DRUG INFORMATION

２０１３　Ｎｏ．１０　　平成２５年５月２０日発行

安全性速報（ブルーレター）

ケアラム錠 25mg／コルベット錠 25mg（イグラチモド）と
ワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について

岐阜大学医学部附属病院・薬剤部
医薬品情報管理室
（内線７０８３）

※　Drug Information は医学部・附属病院 HP の下記アドレスにて提供しています。
http://www1.med.gifu-u.ac.jp/drug-info/

電子メールによる連絡を希望される方は下記までご連絡下さい。
di8931@gifu-u.ac.jp（担当：安田）

安全性速報（ブルーレター）

ケアラム錠 25mg／コルベット錠 25mg（イグラチモド）とワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について

〇現在ワルファリンを併用している患者については、ケアラム錠／コルベット錠の服用中止を検討してください。
〇ワルファリンの治療を必要とする患者には、ケアラム錠／コルベット錠を投与しないでください。

抗リウマチ薬イグラチモドを有効成分とする**「ケアラム錠 25mg」**（エーザイ㈱）および**「コルベット錠 25mg」**（大正富山医薬品㈱）につきまして、ワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血に関する安全性速報（ブルーレター）が発出されました。

本剤は 2012 年 9 月に発売され、国内ではこれまでに約 2,600 人の患者に使用されてきております。発売当初より、製造販売メーカーからワルファリンとの併用に対しての注意喚起がされておりましたが、市販後の調査により本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる出血又は血液凝固能検査値の異常変動（PT-INR 増加）が 9 例報告され、うち 3 例は重篤（1 例の死亡例を含む）と報告されています。

今回の副作用報告を受け、添付文書の使用上の注意が改訂指示が出され、ワルファリン投与中の患者への投与禁忌およびワルファリンの併用禁忌が追加されます。処方される医師の先生方におかれましては、既にワルファリンを併用中の患者には本剤の服用中止を検討すること、およびワルファリン治療を必要とする患者には本剤を投与しないようお願い致します。また、ワルファリンを併用されている患者が、自己判断で服用を中止したり投与量を調整したりすると心血管系イベント発生の危険性が高まりますので、自己判断で投与量を調整せず必ず医師又は薬剤師に相談するよう指導をお願い致します。

なお、当院では本年 3 月 16 日より院外専用で「ケアラム錠 25mg」が処方可能となっておりますが、現在までに使用例はありません。今後新たに本剤を開始される場合、および他院からの継続で使用される場合は、上記の点に十分注意して処方して頂きますようお願い致します。

不明な点につきましては薬剤部・医薬品情報管理室（内線 7083）までご連絡下さい。

重要

2013 年 5 月
13－01 号

安全性速報

抗リウマチ剤

ケアラム®錠 25mg/コルベット®錠 25mg（イグラチモド）とワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について

今般、イグラチモド（ケアラム錠及びコルベット錠、以下「本剤」）とワルファリンとの相互作用が疑われる肺胞出血による死亡例が報告されました。

2012 年 9 月 12 日の販売開始から 2013 年 5 月 17 日までの間に、本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる出血又は血液凝固能検査値の異常変動（PT-INR 増加）が 9 例〔うち、重篤 3 例（上記死亡例を含む）〕報告されています（販売開始以降の使用患者数 2660 人）。そのうち、専門家の評価により本剤とワルファリンの相互作用の可能性が否定できないとされた症例は 6 例〔うち、重篤 3 例（上記死亡例を含む）〕とされています。

このような状況を考慮し、本剤とワルファリンとの併用を「禁忌」とすることにいたしました。

本剤の使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

1. 現在ワルファリンを併用している患者については、本剤の服用中止を検討してください。
2. ワルファリンの治療を必要とする患者には、本剤を投与しないでください。

