

## 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年度第1回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和 2 年 7 月 3 日

医薬安全対策課

### 1. 背景

- 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の濃度が大幅に上昇することが、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た（平成 30 年 3 月 20 日、改訂指示通知発出）。
- 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。以下「薬物相互作用試験」という。）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した。

### 2. 調査会での検討結果

セレキシパグに関する、薬物相互作用試験、使用成績調査、後期第Ⅱ相試験等を踏まえ、以下の対応を行うことで差し支えないと判断された。

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、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する。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する。

### 3. 調査会の結果を受けて実施した措置（別紙1）

上記結果を踏まえ、厚生労働省では、本剤について添付文書の改訂指示通知を令和2年6月1日に発出した。



薬生安発 0601 第 1 号  
令和 2 年 6 月 1 日

日本製薬団体連合会  
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

### 「使用上の注意」の改訂について

令和 2 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和 2 年 4 月 20 日開催）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう貴会会員に周知徹底方お願い申し上げます。

### 記

別紙 1 から別紙 3 のとおり、速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 52 条の 2 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、法第 52 条の 3 第 2 項に基づき独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て届出を行うこと。

別紙 1

【薬効分類】 2 1 9 その他の循環器官用薬

【医薬品名】 セレキシパグ

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年6月8日付け薬生発0608第1号局長通知）に基づく改訂（新記載要領）】

下線は変更箇所

現行			改訂案
2. 禁忌 <u>クロピドグレル含有製剤を投与中の患者</u>			2. 禁忌 (削除)
10. 相互作用			10. 相互作用
10.1 併用禁忌			(削除)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
<u>クロピドグレル含有製剤</u>	<u>本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。</u>	<u>CYP2C8を阻害することにより、本剤の活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。</u>	
10.2 併用注意			10.2 併用注意

(新設)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	CYP2C8の阻害作用を有する薬剤（クロピドグレル含有製剤、デフェラシロクス等）	クロピドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物のC <sub>max</sub> 及びAUCが増加したとの報告がある。本剤の投与中にこれらの薬剤を開始する場合には、本剤の減量を考慮すること。これらの薬剤の投与中に本剤を開始する場合には、本剤を1日1回に減量して投与を開始すること。	CYP2C8を阻害することにより、本剤の活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。

別紙 2

【薬効分類】 339 その他の血液・体液用薬

【医薬品名】 クロピドグレル硫酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行			改訂案
禁忌 <u>セレキシパグを投与中の患者</u>			禁忌 (削除)
相互作用			相互作用
併用禁忌			(削除)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
セレキシパグ	<u>セレキシパグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。</u>	<u>CYP2C8を阻害することにより、セレキシパグの活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。</u>	
併用注意			併用注意

(新設)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	<u>セレキシパグ</u>	<u>セレキシパグの活性代謝物 (MRE-269) のC<sub>max</sub>及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。</u>	<u>本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。</u>

【「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年6月8日付け薬生発0608第1号局長通知）に基づく改訂（新記載要領）】

下線は変更箇所

現行			改訂案
2. 禁忌 <u>セレキシパグを投与中の患者</u>			2. 禁忌 (削除)
10. 相互作用 10.1 併用禁忌			10. 相互作用 (削除)
<u>薬剤名等</u>	<u>臨床症状・措置方法</u>	<u>機序・危険因子</u>	
<u>セレキシパグ</u>	<u>セレキシパグの活性代謝物の血中濃度が上昇</u>	<u>CYP2C8を阻害することにより、セレキシパグ</u>	

	<u>するおそれがある。</u>	<u>の活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。</u>									
<p>10.2 併用注意 (新設)</p>			<p>10.2 併用注意</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1146 470 1355 518">薬剤名等</th> <th data-bbox="1355 470 1675 518">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1675 470 1998 518">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1146 518 1355 861"><u>セレキシパグ</u></td> <td data-bbox="1355 518 1675 861"><u>セレキシパグの活性代謝物 (MRE-269) のC<sub>max</sub>及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。</u></td> <td data-bbox="1675 518 1998 861"><u>本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。</u></td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>セレキシパグ</u>	<u>セレキシパグの活性代謝物 (MRE-269) のC<sub>max</sub>及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。</u>	<u>本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。</u>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
<u>セレキシパグ</u>	<u>セレキシパグの活性代謝物 (MRE-269) のC<sub>max</sub>及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。</u>	<u>本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。</u>									

別紙 3

【薬効分類】 339 その他の血液・体液用薬

【医薬品名】 クロピドグレル硫酸塩・アスピリン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行			改訂案
禁忌 <u>セレキシパグを投与中の患者</u>			禁忌 (削除)
相互作用			相互作用
<u>併用禁忌</u>			(削除)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
<u>セレキシパグ</u>	<u>セレキシパグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。</u>	<u>クロピドグレルのグルクロン抱合体がCYP2C8を阻害することにより、セレキシパグの活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。</u>	

併用注意 (新設)	併用注意		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	セレキシパグ	<u>セレキシパグの活性代謝物 (MRE-269) のC<sub>max</sub>及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。</u>	<u>クロピドグレルのグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。</u>