

調査結果報告書

令和2年3月16日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [販売名] 別添1のとおり
[一般名] 別添1のとおり
[承認取得者] 別添1のとおり
[効能・効果] 別添1のとおり
[用法・用量] 別添1のとおり
[調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

セレキシパグ、クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」）及びクロピドグレル・アスピリンは、別添1に示す効能・効果及び用法・用量で製造販売承認されている。

セレキシパグとクロピドグレル含有製剤の製造販売後に得られた下記の情報に基づき、両医薬品の併用は禁忌とすることが適切と判断され、各添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項において注意喚起されている。

- 健康成人を対象に、CYP2C8 の強い阻害剤である gemfibrozil の併用下におけるセレキシパグ及びセレキシパグの活性代謝物 (MRE-269) の薬物動態への影響を検討することを目的とした海外臨床試験 (AC-065-113 試験) の結果、gemfibrozil 併用時のセレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時の 1.4 倍及び 2.0 倍に、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時の 3.6 倍及び 11 倍に増加し¹、当該結果は CYP2C8 が阻害された場合のセレキシパグ及び MRE-269 の曝露量変化に関してセレキシパグの製造販売承認審査時に *in vitro* 試験結果から推定された結果を上回るものであった。これより、セレキシパグ及び MRE-269 の代謝における CYP2C8 の寄与は製造販売承認審査時の想定より大きいことが示唆された。
- 上記試験結果を踏まえると、米国の薬物相互作用ガイドライン (Drug Development and Drug Interactions²) (平成 28 年 9 月版) において gemfibrozil と同じく CYP2C8 の「Strong index inhibitors」とされているクロピドグレルをセレキシパグと併用した場合、MRE-269 の AUC が gemfibrozil 併用時と同程度増加する可能性があり、その場合、MRE-269 の曝露量増加により、低血圧等の重篤な副作用が増強する懸念が大きいと考えられた。

¹ Bruderer S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83: 2778-88

² <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>

今般、セレキシパグの製造販売承認取得者より、セレキシパグとクロピドグレルの薬物相互作用試験（AC-065-117 試験）の成績を主な根拠として、セレキシパグの添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に記載されているクロピドグレルに関する記載を削除し、「併用注意」の項に CYP2C8 阻害剤を追記する旨の相談が申し込まれたことを受け、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は本調査を行った。

機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目（別添 1 参照）についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

III. 製造販売承認取得者より提出された資料等の概要

本項では、特に記載のない限り、「クロピドグレル硫酸塩」の投与量は「クロピドグレル」換算量で記載する。

1. セレキシパグ及びクロピドグレルの薬物相互作用の検討（AC-065-117 試験）

クロピドグレルの併用によるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態への影響を検討した試験が実施された。試験が実施された経緯は、次のとおりである。セレキシパグの EU 添付文書（SPC）（平成 29 年 7 月版）において、AC-065-113 試験の結果を踏まえ、Contraindications に「Concomitant use of strong inhibitors of CYP2C8 (e.g., gemfibrozil; see section 4.5)」が追記された。クロピドグレルについては、中等度の CYP2C8 阻害剤 (moderate inhibitors of CYP2C8) とされ、中等度の CYP2C8 阻害剤との併用の開始又は中止にあたってはセレキシパグの用量を調節すべき旨が記載されていた。セレキシパグの海外における開発及び製造販売業者である Actelion Pharmaceuticals Ltd は、中等度の CYP2C8 阻害剤とセレキシパグとの薬物相互作用を評価する目的で、同社が中等度の CYP2C8 阻害剤と考える医薬品のうち、特に臨床使用頻度の高いと考えるクロピドグレルとの薬物相互作用試験を実施することを計画した。当該試験の概要は以下のとおりである。

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、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した（図 1）。観察期間は併用終了日から 6～8 日後まで、追跡期間は観察期間終了日から投与終了後第 30～32 日目までとされ、有害事象の有無は追跡期間終了日まで確認された。

