

プラスグレル錠/OD錠「DSEP」の 適正使用について

〈出血関連事象〉

○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

監修：社会福祉法人恩賜財団済生会 富田林医療福祉センター 総長 宮崎 俊一 先生

抗血小板剤

薬価基準収載

プラスグレル錠/OD錠「DSEP」

プラスグレル塩酸塩製剤

PRASUGREL TABLETS, OD TABLETS 「DSEP」

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

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、咯血、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

プラスグレル錠・OD錠「DSEP」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。

プラスグレル錠・OD錠「DSEP」は、2023年8月に以下の効能及び効果で承認を取得しました。

○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

※プラスグレル錠・OD錠「DSEP」は、先発医薬品であるエフィエントが取得している「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、用法及び用量の承認は取得しておりません。

プラスグレル錠・OD錠「DSEP」の先発医薬品であるエフィエントの心臓領域における国内第Ⅲ相試験では、総症例1,055例中487例(46.2%)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、血尿、血管穿刺部位血腫及び皮下血腫等の出血関連事象でした。

本冊子では、「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患」の適応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。

本冊子をプラスグレル錠・OD錠「DSEP」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。

— 本冊子における出血性イベントと外的要因の定義等 —

■出血性イベントの定義

分類	定義
大出血	頭蓋内出血又はヘモグロビン5g/dL以上の低下を伴う臨床的に明らかな出血 [2単位(1単位:200mL相当)の輸血は、ヘモグロビン1g/dLの増加と換算する。]
小出血	ヘモグロビン3g/dL以上5g/dL未満の低下を伴う臨床的に明らかな出血 [2単位(1単位:200mL相当)の輸血は、ヘモグロビン1g/dLの増加と換算する。]
臨床的に重要な出血	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する。 1)重要部位の出血(後腹膜、心臓腔内、後眼房出血[硝子体出血や網膜出血]、脊髄内腔、関節内など) 2)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) 3)外的要因によらない肉眼的血尿 4)耳鼻科的処置を要する鼻出血 5)歯科的処置を要する歯肉出血 6)医師が投与中止又は中断を必要と判断した出血

※本冊子では、原則として、冠動脈バイパス術(CABG)に関連しない出血性イベントを記載しています。

■外的要因の定義

- CABGの合併症
- PCIの合併症
- その他の外傷による出血

■臨床試験

本冊子に記載されている臨床試験ではアスピリンが併用されている症例が含まれています。

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

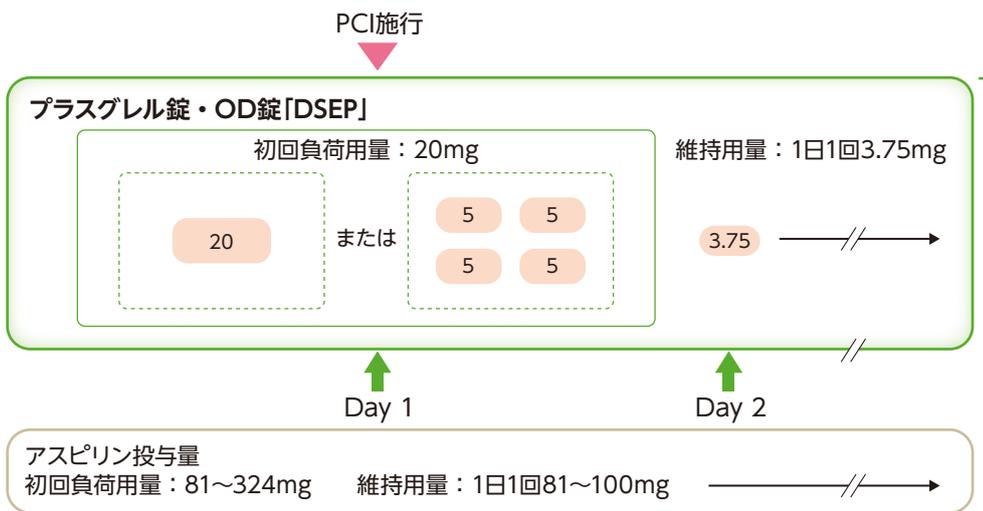
※プラスグレル錠・OD錠「DSEP」は、先発医薬品であるエフィエントが取得している「虚血性脳血管障害(大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う)後の再発抑制(脳梗塞発症リスクが高い場合に限る)」の効能又は効果、用法及び用量の承認は取得しておりません。

