながる出血 ・ 著しい視力喪失につながる眼球内出血 ・ 8単位^{c)}未満の赤血球 (又は同等量の全血) の輸血を必要とした出血
臨床的に重要な出血	「生命を脅かす出血」及び「大出血」に該当せず、かつ以下のいずれかに該当する出血を「臨床的に重要な出血」と定義した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 重要部位の出血〔後腹膜、心膜腔内、後眼房出血 (硝子体出血や網膜出血)、脊髓内腔、関節内など〕 ・ ヘモグロビン低下を伴う消化管出血 (挿管又は鼻腔栄養チューブの設置と関連のないもの) ・ 外的要因によらない肉眼的血尿 ・ 耳鼻科的処置を要する鼻出血 ・ 歯科的処置を要する歯肉出血 ・ 治験責任医師又は治験分担医師が投与中止又は中断を必要と判断した出血
その他の出血	「生命を脅かす出血」、「大出血」、及び「臨床的に重要な出血」に該当しないすべての出血

a) MATCH試験¹⁾の出血基準より設定

b) 2単位の輸血 (1単位:200mL相当)は、ヘモグロビン1g/dLの増加に相当として換算した。

c) 1単位の輸血は200mL相当とした。

1. Diener H-C, et al. : Lancet 2004 ; 364 (9431) : 331-337

効能又は効果(一部抜粋)

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)

対象となる患者

- 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患者
(“その他の原因”、“原因不明”は対象外) TOAST分類：6ページ参照
- 上記の患者で、以下のいずれかの脳梗塞発症リスク因子あり。
 - ・ 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

〈注意事項〉

以下の患者については、本剤投与の適否を慎重に判断してください。

- **脳梗塞発症後1週間未満の患者**
臨床試験では、脳梗塞の最終発作から1週間以上経過した患者を対象としていました。
- **一過性脳虚血発作(TIA)の患者**
臨床試験では、頭部画像〔磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)〕で最終発作の原因と考えられる梗塞巣が確認された患者を対象としていました。

〈参考：脳梗塞発症リスク因子〉

- リスク因子は、脳卒中治療ガイドライン2015¹、Fukuoka Stroke Registry²などを踏まえて、一般的にリスクとされている項目を選択しました。
- 国内第Ⅲ相試験で得られた本剤の有効性及び安全性の成績から、本剤はリスク因子の臨床検査値基準の有無やリスク因子数に依存せず、1つ以上のリスク因子を有する虚血性脳血管障害患者において、ベネフィットがリスクを上回ったことが確認されました。

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, et al. : Cerebrovasc Dis. 2012 ; 34(5-6) : 351-357

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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]

投与方法(一部抜粋)

エフィエント3.75mgを1日1回経口投与する。

〈注意事項〉

- 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ため、必要に応じて1日1回2.5mgへの減量も考慮してください。
- 空腹時の投与は避けることが望ましいです。

〈併用薬について〉

血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン等)との併用については慎重に判断してください。臨床試験では、出血の危険性が増大するおそれがあるため、本剤との併用を禁止していました。

出血関連事象について

1. 国内第Ⅲ相試験

3つの第Ⅲ相試験(J303試験、J304試験、及びJ305試験)を実施しました。

各試験の概要は以下のとおりです。

	J303試験	J304試験	J305試験 ^{注1)}
対象	75歳未満かつ体重50kg超の虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞を除く)患者	75歳以上又は体重50kg以下の虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、無症候性脳梗塞を除く)患者	血栓性脳梗塞(大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞) ^{注2)} 患者で脳梗塞再発のリスク因子 ^{注3)} のいずれかを有する患者
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照		
目的	エフィエントの脳心血管系イベント抑制効果について、クロピドグレル硫酸塩に対する非劣性を検証する。	エフィエントの長期投与時の安全性について、クロピドグレル硫酸塩を対照薬として検討する。	脳心血管系イベントを指標として、エフィエントの有効性についてクロピドグレル硫酸塩を対照薬として検討する。
用法及び用量	エフィエント群： 1日1回3.75mg クロピドグレル群： 1日1回75mg	エフィエント群： 1日1回2.5mg又は3.75mg クロピドグレル群： 1日1回50mg	エフィエント群： 1日1回3.75mg クロピドグレル群： 1日1回50mg又は75mg
投与期間	96～104週間	48週間	24～48週間

