

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

経口抗凝血剤

日本薬局方 ワルファリンカリウム錠

**ワルファリンK錠1mg[F]**

WARFARIN K tablets

剤形	白色の割線入り素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中、日局 ワルファリンカリウムを1mg含有する。
一般名	和名：ワルファリンカリウム（JAN） 洋名：Warfarin Potassium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年8月3日 薬価基準収載年月日：2012年8月3日 発売年月日：2000年2月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL:076-478-0032、FAX:076-478-0336（電話受付時間9:00～17:00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fujipharma.jp/">http://www.fujipharma.jp/</a>

本 IF は、2019 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 警告内容とその理由 .....	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	13
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	13
1. 販売名 .....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	13
2. 一般名 .....	2	5. 慎重投与内容とその理由 .....	14
3. 構造式又は示性式 .....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	14
4. 分子式及び分子量 .....	2	7. 相互作用 .....	15
5. 化学名（命名法） .....	2	8. 副作用 .....	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	2	9. 高齢者への投与 .....	27
7. CAS登録番号 .....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	27
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. 小児等への投与 .....	28
1. 物理化学的性質 .....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	13. 過量投与 .....	28
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	14. 適用上の注意 .....	28
4. 有効成分の定量法 .....	3	15. その他の注意 .....	28
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	16. その他 .....	28
1. 剤形 .....	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>29</b>
2. 製剤の組成 .....	4	1. 薬理試験 .....	29
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	4	2. 毒性試験 .....	29
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	4	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>30</b>
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	6	1. 規制区分 .....	30
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	6	2. 有効期間又は使用期限 .....	30
7. 溶出性 .....	6	3. 貯法・保存条件 .....	30
8. 生物学的試験法 .....	7	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	30
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	7	5. 承認条件等 .....	30
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	8	6. 包装 .....	30
11. 力価 .....	8	7. 容器の材質 .....	30
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8	8. 同一成分・同効薬 .....	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	8	9. 国際誕生年月日 .....	31
14. その他 .....	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	31
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>	11. 薬価基準収載年月日 .....	31
1. 効能又は効果 .....	9	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	31
2. 用法及び用量 .....	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	31
3. 臨床成績 .....	9	14. 再審査期間 .....	31
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>10</b>	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	10	16. 各種コード .....	32
2. 薬理作用 .....	10	17. 保険給付上の注意 .....	32
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>11</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>33</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	11	1. 引用文献 .....	33
2. 薬物速度論的パラメータ .....	12	2. その他の参考文献 .....	33
3. 吸収 .....	12	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>34</b>
4. 分布 .....	12	1. 主な外国での発売状況 .....	34
5. 代謝 .....	12	2. 海外における臨床支援情報 .....	34
6. 排泄 .....	12	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>34</b>
7. トランスポーターに関する情報 .....	12	その他の関連資料 .....	34
8. 透析等による除去率 .....	12		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1920年代、カナダやアメリカでウシの新しい病気であるスイートクローバー病が報告された。この疾患は保存状態の悪いスイートクローバー由来の干草を飼料とすると罹患し、過剰な出血を特徴とした。1939年、Linkらは出血をもたらす物質がジクマロールであることを突き止め、さらにその後ジクマロール類似物質として合成されたワルファリンが殺鼠剤としてすぐれていることを明らかにした。その後凝固低下作用が比較的早く発現し、かつ臨床的に安全であることが認められ、経口抗凝血薬として最も広く使用されるようになった。<sup>1)</sup>

本邦では1962年に上市されている。

本剤は富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発し、薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき、規格及び試験方法を設定し、安定性試験等を実施し、1999年3月に製造承認を得て、2000年2月に販売を開始した。

その後、医療事故防止対策として、販売名をアレファリン錠1mgからワルファリンK錠1mg「F」に変更し、2012年8月に製造販売承認を受けた。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・ ビタミンK作用に拮抗し、肝臓におけるビタミンK依存性血液凝固因子の生合成を抑制して抗凝血効果及び抗血栓効果を示す。
- ・ 本剤は、血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞、肺塞栓症、脳梗塞症、緩徐に進行する脳血栓症など）の治療及び予防に繁用されている。
- ・ 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。  
重大な副作用として、出血（脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血）、皮膚壊死、カルシフィラキシス、肝機能障害、黄疸が報告されている。

