

セレキシパグ及びクロピドグレル硫酸塩含有製剤の 併用時の安全性について

令和2年4月20日
医薬安全対策課

1. 経緯

- セレキシパグは、「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果とする医薬品である。また、クロピドグレル硫酸塩(以下「クロピドグレル」という。)及びクロピドグレル・アスピリンは、抗血小板作用による様々な効能・効果を持つ医薬品である。
- セレキシパグとCYP2C8の強い阻害剤であるgemfibrozilの併用下において、セレキシパグの活性代謝物(MRE-269)の濃度が大幅に上昇する(MRE-269のC_{max}及びAUC_{0-∞}は単独投与時の3.6倍及び11倍に増加)ことが、セレキシパグの製造販売後に明らかになった。
- セレキシパグとクロピドグレル含有製剤の併用時の知見は得られていなかったものの、クロピドグレルは米国の薬物相互作用ガイドラインにおいてCYP2C8の強い阻害剤とされていたことから、両医薬品の併用は禁忌とすることが適切と判断され、平成30年3月20日、各添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項において注意喚起するよう改訂指示通知が発出された。
- 今般、セレキシパグの製造販売業者より、セレキシパグとクロピドグレルを併用した際の薬物動態に係る試験(AC-065-117試験)が実施され、その結果をもとに、2剤の併用に係る添付文書上の注意喚起の見直しについて独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談がなされたことから、当該注意喚起についての見直しを検討することとした。

2. 調査結果

(1) AC-065-117試験について

- クロピドグレルの併用によるセレキシパグ及びMRE-269の薬物動態及び安全性への影響を検討するため、健康成人22例を対象に、セレ

キシパグ 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回、10 日間経口投与し、セレキシパグ投与開始第 4 日目にクロピドグレル 1 回 300 mg を、続いて第 5～10 日目にクロピドグレルを 1 日 1 回 75 mg 経口投与した。

- セレキシパグの活性代謝物である MRE-269 について、C_{max} 及び AUC はセレキシパグ単独投与時と比べ、クロピドグレル併用時で最大 1.90 倍及び 2.70 倍であった。重篤な副作用は認められなかった。
- AC-065-117 試験で得られたクロピドグレル併用時の MRE-269 の曝露量は、血漿中非結合型分率も踏まえると中等度肝機能障害被験者における曝露量と同程度と推察された。

※セレキシパグの製造販売承認審査時、中等度肝機能障害被験者において、セレキシパグ 0.4mg 投与時の MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 1.4 及び 2.2 倍となり、また、MRE-269 の血漿中非結合型分率は約 1.3 倍に増加したとの結果が得られている。この結果を踏まえ、中等度肝機能障害の患者は、「1 日 1 回に減量して投与を開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮すること。」との注意喚起がなされた上で、投与可能となっている。

(2) 製造販売後におけるセレキシパグとクロピドグレル含有製剤の併用に関する使用経験について

- セレキシパグの製造販売承認後、全症例を対象とした使用成績調査が実施されている。当該使用成績調査において、令和元年 11 月時点での 1,542 例中、クロピドグレル含有製剤を併用した症例は 12 例収集されているが、2剤の併用との因果関係が否定できない副作用はなかった。
- セレキシパグの製造販売後に機構に報告された外国副作用報告において、令和元年 12 月時点で、クロピドグレル含有製剤が併用された副作用症例は 52 例であった。情報不足である、他の要因を否定できないといった限界はあるものの、2剤の併用との因果関係が強く示唆される症例はなかった。

(3) その他実施された臨床試験について

- セレキシパグの製造販売承認取得者は、間歇性跛行を伴う閉塞性動脈硬化症患者に対するセレキシパグの有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照国内臨床試験（後期第Ⅱ相試験）を実施して

おり、本試験では、クロピドグレル含有製剤を含む抗血小板薬の併用（1剤のみに限る）が可能とされた。（改訂指示通知を受けて、平成30年3月20日にクロピドグレル含有製剤は併用禁止薬とされた。）

- 用法・用量は、初回投与量としてセレキシパグ 1回 0.2 mg を 1日 2回経口投与（0.4 mg/日）とされ、被験者の忍容性を勘案し、用量調節期（16週間）に 0.2 mg/日から最大 3.2 mg/日までの用量で増減して、維持用量が決定された。本剤群のうち、クロピドグレルの併用があった被験者では、クロピドグレルの併用がなかった被験者と比較して、セレキシパグの維持投与量が低い傾向が認められた。
- 重篤な副作用の発現割合は、プラセボ群で 1.7%（2/118 例）、本剤群のうちクロピドグレルの併用がなかった被験者で 1.2%（2/170 例）であり、本剤群のうちクロピドグレルの併用があった被験者（68 例）においては認められなかった。

3. 対応方針

上記の調査結果を踏まえ、セレキシパグとクロピドグレル含有製剤については併用禁忌から併用注意とし、また、併用を開始する際にはセレキシパグの減量を考慮する旨を注意喚起してはどうか。また、クロピドグレル含有製剤以外の CYP2C8 の阻害剤についても、クロピドグレル含有製剤と同様に注意喚起してはどうか。