注1) 目標症例数は、J303試験及びJ304試験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エフィエント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。

注2) 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 **脳梗塞の病型分類：6ページ参照**

注3) 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

〈参考〉

J303試験及びJ305試験の有効性：11～13ページ参照

参考：脳梗塞の病型分類

一般的な脳梗塞の病型分類として、TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)分類とNINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)Ⅲ分類が知られています。

NINDSⅢ分類は、脳梗塞を、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞の4つに分類しています。本分類は、診療現場や臨床研究における診断名の基本となっておりますが、各病型の定義や特徴に関する記載はあるものの、明確な診断基準は示されていません。

一方、TOAST分類は、脳梗塞を、大血管アテローム硬化、小血管の閉塞、心原性脳塞栓症、その他の原因による脳梗塞、原因不明の脳梗塞の5つに分類しており、各病型に関する明確な診断基準が示されていることから、多くの治験や臨床研究で採用されています。

TOAST分類の「大血管アテローム硬化」はNINDSⅢ分類の「アテローム血栓性脳梗塞」に、「小血管の閉塞」は「ラクナ梗塞」にそれぞれ相当するとされています。

■ 病型分類

TOAST分類	NINDSⅢ分類：脳梗塞＞臨床病型
大血管アテローム硬化 ・責任血管に50%以上のアテローム狭窄・閉塞病変 ・皮質、小脳、脳幹、あるいは皮質下の1.5cm以上の梗塞巣	アテローム血栓性脳梗塞 ・頭蓋内外の脳主幹動脈のアテローム硬化(動脈硬化)が原因で起こる ・プラーク(粥腫)の破綻による動脈の閉塞や、そこから発生した血栓が末梢動脈へ流れることによる血栓塞栓が代表的
小血管の閉塞 ・1.5cm未満の梗塞巣 ・臨床的にラクナ症候群を呈す	ラクナ梗塞 ・15mm未満の梗塞巣 ・高血圧症により穿通枝が詰まる(脂肪変性)ことで起こる脳深部の小さな脳梗塞
心原性脳塞栓症 ・塞栓源心疾患が存在 ・皮質、小脳、脳幹、あるいは皮質下の1.5cm以上の梗塞巣	心原性脳塞栓症 ・心房細動や心臓弁膜症が原因で、心臓の中でできた血栓(比較的大きい)が血流に乗って、脳動脈に詰まることによって起こる ・血栓のサイズによるが、ときに太い血管を一瞬で閉塞させてしまうこともあり、その場合には、突然広い範囲が脳梗塞となり、重い症状をきたす
その他の原因による脳梗塞 ・非アテローム性の動脈狭窄、凝固異常などをきたす希少疾患 ・梗塞巣の部位やサイズはさまざま	その他の脳梗塞
原因不明の脳梗塞 ・複数の原因が重複して存在 ・精査の結果原因を特定できない ・検査不十分	

Adams HP, et al. : Stroke 1993 ; 24 (1) : 35-41より改変
 Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases Ⅲ. Stroke 1990 ; 21 (4) : 637-676より改変

※J305試験における対象患者の「大血管アテローム硬化」及び「小血管の閉塞」は色枠内です。

高嶋修太郎, 伊藤義彰 編集：必携 脳卒中ハンドブック改訂第3版, 診断と治療社, 2017

2. 主要な臨床試験における出血性イベントの発現状況

2-1 血栓性脳梗塞対象試験 (J305試験)