## Ⅱ. 名称に関する項目

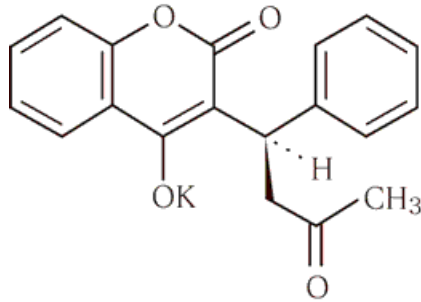
### 1. 販売名

- (1) 和名：ワルファリン K 錠 1mg 「F」
- (2) 洋名：WARFARIN K tablets
- (3) 名称の由来：有効成分に係る一般名＋剤型＋含量＋会社名（屋号）に基づく。  
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

### 2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：ワルファリンカリウム（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Warfarin Potassium（JAN）、Warfarin（INN）
- (3) システム：不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>KO<sub>4</sub>  
分子量：346.42

### 5. 化学名（命名法）

Monopotassium (1*RS*)-2-oxo-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)chromen-4-olate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### 7. CAS 登録番号

2610-86-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色の結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすい。  
水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：  
pH 本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 7.2～8.3 である。  
本品の水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は光によって淡黄色となる。

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「ワルファリンカリウム」の確認試験法による。<sup>2)</sup>

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) カリウム塩の定性反応（1）

#### 4. 有効成分の定量法

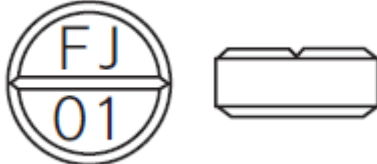
日局「ワルファリンカリウム」の定量法による。<sup>2)</sup>

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	ワルファリンK錠 1mg 「F」		
有効成分	日局 ワルファリンカリウム		
含量 (1錠中)	1mg		
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク		
色・剤形	白色の割線入り素錠		
外形			
大きさ	直径	7.0mm	
	厚さ	2.4mm	
	質量	120mg	
識別コード (PTPシート)	FJ01		

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(3) その他：なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験<sup>3)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験 (40±1℃、相対湿度 75±5%、6ヵ月) の結果、ワルファリンK錠 1mg 「F」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

ワルファリンK錠 1mg 「F」 (PTP包装) 試験結果

試験項目	0ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	(注-1)	(注-1)	(注-1)	(注-1)
確認試験 (1)	(注-2)	(注-2)	(注-2)	(注-2)
確認試験 (2)	(注-3)	(注-3)	(注-3)	(注-3)
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	—	—	—
定量値 (%)	100.93%	101.42%	101.41%	101.53%



ワルファリンK錠 1mg「F」(バラ包装) 試験結果

試験項目	0 ヶ月	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	(注-1)	(注-1)	(注-1)	(注-1)
確認試験 (1)	(注-2)	(注-2)	(注-2)	(注-2)
確認試験 (2)	(注-3)	(注-3)	(注-3)	(注-3)
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	—	—	—
定量値 (%)	100.93%	101.90%	100.62%	101.11%

(注-1) 割線の入った白色の素錠であった。

(注-2) 定量法 T2 液につき、0.02 mol/L 水酸化カリウム試液を対照として紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 306～310nm に吸収の極大を示し、258～262nm に吸収の極小を示した。また、定量法の T1 液につき、0.02 mol/L 塩酸試液を対照として紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 281～285nm 及び 303～307nm に吸収の極大を示し、243～247nm に吸収の極小を示した。

(注-3) 炎は紫色を呈した。

(2) 長期保存試験<sup>4)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、なりゆき湿度、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ワルファリンK錠 1mg「F」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

ワルファリンK錠 1mg「F」(PTP包装) 試験結果

試験項目	0 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
成分含量 (%)	101.0	101.7	102.2	100.2	102.3
性状	*1	*1	*1	*1	*1
崩壊性(分)	2	2	2	2	3

ワルファリンK錠 1mg「F」(バラ包装) 試験結果

試験項目	0 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
成分含量 (%)	101.0	101.2	102.0	100.0	101.8
性状	*1	*1	*1	*1	*1
崩壊性(分)	2	2	2	2	2