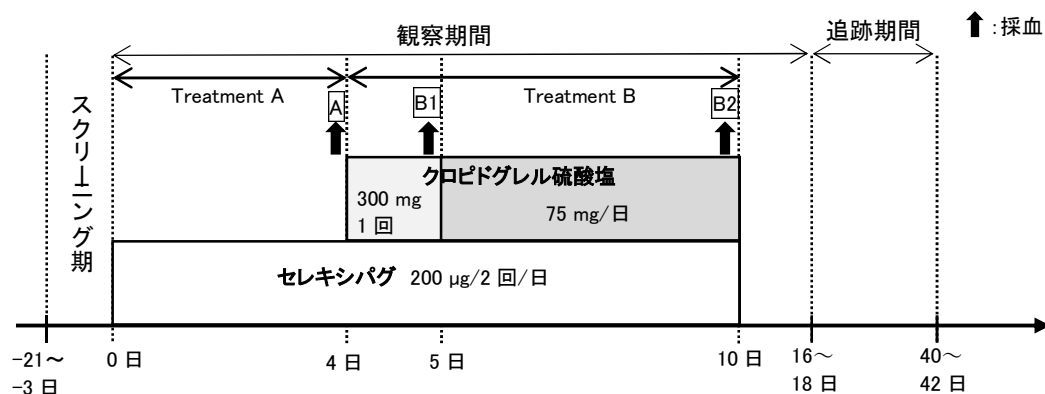


図1 試験計画の概略

セレキシバグ単独投与期(図1A)、セレキシバグ投与開始第5日目(クロピドグレル300mg投与後:図1B1)及びセレキシバグ投与開始第10日目(クロピドグレル75mg反復投与後:図1B2)のセレキシバグ及びMRE-269のPKパラメータの概要はそれぞれ表1-1及び表1-2のとおりであった。

表1-1 セレキシバグのPKパラメータに対するクロピドグレル併用の影響

| | セレキシバグ 単独投与 (21例) | クロピドグレル 300mg併用時 (21例) | クロピドグレル 75mg併用時 (20例) |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| C_{max} (ng/mL) ^a | 3.08 [2.56, 3.70] | 4.16 [3.48, 4.97] | 3.03 [2.60, 3.53] |
| セレキシバグ単独投与時との比 [90%信頼区間] | - | 1.35 [1.22, 1.50] | 0.98 [0.89, 1.08] |
| AUC_{τ} (h*ng/mL) ^a | 7.47 [6.35, 8.79] | 10.73 [9.11, 12.65] | 8.48 [7.33, 9.82] |
| セレキシバグ単独投与時との比 [90%信頼区間] | - | 1.44 [1.32, 1.56] | 1.14 [1.04, 1.26] |

a: 幾何平均値 [95%信頼区間]

表1-2 MRE-269のPKパラメータに対するクロピドグレル併用の影響

| | セレキシバグ 単独投与時 (21例) | クロピドグレル 300mg併用時 (21例) | クロピドグレル 75mg併用時 (20例) |
|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| C_{max} (ng/mL) ^a | 3.51 [2.87, 4.28] | 5.92 [5.06, 6.92] | 6.62 [5.76, 7.61] |
| セレキシバグ単独投与時との比 [90%信頼区間] | - | 1.69 [1.55, 1.84] | 1.90 [1.72, 2.11] |
| AUC_{τ} (h*ng/mL) ^a | 18.18 [15.11, 21.88] | 40.87 [35.80, 46.67] | 48.48 [42.69, 55.06] |
| セレキシバグ単独投与時との比 [90%信頼区間] | - | 2.25 [2.06, 2.46] | 2.70 [2.45, 2.96] |

a: 幾何平均値 [95%信頼区間]

安全性について、副作用の発現割合は、セレキシバグ単独投与期間(図1 Treatment A)、セレキシバグとクロピドグレル併用期間(図1 Treatment B、以下、「併用期間」)においてそ

れぞれ 40.9% (9/22 例)、90.5% (19/21 例) であった。2 例以上認められた副作用は、セレキシパグ単独投与期間では、頭痛 2 例、併用期間では、頭痛 7 例、血管穿刺部位血腫 4 例、疲労、浮動性めまい、皮膚反応及び筋肉痛各 2 例であり、当該試験で認められた副作用の重症度は、併用期間の中等度 3 例（痛風の悪化、高トリグリセリド血症及び副鼻腔炎）を除いていずれも軽度であった。