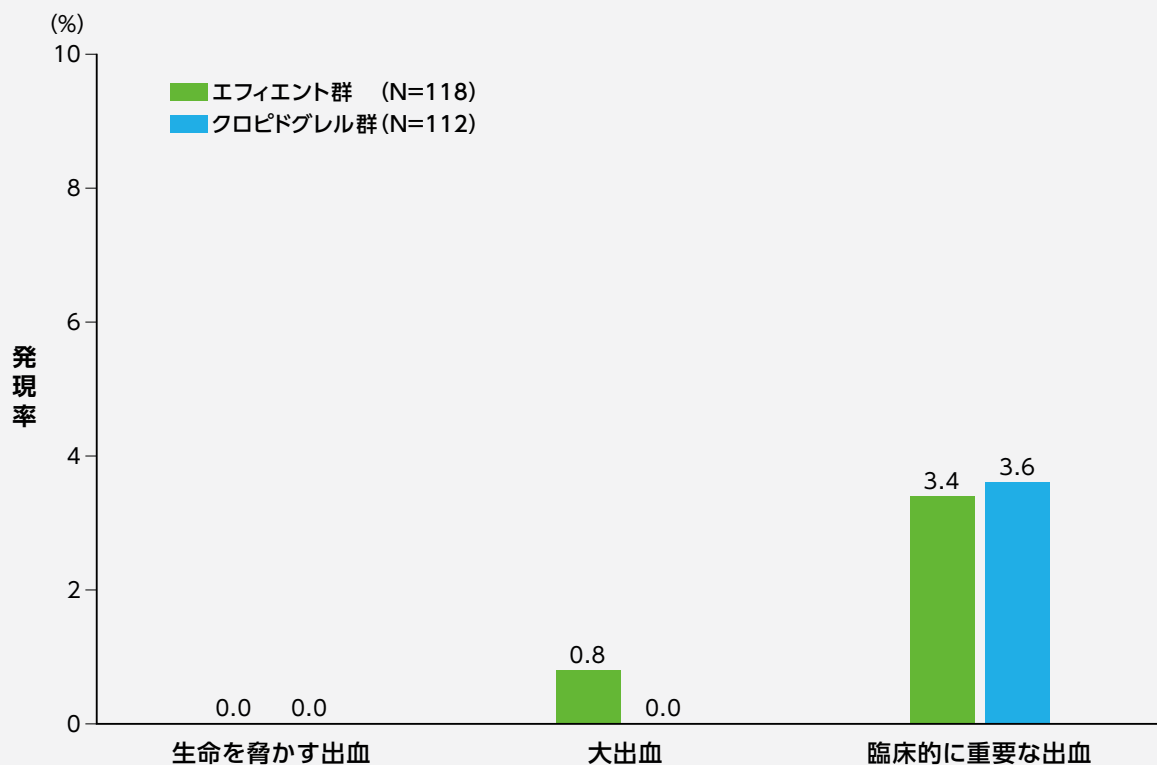
脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩との二重盲検比較試験 (PRASTRO-III)

〈出血性イベント発現率〉

投与開始日から投与終了・中止後14日目までに認められた出血性イベントの発現状況は以下のとおりです。

エフィエント群では、生命を脅かす出血が0.0% (0/118例)、大出血が0.8% (1/118例)、臨床的に重要な出血が3.4% (4/118例)に発現しました。クロピドグレル群では、生命を脅かす出血が0.0% (0/112例)、大出血が0.0% (0/112例)、臨床的に重要な出血が3.6% (4/112例)に発現しました。

■ 出血性イベント発現率



	N	生命を脅かす出血	大出血	臨床的に重要な出血
エフィエント群	118	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.4)
クロピドグレル群	112	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)

発現例数 (%)

社内資料：臨床的安全性の概要 (2021年12月24日承認、CTD 2.7.4.5)

2-2 3試験の併合解析結果

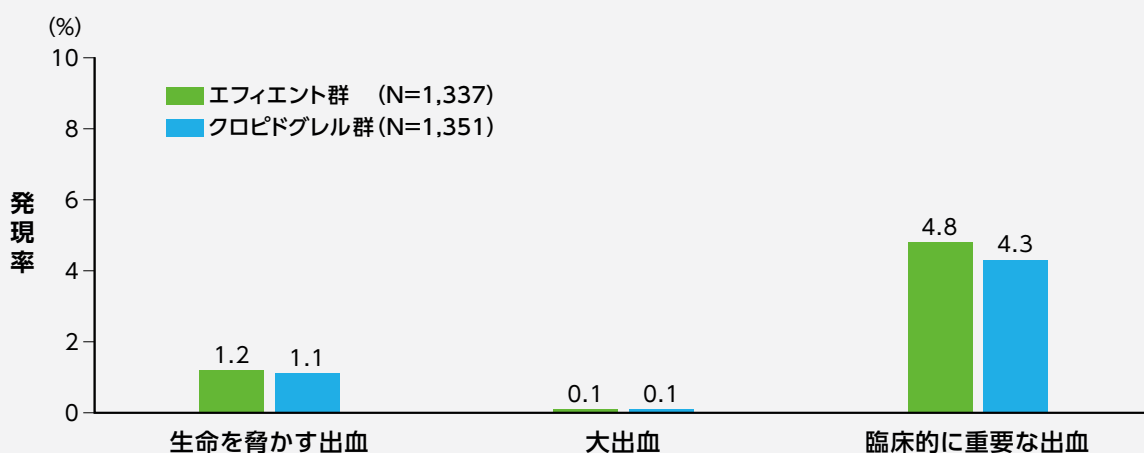
J303試験、J304試験、及びJ305試験の各安全性解析対象集団の中で、脳梗塞の病型が大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する患者のうち、リスク因子(高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往)のいずれかを有する患者での併合解析結果を示します。