投与方法・投与スケジュール

- スtent留置患者へ本剤を投与するときは該当医療機器の電子添文を必ずご参照ください。
- 空腹時の投与は避けることが望ましいです(初回負荷投与を除く)。
- OD錠の場合は、口腔内で崩壊後は唾液又は水で飲み込みます。また、寝たままの状態では、水なしで服用させないでください。

〈初回負荷投与をする場合〉

投与開始日に初回負荷用量として、プラスグレルとして20mg、アスピリン81~324mgを投与し、初回負荷投与翌日以降は維持用量として、プラスグレルとして3.75mg、アスピリン81~100mgを1日1回投与します。



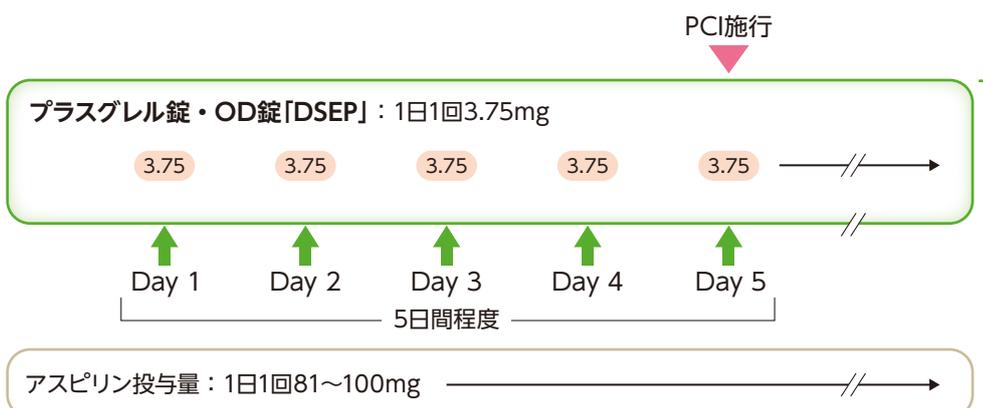
- スtentの種類等に応じた期間投与します。
- 抗血小板薬二剤併用療法終了後は国内外のガイドライン等を参照します。

〈初回負荷投与をしない場合〉

投与開始日より、プラスグレルとして3.75mg、アスピリン81~100mgを1日1回投与します。

※PCI施行前に本剤を投与する場合は、5日間程度投与してください。

5日間程度投与されている場合、初回負荷投与(投与開始日に20mgを投与すること)は必須ではありません(本剤による血小板凝集抑制作用は5日間で定常状態に達することが想定されます)。



- スtentの種類等に応じた期間投与します。
- 抗血小板薬二剤併用療法終了後は国内外のガイドライン等を参照します。

効能又は効果／投与方法

臨床試験

高年齢／低体重／脳梗塞の既往
出血発現状況

投与タイミング／C A B G 施行患者

異常時の対応

出血関連事象について

1. 臨床試験における出血性イベントの発現状況 (先発医薬品の臨床試験)