投与中止に至った副作用は、セレキシパグ単独投与期間で 0 例、併用期間で 1 例（血腫）に認められた。また、死亡も含め、重篤な副作用は認められなかった。

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

2-1. セレキシパグの使用成績調査

セレキシパグの製造販売承認にあたっては、全症例を対象とした調査により使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用に必要な措置を講じることが製造販売承認条件とされ、平成 28 年 11 月より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、1,542 例中、クロピドグレルを併用した症例は 12 例収集され、うち 8 例で因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現が報告された。重篤な副作用は 5 例 11 件（下痢及び胸水各 2 件、低血圧、右室不全、呼吸困難、深部静脈血栓症、食欲減退、喀血及び浮腫各 1 件）報告された。そのうち、セレキシパグ投与開始後にクロピドグレルの投与を開始した症例が 1 例収集されたが、副作用（頭痛及び下痢、いずれも非重篤）の発現はクロピドグレル投与開始前であった。他の症例は、セレキシパグ投与開始前からクロピドグレルが投与されていた症例であり、1 例、セレキシパグを開始し、増量後に下痢悪化が発現し、クロピドグレル中止後、軽快した症例があった。その他のセレキシパグ投与開始前からクロピドグレルが投与されていた症例は、セレキシパグの増量後に事象が発現した症例や、両医薬品の投与継続中に事象が回復した症例、クロピドグレル中止 3 か月後に事象が発現した症例であり、両医薬品の併用と事象との因果関係は判断できないと考えられた。

2-2. 外国副作用報告及び研究報告

セレキシパグの製造販売後に機構に報告した外国副作用報告において、クロピドグレルが併用された症例は 52 例であった（令和元年 12 月時点）。主な副作用は、死亡、肺炎、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、うっ血性心不全、血栓症、疾患進行であった。両医薬品の併用と事象との因果関係が強く示唆される症例はなかった。

セレキシパグとクロピドグレルの併用に関する研究報告はなかった（令和元年 12 月時点）。

2-3. その他実施された臨床試験

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、用量調節期及び用量維持期の 2 期から構成されるプラセボ対照国内臨床試験（後期第Ⅱ相試験）を、平成 28 年 8 月から平成

31年1月にかけて、84施設で実施した。なお、クロピドグレル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。また、当該試験については、セレキシパグの添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にクロピドグレル含有製剤が追記されたことを受けて、クロピドグレルを併用禁止薬とする治験実施計画書の改訂（平成30年3月20日付）が行われた。

用法・用量は、初回投与量としてセレキシパグ1回0.2mgを1日2回経口投与（0.4mg/日）とされ、被験者の忍容性を勘案し、用量調節期（16週間）に0.2mg/日から最大3.2mg/日までの用量で増減して、維持用量が決定された。用量維持期16週間は一定とされ、用量変更を要する場合は投与中止とされた。

副作用の発現割合は、プラセボ群、セレキシパグを投与された集団（以下、「本剤群」）でそれぞれ44.1%（52/118例）、81.9%（195/238例）であり、本剤群のうちクロピドグレルの併用がなかった被験者、クロピドグレルの併用があった被験者においては、それぞれ78.8%（134/170例）、89.7%（61/68例）であった。主な副作用（10例以上）は、プラセボ群では頭痛15例であり、本剤群のうち、クロピドグレルの併用がなかった被験者においては下痢、頭痛、顎痛、倦怠感、筋肉痛、軟便であり、クロピドグレルの併用があった被験者においては、顎痛、下痢、頭痛、倦怠感であった。

重篤な副作用の発現割合は、プラセボ群、本剤群でそれぞれ1.7%（2/118例）、0.8%（2/238例）であり、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）であった。本剤群のうちクロピドグレルの併用があった被験者においては、重篤な副作用の発現は認められなかった。

投与中止割合は、プラセボ群、本剤群でそれぞれ16.1%（19/118例）、16.8%（40/238例）であり、本剤群のうちクロピドグレルの併用がなかった被験者、クロピドグレルの併用があった被験者でそれぞれ16.5%（28/170例）、17.6%（12/68例）であった。副作用の発現により投与中止となった症例で認められた主な副作用（2例以上）は、プラセボ群では頭痛、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は倦怠感、下痢、頭痛及び筋肉痛、クロピドグレルの併用があった被験者では頭痛であった。また、期間全体における中止の推移にクロピドグレルの併用の有無による違いは認められなかった。