\*1 割線の入った白色の素錠であった。

(3) 無包装状態安定性試験<sup>5)</sup>

ワルファリンK錠 1mg「F」について、下記条件における無包装状態（シートから出した状態）での安定性を検討した結果、②の湿気において硬度の低下、③の光において成分含量の低下が認められた。

試験項目	保存条件		
	①温度 40℃, 遮光、気密容器 (3 ヶ月)	②温度 30℃, 湿度 75%RH、遮光 (3 ヶ月)	③光 (120 万 Lux・hr)
性状	変化なし	変化なし	変化なし
硬度	変化なし	軟化	変化なし
崩壊性	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100.8	100.5	81.6

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

溶出挙動における類似性<sup>6)</sup>

ワルファリンK錠1mg「F」の医薬品製造承認申請にあたり、標準製剤とワルファリンK錠1mg「F」を試験製剤とし、生物学的同等性試験を実施した。

試験法：日局 一般試験法 溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分50回転

温度：37±0.5℃

試験液量：900mL

試験液：日局 溶出試験法第1液（pH1.2）

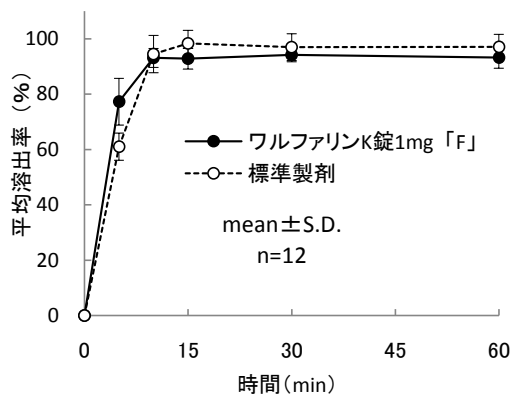
薄めたMcIlvaineの緩衝液（pH5.0）

日局 溶出試験法第2液（pH6.8）

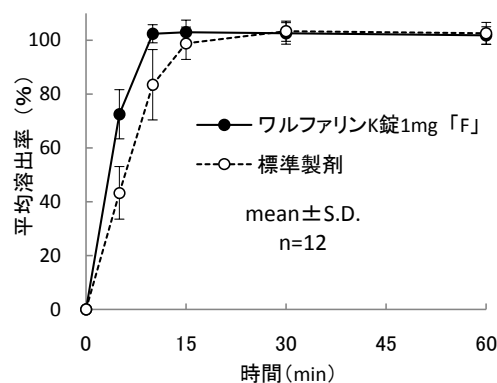
日局 精製水（水）

ベッセル数：各12ベッセル

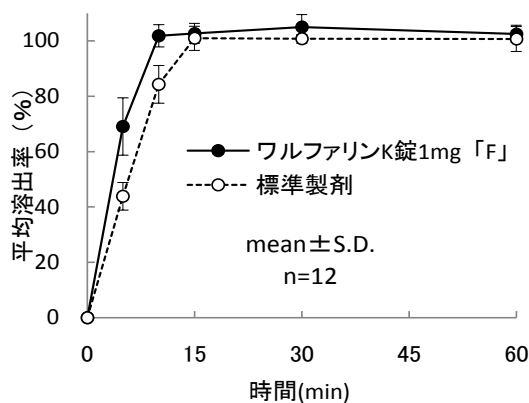
測定方法：液体クロマトグラフィー



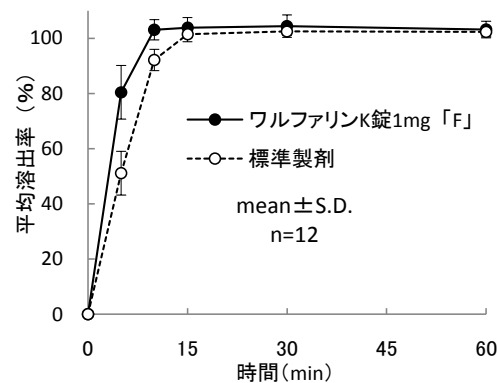
溶出試験結果（pH1.2, 50rpm）



溶出試験結果（pH5.0, 50rpm）



溶出試験結果（pH6.8, 50rpm）



溶出試験結果（水, 50rpm）

### 溶出試験の判定結果

回転数 (回転/分)	試験液	ガイドラインの 判定区分	適当な時点 (分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)	判定
					(±%)	下限～上限		
50	pH1.2	①	15	98.3	85%以上		92.8	適合
50	pH5.0		15	98.9			103.0	適合
50	pH6.8		15	100.9			102.7	適合
50	水		15	101.4			103.8	適合