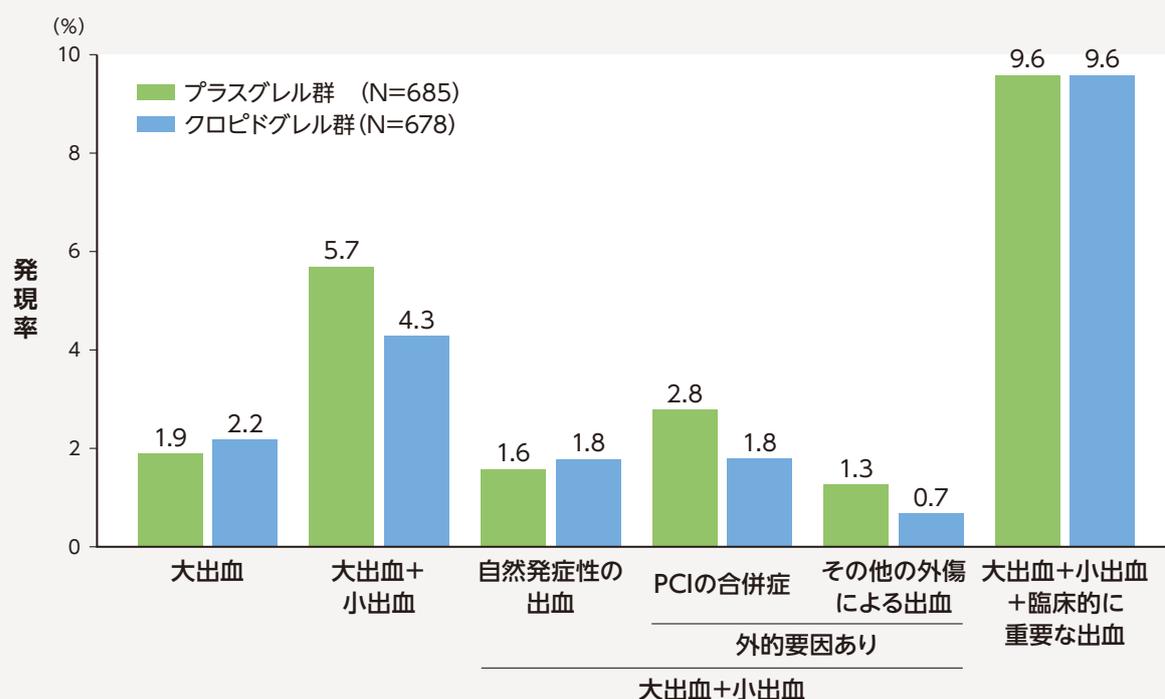
1-1 ACS-PCI対象試験における出血性イベントの発現状況

ACS-PCI対象試験：経皮的冠動脈インターベンションを施行予定の急性冠症候群患者におけるクロピドグレル硫酸塩を対照とした二重盲検比較試験 (PRASFIT-ACS)

〈発現率〉

「大出血」の発現率は、プラスグレル群で1.9%、クロピドグレル群で2.2%でした。「大出血及び小出血」の発現率は、プラスグレル群で5.7%、クロピドグレル群で4.3%でした。「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現率は、両群ともに9.6%でした。

■ 出血性イベント発現率



	N	大出血	大出血+小出血	大出血+小出血			大出血+小出血+臨床的に重要な出血
				自然発症性の出血	外的要因あり		
					PCIの合併症	その他の外傷による出血	
プラスグレル群	685	13 (1.9)	39 (5.7)	11 (1.6)	19 (2.8)	9 (1.3)	66 (9.6)
クロピドグレル群	678	15 (2.2)	29 (4.3)	12 (1.8)	12 (1.8)	5 (0.7)	65 (9.6)

発現例数 (%)

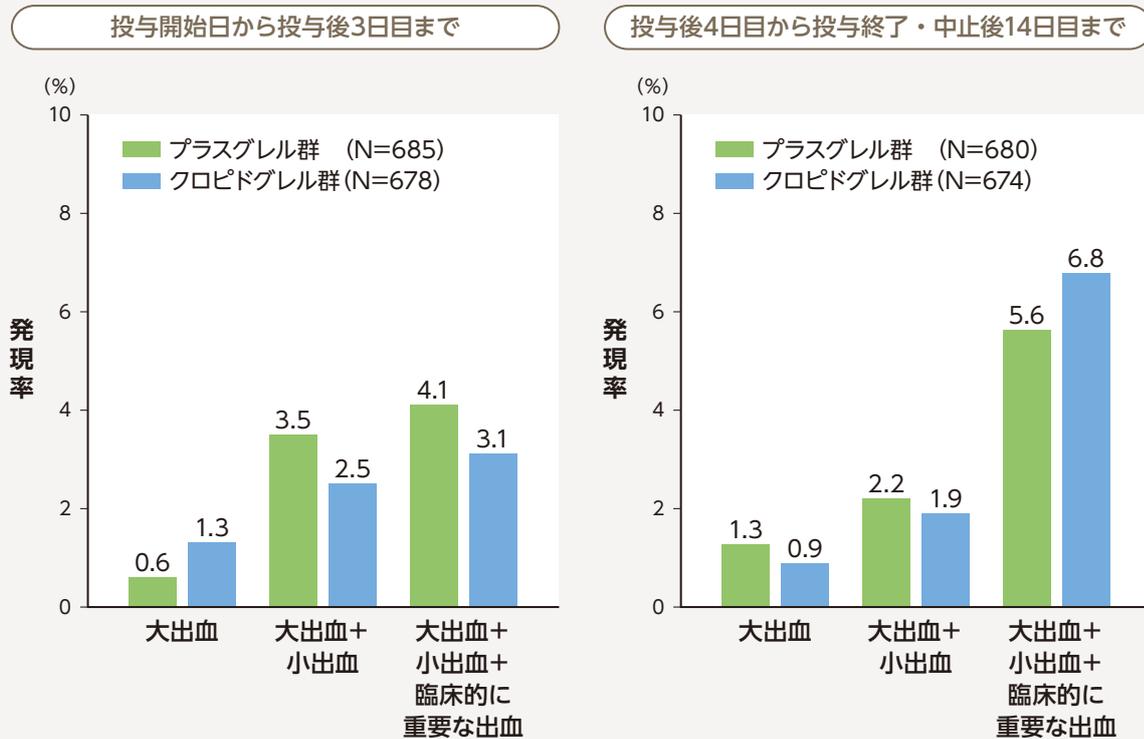
第Ⅲ相試験 ACS (エフィエント錠: 2014年3月24日承認、CTD2.7.6.27)