なお、セレキシパグの維持投与量について、クロピドグレルの併用の有無別の結果は表2のとおりであった。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（ $p=0.039$ ）。

表2 本剤群のうち、クロピドグレルの併用の有無別のセレキシパグの維持投与量

| セレキシパグ 維持投与量 (mg/日) | クロピドグレルの併用 | | | | 全体 (213例) | |
|---------------------------|------------|--------|-----------|--------|--------------|--------|
| | あり (57例) | | なし (156例) | | 例数 | 割合 (%) |
| | 例数 | 割合 (%) | 例数 | 割合 (%) | | |
| 0.2 | 8 | 14.0 | 4 | 2.6 | 12 | 5.6 |
| 0.4 | 3 | 5.3 | 18 | 11.5 | 21 | 9.9 |
| 0.8 | 6 | 10.5 | 15 | 9.6 | 21 | 9.9 |
| 1.2 | 5 | 8.8 | 18 | 11.5 | 23 | 10.8 |

| セレキシパグ 維持投与量 (mg/日) | クロピドグレルの併用 | | | | 全体 (213例) | |
|---------------------------|------------|--------|-----------|--------|--------------|--------|
| | あり (57例) | | なし (156例) | | 例数 | 割合 (%) |
| | 例数 | 割合 (%) | 例数 | 割合 (%) | | |
| 1.6 | 13 | 22.8 | 19 | 12.2 | 32 | 15.0 |
| 2.0 | 7 | 12.3 | 15 | 9.6 | 22 | 10.3 |
| 2.4 | 7 | 12.3 | 14 | 9.0 | 21 | 9.9 |
| 2.8 | 3 | 5.3 | 17 | 10.9 | 20 | 9.4 |
| 3.2 | 5 | 8.8 | 36 | 23.1 | 41 | 19.2 |

IV. 機構における調査の概略

1. 薬物動態及び安全性に関する調査結果

1-1. 薬物動態学的観点からの調査

セレキシパグの製造販売承認取得者は、セレキシパグ及びクロピドグレル併用時におけるセレキシパグの曝露量について、以下のように説明している。

AC-065-117 試験の成績から、クロピドグレルを1日1回300 mg (負荷用量) 又は1日1回75 mg (維持用量) 併用時には、MRE-269 の曝露量の増加が認められていること、セレキシパグについても、クロピドグレル1日1回300 mg (負荷用量) 投与において曝露量の増加が認められているものの、AC-065-113 試験の結果から懸念された、曝露量の大幅な増加ではなかったことから、クロピドグレルとの併用禁忌を維持する必要はないと考える。ただし、MRE-269 曝露量の一定の増加は認められることから、「併用注意」の項において、クロピドグレルの併用に際してはMRE-269 の曝露量の増加を考慮して用量を調節する等注意が必要と考える。

機構は、薬物動態学的観点から、以下のとおり、クロピドグレル併用時にセレキシパグを減量することにより、MRE-269 の曝露量増加による作用増強のリスクを管理することは可能と考える。

- 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は、以下の結果から、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項にて「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こと。なお、使用成績調査の結果、中等度肝機能障害を有する患者における副作用発現割合は、軽微または軽度肝機能障害を有する患者と同程度であった。
 - 正常肝機能被験者と比較して、セレキシパグ 0.4mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2.8 及び 4.5 倍、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.4 及び 2.2 倍に増加した。
 - 正常肝機能被験者と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は約 1.3 倍に増加した。
- AC-065-117 試験の結果 (MRE-269 の AUC_t がクロピドグレル 300 mg 併用後に 2.25 倍、また 75 mg 併用後に 2.70 倍) から、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た中等度肝機能障害被験者における曝露量と同程