試験製剤及び標準製剤を用いて溶出試験を実施した (n=12)。各試験条件における個々の製剤の平均溶出曲線を上図に示した。以上の結果より、両製剤は溶出試験において同等であると判断した。

#### 【参考】同等性ガイドライン

- ① 標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合  
試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にある。
- ② 標準製剤が 15～30 分に平均 85% 以上溶出する場合  
標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
- ③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合  
以下のいずれかの基準に適合する。
  - a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85% 以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
  - b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% 以上 85% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
  - c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

#### 公的溶出試験への適合性

ワルファリン K 錠 1mg 「F」は、日本薬局方医薬品各条に定められたワルファリンカリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ワルファリンカリウム錠」の確認試験法による。<sup>2)</sup>

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) カリウム塩の定性反応 (1)

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

日局「ワルファリンカリウム錠」の定量法による。<sup>2)</sup>  
紫外可視吸光度測定法

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防

### 2. 用法及び用量

本剤は、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。

初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。

ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。

抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリン等の併用を考慮する。

成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5mg1日1回である。

小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。

12ヵ月未満：0.16mg/kg/日

1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

#### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、治療域を逸脱しないように、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。
2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの検査値は、活性（%）以外の表示方法として、一般的にINR（International Normalized Ratio：国際標準比）が用いられている。INRを用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。
3. 成人における維持投与量は1日1回1～5mg程度となることが多い。

### 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当資料なし

- (2) 臨床効果

該当資料なし

- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

- (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

- (5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

いずれも該当資料なし

- (6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジクマロール、アセノクマロール、フェンプロクモン 等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>2)</sup>

ワルファリンカリウムは抗凝血薬である。血液凝固系には第 I から第 XIII までの血液凝固因子が働いているが、このうち第 II、VII、IX、X 因子はビタミン K 依存性凝固因子である。ワルファリンカリウムはビタミン K 類似の構造を有し、肝臓におけるビタミン K 依存性凝固因子の生成を阻害することによって血液凝固を抑制する。したがって、ワルファリンカリウムの抗凝血作用はビタミン K 製剤によって拮抗される。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

ウサギの頸動脈を結紮して血栓を形成させ、ワルファリンを 13~20mg/kg/週の用量で 14~30 日間投与した。結紮は 7~36 日の間において 2 回行い、血栓重量を比べた。その結果、プロトロンビン活性が 15%以下の例では、血栓重量の減少がみられた。<sup>7)</sup>

#### (3) 作用発現時間・持続時間

ワルファリンの作用持続時間は 2~5 日である。<sup>8)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：下記参照
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：

#### 生物学的同等性試験<sup>9)</sup>

ワルファリンK錠1mg「F」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ5錠（ワルファリンカリウムとして5mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ワルファリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ（絶食単回経口投与）

	AUC <sub>0-1im</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ワルファリンK錠1mg「F」	15.99±2.64	0.71±0.16	0.52±0.47	42.64±9.17
標準製剤（錠剤、1mg）	16.11±2.51	0.75±0.16	0.50±0.27	45.28±10.65

(mean±S. D., n=16)