使用上の注意の「禁忌」「相互作用（併用禁忌）」の項を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

お問い合わせ先につきましては４頁をご参照ください。

■本剤とワルファリン併用例で出血又は血液凝固能検査値の異常変動が認められた症例

症例	性別	年齢	副作用名	重篤性	1日投与量	発現までの日数	本剤の処置	転帰
1	女	70歳代	PT-INR増加 肺胞出血	重篤	50mg	12日 41日	中止	回復 死亡
2	女	60歳代	便潜血陽性 歯肉出血 皮下出血 貧血	重篤	25mg	23日 12日 14日 23日	中止	不明 回復 回復 回復
3	男	80歳代	穿刺部位出血 結膜出血	重篤	25mg	29日 29日	中止	回復 回復
4	女	70歳代	PT-INR増加	非重篤	25mg	28日	中止	不明
5	女	70歳代	PT-INR増加	非重篤	25mg	28日	継続	回復
6	女	60歳代	PT-INR増加	非重篤	25mg	不明	不明	不明
7	女	50歳代	PT-INR増加	非重篤	25mg	14日	継続	回復
8	女	60歳代	皮下出血	非重篤	50mg	109日	中止	回復
9	男	60歳代	血腫	非重篤	25mg	15日	中止	回復

■症例概要

＜症例1＞

患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置		転帰
女・70代	関節リウマチ (心房細動) (間質性肺疾患) (慢性気管支炎) (不眠症) (うつ病) (骨粗鬆症) (腎機能障害)	25mg 31日間 50mg 10日間	副作用名： PT-INR増加 肺胞出血		回復 死亡
			投与約16年前：	関節リウマチ(RA)発症。	
			投与約6年前：	ワルファリンカリウム（3mg）投与開始。	
			投与6日前：	ワルファリンカリウム(2.5mg)でPT-INR 1.34。	
			投与開始日：	サラゾスルファピリジン、タクロリムス水和物、プレドニゾロンでもRAのコントロール不良のため本剤(25mg)を追加。	
			投与2日目：	PT-INR 1.35。	
			投与12日目：	PT-INR 2.94に増加。	
			投与18日目：	ワルファリンカリウム(2.0mg)に減量。	
			投与22日目：	PT-INR 2.29。	
			投与32日目：	本剤(50mg)増量。	
			投与41日目：	肺胞出血発現。呼吸困難感。	
			投与42日目： （投与中止日）	自己判断で本剤中止。	
			中止1日後：	SpO_2 80%台、PT-INR 7.18、胸部CTでびまん性陰影。肺胞出血を疑い、BALFで血性を認めたため、肺胞出血と診断。入院。メチルプレドニゾロン(500mg)パルス療法開始、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(4錠) 投与開始。	
			中止2日後：	PT-INR 11.91。FFP 4U、メナテトレノン(10mg)注射、(45mg)経口開始。	
			中止3日後：	PT-INR 1.24、呼吸苦強くモルヒネ開始。ニューモシスティスPCR陰性、β-D -グルカン陰性のためスルファメトキサゾール・トリメトプリム予防量へ減量。O_2 15LリザーバでSpO_2 95%。	
			中止3日後以降：	酸素化改善せず、モルヒネの呼吸抑制あり。	
			中止13日後：	死亡。	

併用薬：ワルファリンカリウム、サラゾスルファピリジン、プレドニゾロン、タクロリムス水和物、テプレノン、スリンダク、ゾルピデム酒石酸塩、リセドロン酸ナトリウム水和物

臨床検査値：

検査項目	投与6日前	投与2日目	投与12日目	投与22日目	投与32日目	中止1日後
PT-INR	1.34	1.35	2.94	2.29	2.27	7.18
RBC ($10^4/\mu L$)	382		363		385	381
Hb (g/dL)	11.0		10.5		10.8	10.6

検査項目	中止2日後	中止3日後	中止5日後	中止6日後	中止9日後
PT-INR	11.91	1.24	3.06	1.32	1.17
RBC ($10^4/\mu L$)	325	319	306		304
Hb (g/dL)	9.1	8.7	8.3		8.2