度と言えると考えられること。

- セレキシパグは忍容性を確認しながら漸増・漸減する医薬品であり、用量調節が可能であること。

ただし、セレキシパグ投与中の患者においてクロピドグレルの併用により、MRE-269 による作用が増強するリスクは依然として想定されること、また、重篤又は重度の有害事象は報告されなかったものの、クロピドグレル併用後では、頭痛等の有害事象の発現が増加したことから、「併用注意」へと変更することについては、慎重に検討する必要があると考え、併用時の安全性も踏まえて判断する。

1-2. セレキシパグ及びクロピドグレル併用時の安全性

セレキシパグの製造販売承認取得者は、セレキシパグ及びクロピドグレル併用時の安全性について、以下のように説明している。

AC-065-117 試験において、セレキシパグ単独投与時に比べてクロピドグレル併用時の有害事象の発現割合は高かった。しかしながら、認められた有害事象について、重度又は重篤な事象は認められておらず、また、セレキシパグ及びクロピドグレルの安全性プロファイルと異なる併用時特有の事象は認められていない。また、実施中のセレキシパグの使用成績調査において、セレキシパグとクロピドグレルとの相互作用に起因したと考えられる副作用は報告されていない。さらに、間歇性跛行を伴う閉塞性動脈硬化症の患者を対象とした臨床試験においても、セレキシパグとクロピドグレルを併用した症例のうち重篤な有害事象が発現したのは1例（椎間板突出）であり、セレキシパグ投与の変更なしで軽快していること等から、報告医、報告企業ともに因果関係はないと判断している。その他、有害事象の発現状況等から、併用による安全性上の問題は認められていないと考えている。なお、当該試験の本剤群で認められた主な有害事象は、セレキシパグの添付文書において主な副作用として関連記載があることから、肺動脈性肺高血圧症に対して使用する場合と、間歇性跛行を伴う閉塞性動脈硬化症に対して使用する場合で、安全性プロファイルは類似しているものと考ええる。

また、国内外の市販後副作用報告においても、両医薬品の相互作用が疑われる症例はなかった。

以上より、セレキシパグとクロピドグレルの相互作用によると考えられる安全性上の懸念は特に認められていないこと、クロピドグレルとの併用禁忌を維持する必要性はないと考える。

しかしながら、AC-065-117 試験において、セレキシパグ単独投与時と比較して、クロピドグレル併用時には、副作用の発現割合が増加する懸念があることから、両医薬品の併用について「併用注意」の項にて注意喚起する必要があると考える。

機構は、以上の承認取得者の説明は受け入れ可能と考える。

2. 海外添付文書の記載状況

機構がセレキシパグ及びクロピドグレル含有製剤の海外添付文書の記載状況を確認した結果は以下のとおりである。

両医薬品を禁忌とした時点では、セレキシパグの米国添付文書では、クロピドグレルとの相互作用に関する記載はなく、セレキシパグのEU添付文書では、CLINICAL PARTICULARSのSpecial warnings and precautions for use及びInteraction with other medicinal products and other forms of interactionの項にクロピドグレルは中等度のCYP2C8阻害剤として記載があり、併用又は中止する場合には、セレキシパグの投与量を調整すべきとの記載があったが、AC-065-117試験の結果を受け、Actelion Pharmaceuticals Ltdが米国及びEUの規制当局に対し、セレキシパグの添付文書の改訂について相談した。その後、EU添付文書が令和元年7月に、米国添付文書が令和元年9月に改訂された。改訂後の記載状況は別添2のとおりである。

米国添付文書（令和元年9月版）では、DOSAGE AND ADMINISTRATION、DRUG INTERACTIONSの項にクロピドグレルについて中等度のCYP2C8阻害剤(moderate CYP2C8 inhibitors (e.g., clopidogrel, deferasirox and teriflunomide))が追記され、クロピドグレルを併用する場合にはセレキシパグの投与を1日2回から1日1回へと減じるようにとの旨の記載が追記された。

EU添付文書（令和元年7月版）では、Posology and method of administration、Interaction with other medicinal products and other forms of interactionの項にクロピドグレルの負荷用量(300 mg)及び維持用量(75 mg)の投与後にMRE-269の曝露量が2.7倍及び2.2倍に増加した旨、及びクロピドグレル等の中等度のCYP2C8阻害剤と併用する場合には、セレキシパグを減量すべきとの旨が追記された。