〈発現時期別〉

出血性イベントの発現は、プラスグレル群及びクロピドグレル群ともに、投与開始後約3日目までに増加し、その後ほぼ一定の割合で推移しました。

投与開始日から投与後3日目までの「大出血」の発現率は、プラスグレル群で0.6%、クロピドグレル群で1.3%でした。投与後4日目から投与終了・中止後14日目まででは、プラスグレル群で1.3%、クロピドグレル群で0.9%でした。

■ 出血性イベントの時期別発現状況



	投与開始日から投与後3日目まで				投与後4日目から投与終了・中止後14日目まで			
	N	大出血	大出血+小出血	大出血+小出血+臨床的に重要な出血	N	大出血	大出血+小出血	大出血+小出血+臨床的に重要な出血
プラスグレル群	685	4 (0.6)	24 (3.5)	28 (4.1)	680	9 (1.3)	15 (2.2)	38 (5.6)
クロピドグレル群	678	9 (1.3)	17 (2.5)	21 (3.1)	674	6 (0.9)	13 (1.9)	46 (6.8)

発現例数 (%)

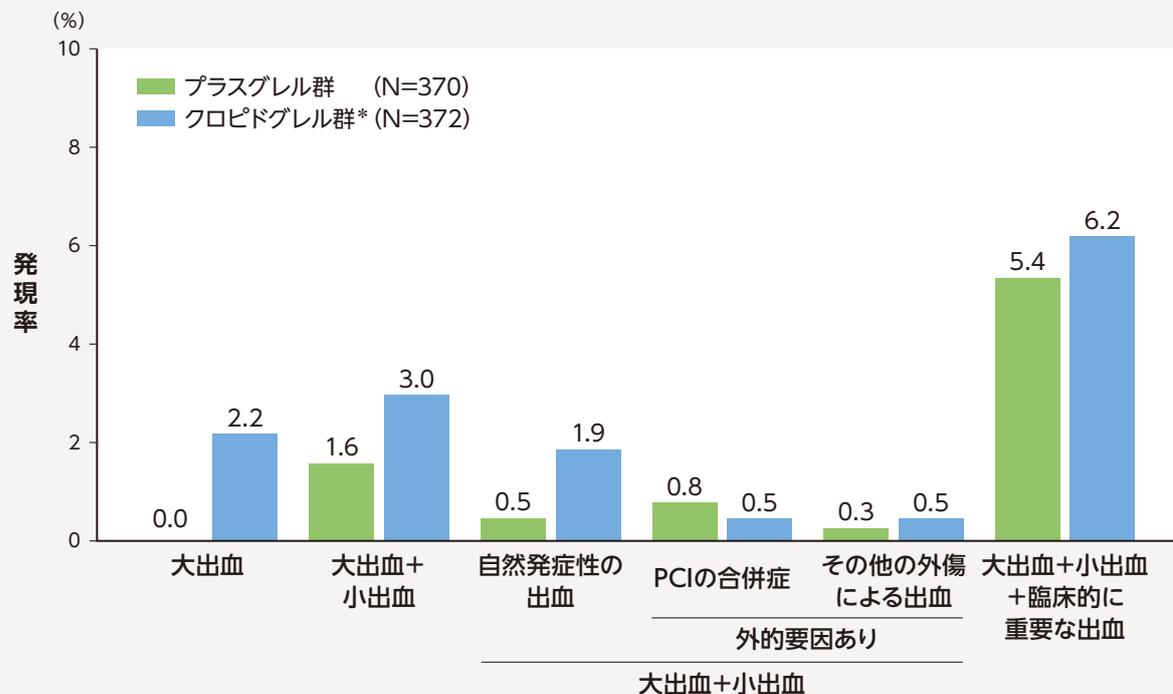
1-2 待機的PCI対象試験における出血性イベントの発現状況

待機的PCI対象試験：待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者における
クロピドグレル硫酸塩を参照薬とした二重盲検試験 (PRASFIT-Elective)