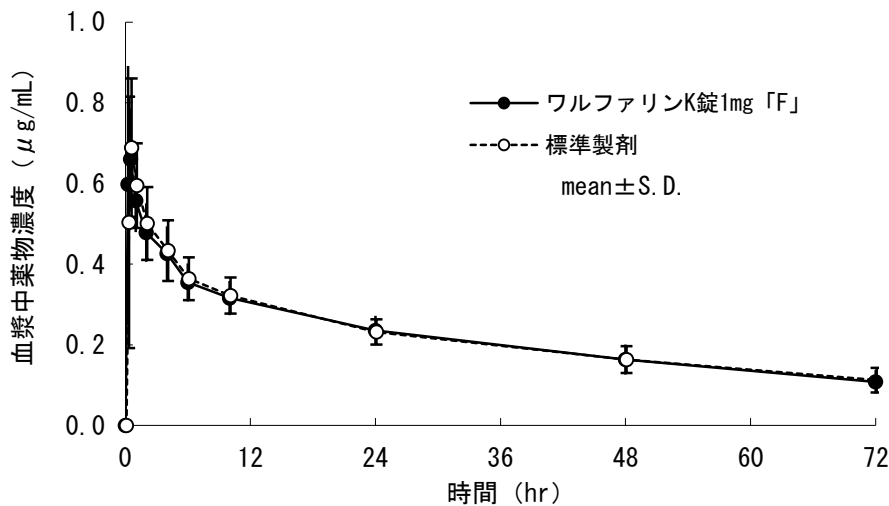


図. 血漿中薬物濃度推移

- ※ 血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。
- ※ C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度  
AUC<sub>0-X</sub> : 投与後 X 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積  
AUC<sub>∞</sub> : 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積  
T<sub>max</sub> : 最高濃度到達時間  
T<sub>1/2</sub> : 消失半減期

- (4) 中毒域：該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内変動要因：該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル：該当資料なし
- (2) 吸収速度定数：該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ：該当資料なし
- (4) 消失速度定数：該当資料なし
- (5) クリアランス：0.045mL/min<sup>-1</sup>・kg<sup>-1</sup><sup>8)</sup>
- (6) 分布容積：該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：97%<sup>2)</sup>

## 3. 吸収

小腸上部<sup>10)</sup>

## 4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性：該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性：  
胎盤を通過する。「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照  
《参考》胎児の血漿中濃度は母体のそれに近い。<sup>8)</sup>
- (3) 乳汁への移行性：  
移行する可能性がある。「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。  
《参考》活性を有するワルファリンは母乳中には見出されない。<sup>8)</sup>
- (4) 髄液への移行性：該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性：該当資料なし

## 5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路：  
肝臓の小胞体酵素で不活性化化合物に代謝され、ほとんど完全に尿中に排泄される。<sup>2)</sup>
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種：  
本剤（光学異性体のS体）は、主として肝薬物代謝酵素CYP2C9によって代謝される。
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合：該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率：該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：該当資料なし

## 6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路：尿中
- (2) 排泄率：該当資料なし
- (3) 排泄速度：該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

蛋白結合率が高いため、透析で除去されない。<sup>11)</sup>



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。〔Ⅷ-7. 相互作用〕の項参照]

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊娠婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）〔本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕
2. 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等）〔出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。〕
3. 重篤な肝障害・腎障害のある患者〔ビタミンK依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。〕
4. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者〔出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法）及びⅧ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照）
7. 骨粗鬆症治療用ビタミンK<sub>2</sub>（メナテロノン）製剤を投与中の患者（Ⅷ-7. 相互作用〕の項参照）
8. イグラチモドを投与中の患者（Ⅷ-7. 相互作用〕の項参照）
9. ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与中の患者（Ⅷ-7. 相互作用〕の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

Ⅴ. 治療に関する項目〕の項参照すること

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミンK欠乏時等〔本剤の作用が増強されることがある。〕
- (2) ビタミンK摂取時等〔本剤の作用が減弱されることがある。〕
- (3) 悪性腫瘍の患者〔悪性腫瘍の患者では、血液凝固能の亢進により血栓傾向となる一方で、腫瘍関連出血を生じることがある。また、全身状態や摂食状況の変化に伴う血液凝固能の変動を生じることがある。〕
- (4) 産褥婦〔出血しやすく、出血量が多くなることがある。〕
- (5) 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、血液凝固能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。〕
- (6) 新生児（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ-11. 小児等への投与」の項参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。
- (2) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。
- (3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝固作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミンK製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、プロトロンビン複合体の静注又は新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。
- (4) ビタミンK製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミンK製剤を投与しないこと。
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (6) 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。
- (7) 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

## 7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではない。抗凝固薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、血液凝固能の変動に注意すること。なお、本剤（光学異性体のS体）は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。

### (1) 併用禁忌とその理由

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
骨粗鬆症治療用ビタミンK <sub>2</sub> 製剤 メナテトレノン（グラケー）	本剤の効果を減弱する。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、骨粗鬆症治療用ビタミンK <sub>2</sub> 製剤の投与を中止すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。
イグラチモド （ケアラム、コルベット）	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。	機序不明
ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤） （フロリードゲル経口用、フロリードF注、オラビ錠口腔用）	本剤の作用を増強することがある。また、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血やINR上昇に至ったとの報告もある。 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、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与しないこと。	ミコナゾールが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。