一方、クロピドグレル及びクロピドグレル・アスピリン配合剤の米国及びEU添付文書の記載は、併用禁忌の検討時から変更はなく、クロピドグレルの米国添付文書（令和元年5月版）では、DRUG INTERACTIONSの項にクロピドグレルのグルクロン酸抱合体が「strong inhibitor of CYP2C8」であるとの記載があり、CYP2C8の基質であるレパグリニドとの併用は避けるべきである旨、また併用が避けられない場合は、レパグリニドを減量するようにとの旨が記載されている。

クロピドグレル及びクロピドグレル・アスピリン配合剤のEU添付文書（令和元年10月版）においては、セレキシパグの記載はないが、Interaction with other medicinal products and other forms of interactionの項にCYP2C8の基質であるレパグリニド、パクリタキセル等(e.g., repaglinide, paclitaxel)との併用時には注意すべきとの旨が記載されている。

3. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、セレキシパグとクロピドグレルの併用について、クロピドグレル併用時のMRE-269の薬物動態への影響の程度や両医薬品を併用した症例の評価から、併用禁忌とすべきと考えられるほどの安全性上の懸念は認められていないと考える。このことから、両医薬品の併用を開始する際にはセレキシパグの投与量の減量を考慮することで、両医薬品の併用は

可能と考え、セレキシパグの添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項からクロピドグレルに関する記載を削除して「併用注意」の項にクロピドグレルを追記し、また、クロピドグレル含有製剤の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項からセレキシパグに関する記載を削除して「併用注意」の項にセレキシパグを追記することは可能であると判断した。なお、セレキシパグの添付文書においては、クロピドグレル以外の中程度の CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤についても、併せて注意喚起を行う必要があると考え、「併用注意」の項に CYP2C8 阻害剤を追記することが適切と判断した。

今後、セレキシパグ及びクロピドグレルを含む CYP2C8 阻害剤の併用に関しては、使用成績調査及び自発報告において継続的に安全性監視を行っていく予定である。

4. 専門協議

セレキシパグの添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項からクロピドグレルに関する記載を削除して「併用注意」の項に CYP2C8 阻害剤を追記し、また、クロピドグレル含有製剤の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項からセレキシパグに関する記載を削除して「併用注意」の項にセレキシパグを追記することは可能である、との機構の判断は、専門委員に概ね支持されたが、一部の専門委員から、以下のような意見が出された。

- AC-065-117 試験の結果を踏まえると、セレキシパグの添付文書の用法・用量では 1 回の用量は 0.2~1.6mg となっていることから、この用量を投与した場合から更に最大で 2.7 倍程度曝露量が増加する可能性があるが、この場合の忍容性に関するデータが得られていないのであれば、CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤との併用を「併用注意」へ変更することが可能と判断するには限界があると考え。
- 「併用注意」へ変更するのであれば、CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤を併用する場合のセレキシパグの減量基準を明確に示し、また患者を対象にセレキシパグを減量して反復投与する場合の薬物動態を検討する試験を実施し、データを収集する必要があると考える。
- 使用成績調査において、セレキシパグとクロピドグレル 300mg（負荷用量）を併用した症例は認められていない。セレキシパグ投与中に負荷用量のクロピドグレルを投与する場合、クロピドグレル 75mg（維持用量）を投与するより、MRE-269 の曝露量はより増加すると考えられることから、セレキシパグ投与中においては、クロピドグレルの代わりに、薬物相互作用の影響を受けにくい同種同効薬を選択するのが望ましいと考える。セレキシパグの添付文書においても、その旨を記載すべきと考える。

機構は、専門委員の意見について、以下のように考える。

セレキシパグは、肺動脈性肺高血圧症治療薬である他のプロスタグランジン₂製剤と同様、患者の忍容性を確認しながら段階的に増量し、患者毎の最大耐用量を投与することとなっており、製造販売承認申請時の検討において、1回 1.6mg を超えて投与した場合の忍容性に関するデータは限定的である。クロピドグレル等の CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤を投与中にセレキシパグの投与を開始する場合には、セレキシパグの添付文書の用法・用量ど