〈発現率〉

「大出血」の発現率は、プラスグレル群で発現なし、クロピドグレル群*で2.2%でした。「大出血及び小出血」の発現率は、プラスグレル群で1.6%、クロピドグレル群*で3.0%でした。「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現率は、プラスグレル群で5.4%、クロピドグレル群*で6.2%でした。

■ 出血性イベント発現率



	N	大出血	大出血+小出血	大出血+小出血			大出血+小出血+臨床的に重要な出血
				自然発症性の出血	外的要因あり		
					PCIの合併症	その他の外傷による出血	
プラスグレル群	370	0 (0.0)	6 (1.6)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	20 (5.4)
クロピドグレル群*	372	8 (2.2)	11 (3.0)	7 (1.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	23 (6.2)

*参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではありません。

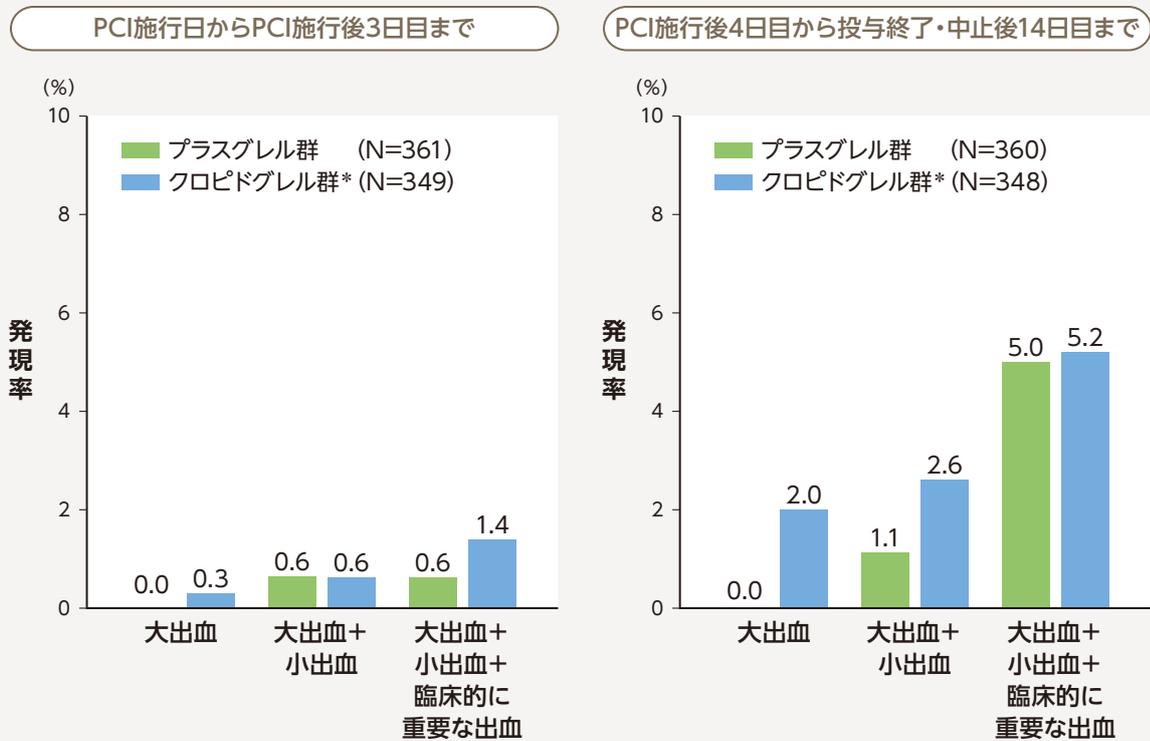
発現例数 (%)

第Ⅲ相試験 待機的 (エフィエント錠:2014年3月24日承認、CTD2.7.6.28)

〈発現時期別〉

出血性イベントの発現は、プラスグレル群及びクロピドグレル群*ともに、投与終了日までゆるやかに増加しました。PCI施行当日からPCI施行3日目まで及びPCI施行後4日目から投与終了・中止後14日目までの出血性イベントの発現状況は、以下の通りです。

■ 出血性イベントの時期別発現状況



	PCI施行日からPCI施行後3日目まで				PCI施行後4日目から投与終了・中止後14日目まで			
	N	大出血	大出血+小出血	大出血+小出血+臨床的に重要な出血	N	大出血	大出血+小出血	大出血+小出血+臨床的に重要な出血
プラスグレル群	361	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	360	0 (0.0)	4 (1.1)	18 (5.0)
クロピドグレル群*	349	1 (0.3)	2 (0.6)	5 (1.4)	348	7 (2.0)	9 (2.6)	18 (5.2)