〈出血性イベント発現率〉

投与開始日から投与終了・中止後14日目までに認められた出血性イベントの発現状況は以下のとおりです。

エフィエント群では、生命を脅かす出血が1.2%(16/1,337例)、大出血が0.1%(2/1,337例)、臨床的に重要な出血が4.8%(64/1,337例)に発現しました。クロピドグレル群では、生命を脅かす出血が1.1%(15/1,351例)、大出血が0.1%(1/1,351例)、臨床的に重要な出血が4.3%(58/1,351例)に発現しました。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、1.074(0.783~1.473)であり、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に投与群間で明らかな差はありませんでした。

■ 出血性イベント発現率



	N	生命を脅かす出血	大出血	臨床的に重要な出血
エフィエント群	1,337	16(1.2)	2(0.1)	64(4.8)
クロピドグレル群	1,351	15(1.1)	1(0.1)	58(4.3)

発現例数(%)

社内資料：臨床的安全性の概要(2021年12月24日承認、CTD 2.7.4.5)

なお、J303試験、J304試験、及びJ305試験の試験ごとの出血性イベントの発現率及びクロピドグレル群に対するエフィエント群のハザード比は、併合解析結果と同様の傾向でした。

3. 低体重の患者における出血性イベントの発現状況

3-1 3試験の併合解析結果

J303試験、J304試験、及びJ305試験の各安全性解析対象集団の中で、脳梗塞の病型が大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に該当する患者のうち、リスク因子(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おける体重別の併合解析結果を示します。

〈体重別の出血性イベント発現率〉

投与開始日から投与終了・中止後14日目までに認められた出血性イベント(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、エフィエント群では体重50kg以下で6.9%(5/72例)、50kg超で5.9%(75/1,265例)であり、50kg以下と50kg超で発現率に大きな差異は認められませんでした。

しかし、エフィエント群では、体重50kg以下の患者は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みられました。また、50kg以下の患者では、出血性イベントの発現率はクロピドグレル群4.5%(3/67例)であり、エフィエント群で発現率がやや高い結果でした。

■ 体重別の出血性イベント発現率

	エフィエント群		クロピドグレル群	
	50kg以下 (N=72)	50kg超 (N=1,265)	50kg以下 (N=67)	50kg超 (N=1,284)
出血性イベント	5(6.9)	75(5.9)	3(4.5)	71(5.5)
生命を脅かす出血	2(2.8)	14(1.1)	0(0.0)	15(1.2)
大出血	0(0.0)	2(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
臨床的に重要な出血	3(4.2)	61(4.8)	3(4.5)	55(4.3)

発現例数(%)

社内資料：臨床的安全性の概要(2021年12月24日承認、CTD 2.7.4.5)

3-2 高齢(75歳以上)又は低体重(50kg以下)の虚血性脳血管障害患者(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たクロピドグレル硫酸塩との二重盲検比較試験 (PRASTRO-II)

〈体重別の出血性イベント発現率〉

投与開始日から投与終了・中止後14日目までに認められた体重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、エフィエント3.75mg群で3.5%(3/85例)、エフィエント2.5mg群で1.4%(1/74例)でした。

■ 体重別の出血性イベント発現率

	エフィエント群				クロピドグレル群	
	3.75mg (N=216)		2.5mg (N=215)		50mg (N=223)	
	50kg以下 (N=85)	50kg超 (N=131)	50kg以下 (N=74)	50kg超 (N=141)	50kg以下 (N=87)	50kg超 (N=136)
出血性イベント	3 (3.5)	6 (4.6)	1 (1.4)	3 (2.1)	1 (1.1)	7 (5.1)
生命を脅かす出血	2 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床的に重要な出血	1 (1.2)	5 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (1.1)	7 (5.1)