おり、開始用量（1回 0.2 mg）から漸増を行うことにより、CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤を併用し曝露量が増加したとしても、承認用量の範囲内で調節可能と考える。一方、セレキシパグを使用中に CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤を開始する場合には、セレキシパグの減量が必要となるが、現状では目安となる減量基準は明確でない。したがって、添付文書においてセレキシパグの減量を注意喚起するとともに、セレキシパグを減量して反復投与する場合の安全性について、今後、関連する情報を収集し、減量基準について追加の情報提供が可能となった時点で、添付文書の改訂等適切な情報提供を行うよう製造販売承認取得者に指示した。なお、クロピドグレルの同種同効薬の選択については、個々の患者によって判断される内容であるため、製造販売承認取得者に対し、適切な情報提供を行うよう指示した。

また、セレキシパグの投与中に、経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患に対しクロピドグレルを開始する必要性のある場合など、クロピドグレルの負荷用量併用時の懸念については、AC-065-117 試験の結果から、クロピドグレルの負荷用量投与と維持用量投与では、MRE-269 の C_{max} や AUC_t は、顕著な差はない（「III. 製造販売承認取得者より提出された資料等の概要 1. セレキシパグ及びクロピドグレルの薬物相互作用の検討（AC-065-117 試験）」の項参照）。したがって、現時点では、添付文書において別添改訂案の内容以上に注意喚起を行う必要性は乏しいと考える。

V. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別添改訂案のとおり、セレキシパグの添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項からクロピドグレルに関する記載を削除して「併用注意」の項に CYP2C8 阻害剤を追記し、また、クロピドグレル含有製剤の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項からセレキシパグに関する記載を削除して「併用注意」の項にセレキシパグを追記することは可能であると判断した。

別添 1

調査対象品目

| 販売名 | 一般名 | 承認取得者 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|-------------------------------|------------|------------|---|---|
| ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg | セレキシパグ | 日本新薬株式会社 | 肺動脈性肺高血圧症 | 通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6 mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。 |
| プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg 他 | クロピドグレル硫酸塩 | サノフィ株式会社 他 | ○虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制 ○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 ○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制 | ○虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75 mg を経口投与する。 ○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。 |

| 販売名 | 一般名 | 承認取得者 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---------------|----------------------|----------|---|---|
| コンプラビン 配合錠 | クロピドグレル 硫酸塩・アスピリン | サノフィ株式会社 | 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 | 通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（クロピドグレルとし て 75 mg 及びアスピリンとして 100 mg）を経口投与 する。 |

別添 2

| | 米国添付文書 (USPI) (令和元年 9 月改訂) | EU 添付文書 (SPC) (令和元年 7 月改訂) |
|--------|---|---|
| セレキシパグ | <p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <p>Concomitant use of strong inhibitors of CYP2C8 (e.g., gemfibrozil) [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.4 Dosage Adjustment with Co-administration of Moderate CYP2C8 Inhibitors</p> <p>When co-administered with moderate CYP2C8 inhibitors (e.g., clopidogrel, deferasirox and teriflunomide), reduce the dosing of UPTRAVI to once daily. Revert back to twice daily dosing frequency of UPTRAVI when co-administration of moderate CYP2C8 inhibitor is stopped [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>7 DRUG INTERACTIONS</p> <p>7.1 CYP2C8 Inhibitors</p> <p>Concomitant administration with gemfibrozil, a strong inhibitor of CYP2C8, doubled exposure to selexipag and increased exposure to the active metabolite by approximately 11-fold. Concomitant administration of UPTRAVI with strong inhibitors</p> | <p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Dosage Adjustment with Co-administration of Moderate CYP2C8 Inhibitors</i></p> <p>When co-administered with moderate CYP2C8 inhibitors (e.g., clopidogrel, deferasirox and teriflunomide), reduce the dosing of Upravi to once daily. If the therapy is not tolerated at a given dose, symptomatic treatment and/or a dose reduction to the next lower dose should be considered. Revert to twice daily dosing frequency of Upravi when co-administration of moderate CYP2C8 inhibitor is stopped (see section 4.5).</p> <p>4.3 Contraindications</p> <p>Concomitant use of strong inhibitors of CYP2C8 (e.g., gemfibrozil; see section 4.5).</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p>Effect of other medicinal products on selexipag</p> <p><i>Inhibitors of CYP2C8</i></p> |