発現例数 (%)

*参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではありません。

第Ⅲ相試験 待機的 (エフィエント錠: 2014年3月24日承認、CTD2.7.6.28)

2. 特定の患者集団における出血性イベント発現状況 (先発医薬品の臨床試験)

1. 高齢者 2. 低体重の患者 3. 脳梗塞/一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者

2-1 高齢者

高齢の患者では、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。

先発医薬品のACS-PCI対象試験並びに待機的PCI対象試験における出血性イベントの発現率は、75歳以上の患者で高い傾向がみられました。

■ 年齢別の出血性イベント発現率

ACS-PCI 対象試験	プラスグレル群		クロピドグレル群	
	75歳未満 (N = 520)	75歳以上 (N = 165)	75歳未満 (N = 530)	75歳以上 (N = 148)
大出血	7 (1.3)	6 (3.6)	9 (1.7)	6 (4.1)
大出血+小出血	21 (4.0)	18 (10.9)	19 (3.6)	10 (6.8)
大出血+小出血+臨床的に重要な出血	39 (7.5)	27 (16.4)	43 (8.1)	22 (14.9)

発現例数 (%)

待機的PCI 対象試験	プラスグレル群		クロピドグレル群*	
	75歳未満 (N = 284)	75歳以上 (N = 86)	75歳未満 (N = 279)	75歳以上 (N = 93)
大出血	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	4 (4.3)
大出血+小出血	4 (1.4)	2 (2.3)	6 (2.2)	5 (5.4)
大出血+小出血+臨床的に重要な出血	13 (4.6)	7 (8.1)	13 (4.7)	10 (10.8)

発現例数 (%)

* 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではありません。

臨床的安全性の概要 (エフィエント錠: 2014年3月24日承認、CTD 2.7.4.5)

2-2 低体重の患者

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、必要に応じて維持用量1日1回2.5mgへの減量も考慮してください。

先発医薬品のACS-PCI対象試験並びに待機的PCI対象試験における出血性イベントの発現率は、体重50kg以下の患者で高い傾向がみられました。

■ 体重別の出血性イベント発現率

ACS-PCI対象試験	プラスグレル群		クロピドグレル群	
	50kg以下 (N=85)	50kg超 (N=599)	50kg以下 (N=72)	50kg超 (N=606)
大出血	5 (5.9)	8 (1.3)	2 (2.8)	13 (2.1)
大出血+小出血	15 (17.6)	24 (4.0)	7 (9.7)	22 (3.6)
大出血+小出血+臨床的に重要な出血	19 (22.4)	46 (7.7)	13 (18.1)	52 (8.6)

発現例数 (%)

待機的PCI対象試験	プラスグレル群		クロピドグレル群*	
	50kg以下 (N=34)	50kg超 (N=336)	50kg以下 (N=40)	50kg超 (N=332)
大出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.4)
大出血+小出血	2 (5.9)	4 (1.2)	1 (2.5)	10 (3.0)
大出血+小出血+臨床的に重要な出血	6 (17.6)	14 (4.2)	2 (5.0)	21 (6.3)

発現例数 (%)

* 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではありません。

臨床的安全性の概要 (エフィエント錠: 2014年3月24日承認、CTD2.7.4.5)

2-3 脳梗塞/一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者

脳梗塞又はTIAの既往歴のある患者では、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。

海外ACS第Ⅲ相試験(海外データ)

先発医薬品の海外ACS第Ⅲ相試験^{*}におけるプラスグレレル群の脳梗塞/TIA既往の有無別の「大出血及び小出血」の発現率は、「既往あり」で7.8%、「既往なし」で4.4%でした。

■脳梗塞/TIA既往の有無別の「大出血及び小出血」の発現率(海外データ)

海外ACS第Ⅲ相試験	プラスグレレル群		クロピドグレレル群	
	既往あり (N=257)	既往なし (N=6,484)	既往あり (N=252)	既往なし (N=6,464)
大出血+小出血	20 (7.8) ^{*1}	283 (4.4)	10 (4.0) ^{*2}	221 (3.4)

発現例数 (%)

*1 頭蓋内出血6例 *2 頭蓋内出血なし

※初回負荷用量60mg、維持用量10mg/日投与

臨床的安全性の概要(エフィエント錠:2014年3月24日承認、CTD2.7.4.5)