発現例数(%)

社内資料：高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験
(2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.5)

体重50kg以下の患者では、出血の危険性が増大するおそれがあります。出血に十分注意し、慎重に投与してください。なお、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1日1回2.5mgへの減量も考慮してください。

参考：国内第Ⅲ相試験 —有効性—

1. J303試験

1-1 脳心血管系イベントの発現率

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）の発現率は、エフィエント群3.9%（73/1,885例）、クロピドグレル群3.7%（69/1,862例）でした（リスク比 1.045、95%信頼区間 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エフィエント群の非劣性は検証されませんでした。

■脳心血管系イベントの発現率

	エフィエント群	クロピドグレル群 ^{a)}	リスク比 ^{b)} [95%信頼区間]
脳心血管系イベント発現率 (例数)	3.9% (73/1,885)	3.7% (69/1,862)	1.045 [0.757～1.443]

a) 69例のうち1例で脳梗塞と心筋梗塞の両方が発現

b) エフィエント群/クロピドグレル群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

社内資料：虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験（2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.4）

1-2 病型別の脳心血管系イベントの発現率

TOAST分類の病型別の脳心血管系イベントの発現率は以下のとおりでした。

■ 病型別の脳心血管系イベントの発現率

虚血性脳血管障害 ^{a)}	脳心血管系イベント発現率(例数)		リスク比 [95%信頼区間]
	エフィエント群	クロピドグレル群	
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

社内資料：虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験(2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.4)

2. J305試験

2-1 脳心血管系イベントの発現率

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）の発現率は、エフィエント群6.8%（8/118例）、クロピドグレル群7.1%（8/112例）でした（リスク比 0.949、95%信頼区間 0.369～2.443）。

■脳心血管系イベントの発現率

	エフィエント群	クロピドグレル群	リスク比 ^{a)} [95%信頼区間]
脳心血管系イベント発現率 (例数)	6.8% (8/118)	7.1% (8/112)	0.949 [0.369～2.443]

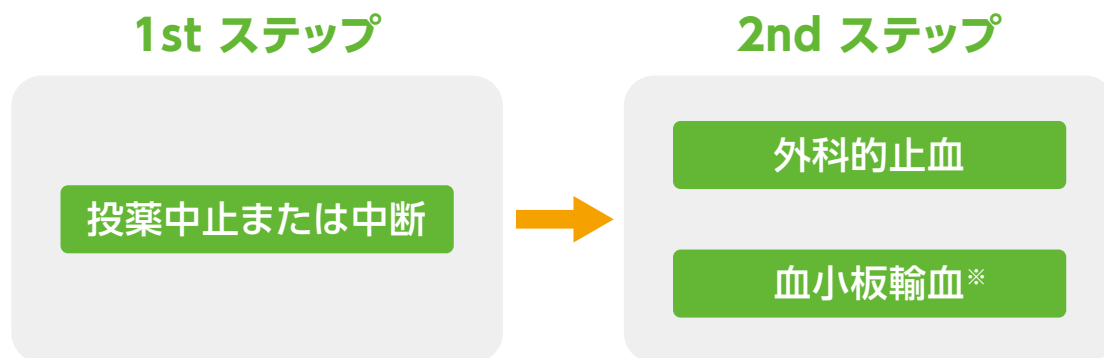
a) エフィエント群/クロピドグレル群

対象期間：投与開始から投与終了・中止の翌日まで

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
(2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.3)

異常が認められたときの対応

出血の部位、程度により異なりますが、一般的に以下の処置がとられます。



投与中は出血の危険性について十分に注意していただき、出血を示唆する症状(あざができる、尿が赤色になる等)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してください。

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。本剤に特異的な解毒剤は知られていませんので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮してください。

※ガイドライン等を参照のうえ、適切な処置を行ってください。

本剤の最新の電子添文等は、専用アプリ「添文ナビ」より
GS1バーコードを読み取りの上、ご参照下さい。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先を含む)



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 9:00~17:30(土、日、祝日、当社休日を除く)〕

EFT7RM0202
2022年10月改訂