

# 1

## 抗リウマチ薬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

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	イグラチモド	ケアラム錠25mg（エーザイ） コルベット錠25mg（富山化学工業）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品	
効能・効果	関節リウマチ	

### 1. はじめに

イグラチモド（ケアラム錠25mg・コルベット錠25mg（以下、本薬））は、クロモン骨格を有し、免疫グロブリン産生抑制作用及び炎症性サイトカイン産生抑制作用を持つ疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）であり、国内においては平成24年6月に「関節リウマチ」の効能・効果で承認されました。

本薬の承認審査時に提出された、ラットを用いた薬力学的薬物相互作用試験において、本薬とワルファリンとの併用により、本薬の用量に依存してワルファリンによるプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長作用の増強が認められたことから、承認時より本薬の添付文書において両剤の併用について注意喚起が行われてきました<sup>1)</sup>。

平成24年12月までに、本薬とワルファリンを併用し出血事象またはPT-INR増加を発現した国内症例が3例（重篤2例、非重篤1例）集積したことから、本薬の製造販売業者は、医療従事者向け資材及び患者向け資材の配布により両剤の相互作用に関する注意喚起を行いました<sup>2) 3)</sup>。

その後、平成25年5月に、本薬とワルファリンとの相互作用により肺胞出血を発現し、死亡に至った可能性が否定できない症例が報告されました。①この症例が、平成24年12月の注意喚起を受けて定期的な血液凝固能検査が行われていたにも関わらず、肺胞出血を発現し死亡に至った症例であったこと、②ワルファリン併用症例において出血事象またはPT-INR増加が高頻度に発現しているおそれがあると推定されたこと、③本薬には代替薬があり、ワルファリンとの併用を禁忌とした場合でも臨床への影響は限定的であると考えられたことから、厚生労働省は、本薬の製造販売業者に対し、平成25年5月17日付で、本薬とワルファリンを併用禁忌とするとともに、安全性速報（ブルーレター）<sup>4)</sup>の配布を行うよう指示しました。

なお、現時点では本薬とワルファリンとの相互作用の機序は明確にはなっていませんが、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、製造販売業者とともに本相互作用の機序を解明するための検討を継続しています。

## 2. 本薬とワルファリンの相互作用が疑われる出血事象及びPT-INR増加の発現状況について

ブルーレター発出後に本薬の製造販売業者が行った聞き取り調査によると、本薬は販売開始（平成24年9月12日）以降平成25年5月15日までに2,879例に投与されており、そのうち42例がワルファリンを併用していることが分かりました。ワルファリン併用症例42例のうち、出血事象及びPT-INR増加が認められた症例は12例（うち重篤3例（死亡例1例含む））であり、本薬とワルファリン併用症例における出血事象及びPT-INR増加の発現頻度は、28.6%と高頻度であることが示されました。

以下に、出血事象及びPT-INR増加症例12例のラインリスト及び重篤症例の経過を紹介します。

### イグラチモド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代	PT-INR増加	非重篤	25mg	28日	中止	不明
5	女	70代	PT-INR増加	非重篤	25mg	28日	継続	回復
6	女	60代	PT-INR増加	非重篤	25mg	不明	不明	不明
7	女	50代	PT-INR増加	非重篤	25mg	14日	継続	回復
8	女	60代	皮下出血	非重篤	50mg	109日	中止	回復
9	男	60代	血腫	非重篤	25mg	15日	中止	回復
10	女	60代	鼻出血	非重篤	50mg	43日	継続	回復
11	女	80代	PT-INR増加	非重篤	50mg	45日	中止	回復
12	男	60代	皮下出血	非重篤	50mg	60日	中止	回復

### 症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置
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	PT-INR 増加, 肺胞出血 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 サラズスルファピリジン, 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。息切れ，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 <sub>2</sub> 80%台，PT-INR 7.18。胸部CTでは既存の陰影の増強に加え，新たなスリガラス様陰影の出現を認めた。BALFの色調変化とヘモジデリン貪食マクロファージを検出したため，肺胞出血と診断。入院。メチルプレドニゾン（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，メナテレノン（10mg）注射，（45mg）経口開始。
中止3日後	PT-INR は1.24と速やかに回復し，出血のコントロールはできた。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 <sub>2</sub> 15LリザーバでSpO <sub>2</sub> 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。

#### 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 29日目	中止 1日後	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	1.34	1.35	2.94	2.29	2.27	7.18	11.91	1.24	3.06	1.32	1.17
赤血球数 （×10 <sup>4</sup> /μL）	382	—	363	—	385	381	325	319	306	—	304
Hb（g/dL）	11.0	—	10.5	—	10.8	10.6	9.1	8.7	8.3	—	8.2

併用薬：ワルファリンカリウム，サラゾスルファピリジン，プレドニゾン，タクロリム水和物，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

### 3. おわりに

医療関係者におかれては，以下について十分注意ください。

- ①本薬とワルファリンを併用している患者において，本薬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，本薬を投与しないでください。

製造販売業者への安全性速報（ブルーレター）の配布指示と同時に行った添付文書の改訂内容は本誌p20の「3. 重要な副作用等に関する情報」に掲載していますので，御参照ください。

本薬の使用にあたっては，ワルファリンとの相互作用のみならず，留意すべき様々な副作用があるため，安全性プロファイルを十分に理解した上で，引き続き，適正使用へのご協力をお願いします。

〈参考〉

- 1) 平成24年4月27日付審査報告書 ケアラム錠25mg/コルベット錠25mg  
[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200067/480297000\\_22400AMX00731000\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200067/480297000_22400AMX00731000_A100_1.pdf)
- 2) ケアラム錠—ワルファリン併用時の注意のお願い—  
[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_info/file/kigyo\\_oshirase\\_201212\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201212_1.pdf)
- 3) コルベット錠—ワルファリン併用時の注意のお願い—  
[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_info/file/kigyo\\_oshirase\\_201212\\_2.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201212_2.pdf)
- 4) 安全性速報（ブルーレター）：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  
[http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu\\_anzen/file/kinkyu20130517\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu20130517_1.pdf)