注)本剤の承認用量は初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日です。

なお海外では、有効性及び出血性イベントの複合エンドポイントに関する事後の解析結果から、脳梗塞又はTIAの既往はリスク因子であることが判明し、禁忌に設定されています。

参考:先発医薬品の国内第Ⅲ相試験(ACS-PCI対象試験及び待機的PCI対象試験)

プラスグレレル群の脳梗塞/TIA既往の有無別の「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現率は、「既往あり」で11.1%、「既往なし」で8.1%でした。

■脳梗塞/TIAの既往の有無別の「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現率

ACS-PCI対象試験及び待機的PCI対象試験	プラスグレレル群		クロピドグレレル群	
	既往あり (N=18)	既往なし (N=1,037)	既往あり (N=18)	既往なし (N=1,032)
大出血+小出血+臨床的に重要な出血	2 (11.1) [*]	84 (8.1)	1 (5.6) [*]	87 (8.4)

発現例数 (%)

* 頭蓋内出血なし

臨床的安全性の概要(エフィエント錠:2014年3月24日承認、CTD2.7.4.5)

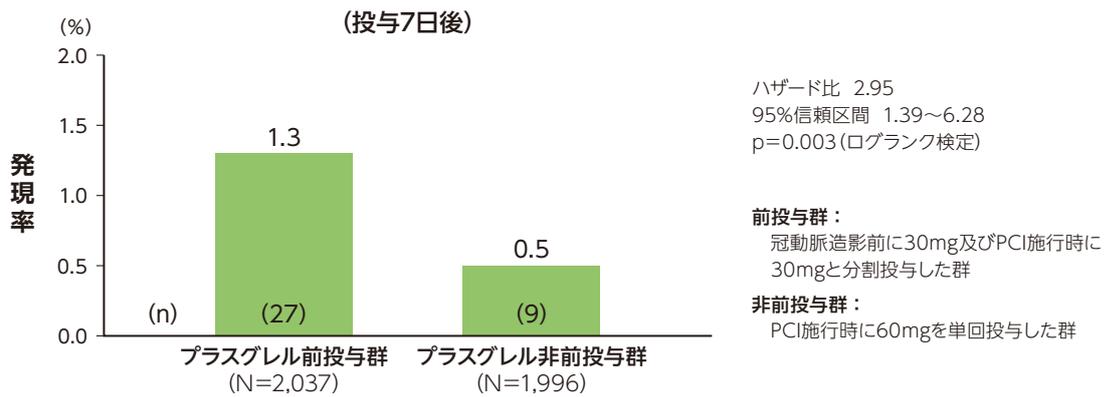
3. PCI施行時の投与タイミング別の出血性イベント(先発医薬品の臨床試験)

冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、出血のリスクが高まるので、十分注意してください。

ACCOAST試験(海外データ)

非ST上昇心筋梗塞患者を対象とした先発医薬品の海外臨床試験(ACCOAST試験)において、初回負荷投与量60mgをPCI施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前(平均約4時間前)に30mg及びPCI施行時に30mgと分割投与した場合に、さら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ります。

■ PCI施行時の投与タイミングの違いによる大出血の発現率(海外データ)



海外ACCOAST試験(エフィエント錠：2014年3月24日承認、CTD2.7.6.32)

注)本剤の承認用量は初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日です。

4. 冠動脈バイパス術(CABG)施行患者における出血性イベントの発現状況

(先発医薬品の臨床試験)

CABGを施行する場合には14日以上十分な休薬期間を設定することが望ましいですが、十分な休薬期間を設定できない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察してください。

先発医薬品のACS-PCI対象試験並びに待機的PCI試験において、プラスグレルの最終投与後14日以内にCABGが施行された患者は13名であり、集計可能な患者でのCABGに関連した「大出血及び小出血」の発現率は92.3%でした。投与終了翌日までにCABGを施行した場合を除くと、休薬期間は6日間1名、8日間2名、12日間2名、14日間1名でした。

■最終投与後14日以内にCABGが施行された患者における出血性イベント

	ACS-PCI対象試験 (N=10)	待機的PCI対象試験 (N=3)	計 (N=13)
大出血	7	2	9
小出血	2	1	3
大出血+小出血	9	3	12 (92.3)

発現例数 (%)