| | 米国添付文書 (USPI) (令和元年 9 月改訂) | EU 添付文書 (SPC) (令和元年 7 月改訂) |
|--|---|---|
| | <p>of CYP2C8 (e.g., gemfibrozil) is contraindicated [see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>Concomitant administration of UPTRAVI with clopidogrel, a moderate inhibitor of CYP2C8, had no relevant effect on the exposure to selexipag and increased the exposure to the active metabolite by approximately 2.7-fold [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Reduce the dosing of UPTRAVI to once daily in patients on a moderate CYP2C8 inhibitor [see Dosage and Administration (2.4)].</p> | <p>In the presence of 600 mg gemfibrozil, twice a day, a strong inhibitor of CYP2C8, exposure to selexipag increased approximately 2-fold, whereas exposure to the active metabolite, the major contributor to efficacy, increased approximately 11-fold. Concomitant administration of Uptravi with strong inhibitors of CYP2C8 (e.g., gemfibrozil) is contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Concomitant administration of Uptravi with clopidogrel (loading dose of 300mg or maintenance dose of 75 mg once a day), a moderate inhibitor of CYP2C8, had no relevant effect on the exposure to selexipag but increased the exposure to the active metabolite approximately 2.2 and 2.7-fold following loading dose and maintenance dose, respectively. Dosing frequency of Uptravi should be reduced to once daily when co-administered with moderate CYP2C8 inhibitors (e.g., clopidogrel, deferasirox, teriflunomide). Dosing frequency of Uptravi should be reverted to twice daily when co-administration of moderate CYP2C8 inhibitor is stopped (see section 4.2).</p> |

| | 米国添付文書 (USPI) (令和元年 5 月版) | EU 添付文書 (SPC) (令和元年 10 月版) |
|------------|---|--|
| クロピドグレル硫酸塩 | <p>7 DRUG INTERACTIONS</p> <p>7.6 Repaglinide (CYP2C8 Substrates)</p> <p>The acyl-β-glucuronide metabolite of clopidogrel is a strong inhibitor of CYP2C8. Plavix can increase the systemic exposure to drugs that are primarily cleared by CYP2C8, thereby needing dose adjustment and appropriate monitoring.</p> <p>Plavix increased repaglinide exposures by 3.9-fold to 5.1-fold [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Avoid concomitant use of repaglinide with Plavix. If concomitant use cannot be avoided, initiate repaglinide at 0.5 mg before each meal and do not exceed a total daily dose of 4 mg. Increased frequency of glucose monitoring may be required during concomitant use.</p> | <p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>CYP2C8 substrates</p> <p>Caution is required in patients treated concomitantly with clopidogrel and CYP2C8 substrate medicinal products (see section 4.5).</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p>CYP2C8 substrate medicinal products: Clopidogrel has been shown to increase repaglinide exposure in healthy volunteers. In vitro studies have shown the increase in repaglinide exposure is due to inhibition of CYP2C8 by the glucuronide metabolite of clopidogrel. Due to the risk of increased plasma concentrations, concomitant administration of clopidogrel and drugs primarily cleared by CYP2C8 metabolism (e.g., repaglinide, paclitaxel) should be undertaken with caution (see section 4.4).</p> |

| | 米国添付文書 (USPI) | 欧州添付文書 (SPC) (令和元年 10 月版) |
|------------------|---------------|--|
| クロピドグレル硫酸塩・アスピリン | 販売なし | <p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>CYP2C8 substrates</p> <p>Caution is required in patients treated concomitantly with clopidogrel and CYP2C8 substrate medicinal products (see section 4.5).</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p>CYP2C8 substrate medicinal products: Clopidogrel has been shown to increase repaglinide exposure in healthy volunteers. In vitro studies have shown the increase in repaglinide exposure is due to inhibition of CYP2C8 by the glucuronide metabolite of clopidogrel. Due to the risk of increased plasma concentrations, concomitant administration of clopidogrel and drugs primarily cleared by CYP2C8 metabolism (e.g., repaglinide, paclitaxel) should be undertaken with caution (see section 4.4).</p> |