

平成 25 年 5 月 17 日

【照会先】

医薬食品局 安全対策課

安全使用推進室長 広瀬 誠 (内線 2755)

課長補佐 黒羽 真吾 (内線 2752)

(直通電話) 03(3595)2435

(代表電話) 03(5253)1111

報道関係者 各位

リウマチ治療薬「ケアラム錠 25mg／コルベット錠 25mg」についてワルファリンとの併用は行わないよう注意喚起を要請

製造販売業者に対して医療関係者などへの注意喚起を行うよう通知しました

厚生労働省は本日、リウマチ治療薬「イグラチモド（ケアラム錠 25mg／コルベット錠 25mg）」について、抗凝固薬として用いられるワルファリン（ワーファリン錠 0.5mg など）との併用は行わないよう『使用上の注意』に追記するとともに、安全性速報（別添 1）により、医療関係者などに対して速やかに注意喚起を行うよう、製造販売業者に指示しました。

「ケアラム錠 25mg／コルベット錠 25mg」の添付文書には、発売当初からワルファリンの抗凝固作用増強（出血リスク）について記載しており、2012 年 12 月には、両剤併用例での重篤な出血例が報告され、製造販売業者から『併用時の注意のお願い』を配布し、注意喚起を行ってきました。しかし、2013 年 5 月に、関連性の否定できない肺出血による死亡例が 1 例、厚生労働省に報告されたことから、これらの医薬品の併用を行わないよう、『使用上の注意』の改訂などを指示することになりました。

今回の注意喚起のポイントは、以下の 2 点です。

1. 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 25mg／コルベット錠 25mg の服用中止を検討すること
2. 現在ワルファリンの治療を必要とする患者には、ケアラム錠 25mg／コルベット錠 25mg を投与しないこと。

ワルファリンを服用している患者やその家族は、自己判断で中止せず、医師の指示に従うことが重要ですので、医師又は薬剤師にご相談ください。また、ケアラム錠 25mg／コルベット錠 25mg を服用している患者やその家族は、他の医療機関を受診する際には、その旨を医師又は薬剤師に申し出るようにしてください。

【参考】別添 2：品目情報

別添 3：平成 25 年 5 月 17 日付通知「医薬品の使用上の注意の改訂及び安全性速報の配布等について」

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		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)				
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	投与約16年前： 投与約6年前： 投与6日前： 投与開始日： 投与2日目： 投与12日目： 投与18日目： 投与22日目： 投与32日目： 投与41日目： 投与42日目： (投与中止日) 中止1日後： 中止2日後： 中止3日後： 中止3日後以降： 中止13日後：	回復 死亡
			関節リウマチ(RA)発症。 ワルファリンカリウム (3mg) 投与開始。 ワルファリンカリウム(2.5mg)で PT-INR 1.34。 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。 PT-INR 1.35。 PT-INR 2.94 に増加。 ワルファリンカリウム(2.0mg)に減量。 PT-INR 2.29。 本剤(50mg)増量。 肺胞出血発現。呼吸困難感。 自己判断で本剤中止。 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。 PT-INR 11.91。FFP 4U、メナテトレノン(10mg)注射、(45mg)経口開始。 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%。 酸素化改善せず、モルヒネの呼吸抑制あり。 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、テブレノン、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 /μL)	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 /μL)	325	319	306		304
Hb (g/dL)	9.1	8.7	8.3		8.2

<症例 2>

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)				
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 歯肉出血 皮下出血 貧血		不明 回復 回復 回復
			投与開始日： 投与11日目： (投与中止日) 中止1日後： 中止3日後： 中止10日後： 中止11日後： 中止12日後： 中止13日後： 中止16日後： 中止17日後： 中止20日後： 中止34日後：	ワルファリン 3mg 服用開始。 本剤投与開始。 舌のビリビリ感出現、咽頭痛発症。 歯茎より出血。 両大腿部皮下出血 (+)。 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。 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。 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。 MAP 400mL 輸血。 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。 末血検査結果正常化。 全身の皮下出血消失。 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 /μL)	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		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)				
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 結膜出血		回復 回復
			投与開始日： 投与29日目： (投与中止日) 中止1日後： 中止7日後： 中止28日後：	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 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。 事象回復し、A クリニック退院。PT-INR 1.8 ワルファリン 2mg を再開。 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、サルボグレラート塩酸塩、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	改 訂 前																																	
<p>【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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）〕 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。〕 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。〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <u>ワルファリンを投与中の患者</u> 〔「3. 相互作用」の項参照〕 	<p>【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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）〕 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。〕 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。〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 																																	
<p>3. 相互作用</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>ワルファリン（ワーファリン等）</u></td> <td><u>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。</u></td> <td><u>機序不明</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛剤</td> <td>記載省略（変更なし）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>シメチジン</td> <td>記載省略（変更なし）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>フェノバルビタール</td> <td>記載省略（変更なし）</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>ワルファリン（ワーファリン等）</u>	<u>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。</u>	<u>機序不明</u>	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）		<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛剤</td> <td>記載省略</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ワルファリン</td> <td>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。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>シメチジン</td> <td>記載省略</td> <td></td> </tr> <tr> <td>フェノバルビタール</td> <td>記載省略</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
<u>ワルファリン（ワーファリン等）</u>	<u>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。</u>	<u>機序不明</u>																																
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）																																	
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

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

品目情報

(1) ケアラム錠 25mg / コルベット錠 25mg

○一般名：イグラチモド

○販売名（製造販売業者）： ケアラム錠 25mg（エーザイ株式会社）

コルベット錠 25mg（富山化学工業株式会社）

○適応症：関節リウマチ

○販売開始：平成24年9月12日

○推定使用患者数：約2600人

- 本剤は、単球、マクロファージや滑膜細胞による炎症性サイトカイン（TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MCP-1）の産生及びB細胞による免疫グロブリン（IgG、IgM）の産生を抑制することにより、抗リウマチ作用を示すものである。

本剤は、作用機序は不明であるが、ワルファリンの作用を増強するおそれがあるため、併用の有無の確認や、定期的に血液凝固能検査結果を確認することとされている。

(2) ワルファリンの販売名一覧

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)

(別添3)

薬食安発0517第4号
平成25年5月17日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長
(公 印 省 略)

医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料をもとに評価・検討を行い、整備を図っているところです。

今般、イグラチモド及びワルファリンカリウムについて、それぞれ別紙1及び別紙2のとおり「使用上の注意」の改訂が必要と考え、また、イグラチモドについては安全性速報及び国民(患者)向け情報の配布が必要と考えますので、速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対して周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成16年4月1日付け薬食安発第0401001号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」(以下「安全対策課長通知」という。)に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を平成25年6月16日までに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて提出願います。

本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨に鑑み、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同機構安全第一部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

なお、本件については、別途、エーザイ株式会社及び富山化学工業株式会社あて連絡することとしていますので、念のため申し添えます。

【医薬品名】 イグラチモド

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[禁忌] の項に

「ワルファリンを投与中の患者」

を追記し、[相互作用] の項に新たに「併用禁忌」として

「ワルファリン〔臨床症状・措置方法：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、重篤な出血を来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・危険因子：機序不明〕」

を追記する。

(注) 医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。

【医薬品名】 ワルファリンカリウム

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[禁忌] の項に

「イグラチモドを投与中の患者」

を追記し、[相互作用] の「併用禁忌」の項に

「イグラチモド〔臨床症状・措置方法：本剤の作用を増強することがある。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。機序・危険因子：機序不明〕」

を追記する。