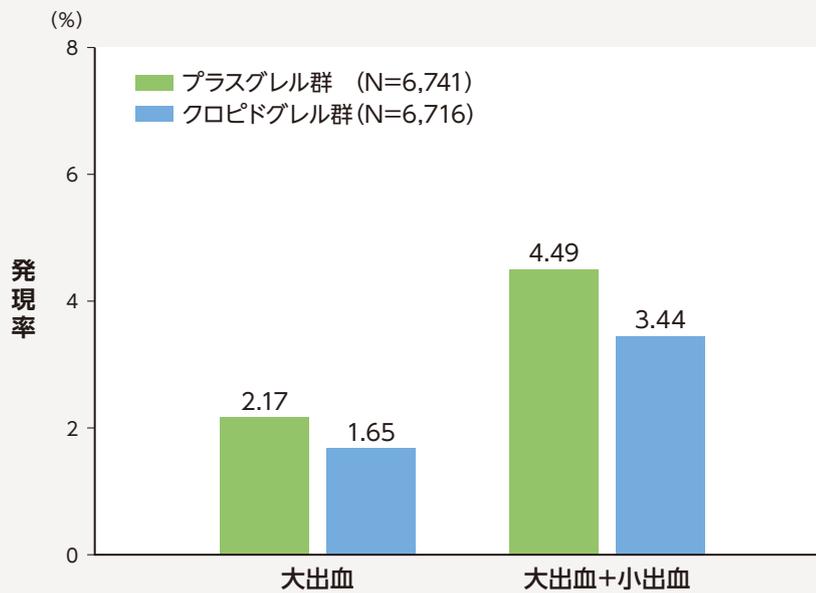
臨床的安全性の概要 (エフィエント錠: 2014年3月24日承認、CTD2.7.4.5)

参考：海外ACS第Ⅲ相試験における出血性イベントの発現状況（海外データ）

〈発現率〉

先発医薬品の海外ACS第Ⅲ相試験*における「大出血」の発現率は、プラスグレル群で2.17%、クロピドグレル群で1.65%でした。「大出血及び小出血」の発現率は、プラスグレル群で4.49%、クロピドグレル群で3.44%でした。

■ 出血性イベント発現率（海外ACS第Ⅲ相試験、海外データ）



	N	大出血	ハザード比 (95%信頼区間) p値	大出血+ 小出血	ハザード比 (95%信頼区間) p値
プラスグレル群	6,741	146 (2.17)	1.315 (1.028~1.683) p=0.029	303 (4.49)	1.314 (1.107~1.559) p=0.002
クロピドグレル群	6,716	111 (1.65)		231 (3.44)	

*初回負荷用量60mg、維持用量10mg/日投与

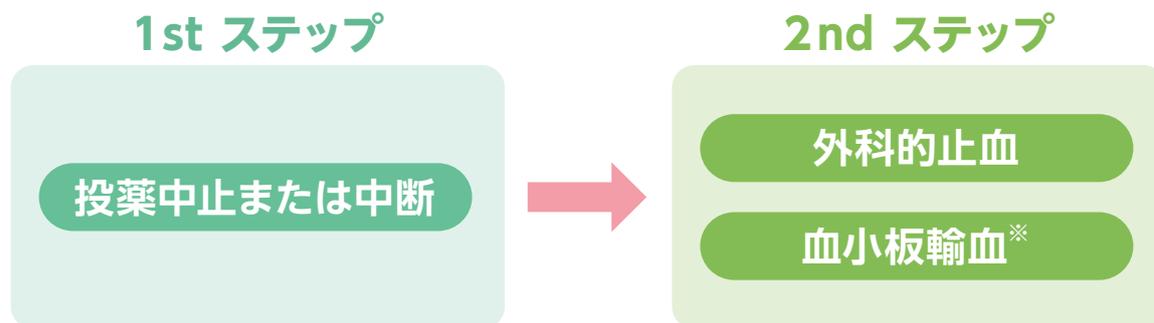
発現例数 (%)
(ログランク検定)

臨床的安全性の概要 (エフィエント錠：2014年3月24日承認、CTD2.7.4.5)

注)本剤の承認用量は初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日です。

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。

効能又は効果／投与方法

臨床試験

高年齢／低体重／脳梗塞の既往
出血発現状況

投与タイミング／C A B G 施行患者

異常時の対応

☆最新の電子添文は以下のホームページに掲載しております。

- ・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>

- ・弊社ホームページ:

<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>

また、専用アプリ「添文ナビ」より、GS1 データバーを読み取ることも電子添文等をご参照いただけます。

プラスゲレル錠・OD錠 [DSEP] 
(01)14987081186003

【お問い合わせ先及び文献請求先】

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  0120-100-601 受付時間: 平日9:00~17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1