＜症例 2＞

患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置		転帰
女・60代	関節リウマチ (高血圧) (骨粗鬆症) (心房細動) (狭心症) (四肢静脈血栓症) (脂肪肝) (慢性胃炎)	25mg 11日間	副作用名：便潜血陽性		不明
			歯肉出血		回復
			皮下出血		回復
			貧血		回復
			投与開始日：	ワルファリン 3mg 服用開始。	
				本剤投与開始。	
			投与 11 日目： (投与中止日)	舌のピリピリ感出現、咽頭痛発症。	
			中止 1 日後：	歯茎より出血。	
			中止 3 日後：	両大腿部皮下出血（+）。	
			中止 10 日後：	右前腕・両大腿前面・右下腿・左殿部皮下出血（++）。ワルファリン 3mg/日を 2mg/日に減量。エタネルセプトを中止。	
			中止 11 日後：	全身倦怠感で朝の起床困難。顔面蒼白、歯茎出血は止血。メトトレキサートを中止。	
			中止 12 日後：	入院。Hb 8.2g/dL、RBC 242 万と著減。便潜血反応（+）。ワルファリン中止。濃厚赤血球（MAP） 400mL 輸血。	
			中止 13 日後：	MAP 400mL 輸血。	
			中止 16 日後：	MAP 400mL 輸血。午後、全身の皮下出血増悪・軽快のいずれもなく不変。倦怠感消失、食欲改善。	
			中止 17 日後：	末血検査結果正常化。	
			中止 20 日後：	全身の皮下出血消失。	
			中止 34 日後：	全快により退院見込み。 その後、退院。	

併用薬：ワルファリンカリウム、プレドニゾロン、メトトレキサート、エタネルセプト（遺伝子組換え）、トリアムシノロンアセトニド、エカベトナトリウム水和物、フルスルチアミン塩酸塩、ファモチジン、フロセミド、エルデカルシトール、エルカトニン、沈降インフルエンザワクチン、ニトログリセリン、セレコキシブ、ミノドロン酸水和物

臨床検査値：

検査項目	投与 36 日前	中止 2 日後	中止 12 日後	中止 13 日後	中止 14 日後	中止 17 日後	中止 32 日後
PT-INR	3.89		3.23		1.16		
RBC ($10^4/\mu L$)	362	396	242	284		411	426
Hb (g/dL)	12.7	13.4	8.2	9.4		13.7	14.6

＜症例 3＞

患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置		転帰
男・80代	関節リウマチ (心房細動) (腎機能障害) (末梢動脈閉塞性疾患) (骨粗鬆症)	25mg 28日間	副作用名：穿刺部位出血		回復
			結膜出血		回復
			投与開始日：	A クリニックでワルファリン処方。PT-INR 1.5～2.0 で安定していた。	
				B 整形外科にて本剤(25mg)投与開始。 A クリニックも定期受診。PT-INR 1.5	
			投与 29 日目： （投与中止日）	B 整形外科にて実施した注射部位からの出血が止まらず、患者が A クリニックを受診。注射穿刺部位からの出血の止血困難であり、PT-INR が 8.0 に上昇。その際、左目の結膜出血も確認。入院のうえ、ワルファリン休薬、本剤中止し、メナテトレノン(15mg)経口投与し、止血に至る。	
			中止 1 日後：	事象回復し、A クリニック退院。PT-INR 1.8	
			中止 7 日後：	ワルファリン 2mg を再開。	
			中止 28 日後：	ワルファリン 2mg で継続。PT-INR1.7 と良好なコントロール。	

併用薬：ワルファリンカリウム、プレドニゾロン、サルポグレラート塩酸塩、アセトアミノフェン、レバミピド、ジクロフェナクナトリウム、エタネルセプト、アルプロスタジル、フロセミド、スピロノラクトン、アロプリノール、ファモチジン、葉酸、ミゾリビン

改訂内容（抜粋）

改　訂　後

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)
1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔動物実験（ラット）で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている。(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)〕
2. 重篤な肝障害のある患者
〔副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕
3. 消化性潰瘍のある患者
〔副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある。〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
5. ワルファリンを投与中の患者
〔「3. 相互作用」の項参照〕

3. 相互作用
(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン（ワーファリン等）	本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強され、重篤な出血をきたした症例が報告されている。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。	機序不明

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤	*記載省略（変更なし）*	
シメチジン	*記載省略（変更なし）*	
フェノバルビタール	*記載省略（変更なし）*	

改　訂　前

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)
1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔動物実験（ラット）で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている。(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)〕
2. 重篤な肝障害のある患者
〔副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕
3. 消化性潰瘍のある患者
〔副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある。〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤	*記載省略*	
~~ワルファリン~~	~~ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので、ワルファリンの用量を調節するなど注意すること。~~	~~機序不明~~
シメチジン	*記載省略*	
フェノバルビタール	*記載省略*	

（＿＿）部：追記、（――）部：削除（平成 25 年 5 月 17 日付　厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂）

お問い合わせ先

販売名	製造販売企業	電話番号
ケアラム錠 25mg	エーザイ株式会社 お問い合わせ先：エーザイ株式会社 hhc ホットライン	フリーダイヤル 0120-419-497 受付時間　9～18 時 （土、日、祝日 9～17 時）
コルベット錠 25mg	富山化学工業株式会社 お問い合わせ先：大正富山医薬品株式会社 お客様相談室	フリーダイヤル 0120-591-818 受付時間　8:30～17:00

2013 年 5 月作成

ケアラム錠 25 mgまたはコルベット錠 25mg を服用されている患者様とご家族の皆様へ

ケアラム錠 25 mgまたはコルベット錠 25mg とワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強され、重篤な出血が起きた症例が報告されております。
ワルファリンを服用されている場合は、自分の判断で服用を止めたりせずに、直ちに医師または薬剤師にご相談ください。

ワルファリンは血液を固まりにくくし、血栓ができるのを防ぐお薬です。通常、心筋梗塞、脳梗塞などの治療や予防に用いられます。

ケアラム錠 25 mgまたはコルベット錠 25mg とワルファリンを併用し、重篤な出血が起きた症例が報告されております。

○ワルファリンを服用されている場合は、自分の判断で服用を止めたり、薬の量を加減したりすると、心筋梗塞や脳梗塞が起こる危険性が高まりますので、ワルファリンの服用を止めたり、量を加減したりせず、直ちに医師または薬剤師にご相談ください。

○他の医療機関や、他の診療科でワルファリンが処方されている場合もありますのでご注意ください。

○他の医療機関を受診する場合は、本剤を服用している旨、必ず医師または薬剤師に申し出てください。

なお、ワルファリンは以下の販売名で処方されています。

＜ワルファリン販売名一覧＞

アレファリン錠１mg	ワルファリンＫ錠 1mg「トーワ」
ワーファリン錠 0.5mg	ワルファリンＫ細粒 0.2%「ＮＳ」
ワーファリン錠１mg	ワルファリンＫ細粒 0.2%「ＹＤ」
ワーファリン錠５mg	ワルファリンＫ錠１mg
ワーファリン顆粒 0.2%	ワルファリンＫ錠１mg「Ｆ」
ワーリン錠 0.5mg	ワルファリンカリウム錠 0.5mg「HD」
ワーリン錠 1mg	ワルファリンカリウム錠 1mg「HD」
ワルファリンＫ錠 0.5mg「トーワ」	ワルファリンカリウム錠 2mg「HD」

（平成 25 年 5 月現在）

【このお薬についてのお問い合わせ先】

販売名	製造販売企業	電話番号
ケアラム錠 25mg	エーザイ株式会社 お問い合わせ先：エーザイ株式会社 hhc ホットライン	フリーダイヤル 0120-419-497 受付時間　9～18 時 （土、日、祝日 9～17 時）
コルベット錠 25mg	富山化学工業株式会社 お問い合わせ先：大正富山医薬品株式会社 お客様相談室	フリーダイヤル 0120-591-818 受付時間　8:30～17:00

2013 年 5 月作成