### (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）			
薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 フェノバルビタール 等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤	カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	プリミドン		
	フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物	本剤の作用を減弱又は増強することがある。 また、フェニトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
	エトトイン	本剤の作用を増強することがある。 また、エトトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。
	バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固因子（フィブリノゲン）の肝合成を減弱させる。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
解熱鎮痛消炎剤	アセトアミノフェン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	セレコキシブ		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	トラマドール塩酸塩		機序不明

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
解熱鎮痛消炎剤	ブコローム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
	メロキシカム ロルノキシカム		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシン ファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルビプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	メチルフェニデート塩酸塩 三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） パロキセチン塩酸塩水和物 フルボキサミンマレイン酸塩 等		相手薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。また、フルボキサミンマレイン酸塩は、本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） デュロキセチン塩酸塩 等		相手薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		機序不明
不整脈用剤	アミオダロン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 相手薬剤の甲状腺機能異常の副作用により甲状腺機能が亢進すると本剤の作用が増強される。
	プロパフェノン塩酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	キニジン硫酸塩水和物		機序不明
高脂血症用剤	コレステラミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。 相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
高脂血症用剤	シンバスタチン フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	ファイブラート系 ベザフィブラート		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。
	クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート 等		機序不明
	デキストラン硫酸エステルナトリウム		相手薬剤の抗凝固（抗トロンビン）作用による。
消化性潰瘍用剤	オメプラゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	シメチジン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 等を阻害する。
鎮吐剤	アプレピタント ホスアプレピタントメグルミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を誘導する。
ホルモン剤	副腎皮質ホルモン プレドニゾロン 等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	甲状腺製剤 レボチロキシンナトリウム水和物 等	甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤がビタミン K 依存性血液凝固因子の異化を促進する。

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホルモン剤	抗甲状腺製剤 チアマゾール 等	本剤の作用を増強することがある。  甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が増進し見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。 併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。 甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。 相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。
	グルカゴン 蛋白同化ステロイド ナンドロロンデカン酸エステル 等 ダナゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	男性ホルモン メチルテストステロン 等		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。 相手薬剤が抗凝固能を増進するとの報告がある。
痔疾用剤	トリベノシド トリベノシド・リドカイン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
ビタミン剤	ビビタタミンKK含有製剤 フィトナジオン（ビタミンK <sub>1</sub> ） メテレノン（ビタミンK <sub>2</sub> ） 経腸栄養剤 高カロリー輸液用総合ビタミン剤 等	本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子合成阻害作用と拮抗する。



## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血液凝固阻剤	ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム	相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。
	低分子量ヘパリン ダルテパリンナトリウム 等 ヘパリノイド ダナフロイトナトリウム		相手薬剤の血液凝固因子（第 Xa 因子等）阻害作用による。
	Xa 阻害剤 フォンダパリクスナトリウム エトキサバントシル酸塩水和物 リバーロキサバン アピキサバン		相手薬剤の血液凝固因子（第 Xa 因子）阻害作用による。
	抗トロンビン剤 アルカトロン水和物 ダビガトランエチキレートメソルホン酸塩		相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。
抗血栓剤	アスピリン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 イコサペント酸エチル オザグレネルナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルボグレラート塩酸塩 シロスタゾール チカグレロル チクロピジン塩酸塩 プラスグレレル塩酸塩 ベラプロストナトリウム リマプロスト アルファデクス 等	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
	血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプラナーゼ モンテプラナーゼ 等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
	アンチトロンビン製剤		相手薬剤の血液凝固因子の活性阻害作用による。

併用注意（併用に注意すること）			
薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血栓剤	乾燥濃縮人活性化プロテインC	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）生成阻害作用による。
	トロンボモデュリン アルファ		相手薬剤のプロテインC活性促進を介したトロンビン生成阻害作用による。
	バトロキサピン		相手薬剤の血液凝固因子（フィブリノゲン）分解作用による。
痛風治療剤	アロプリノール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	プロベネシド		相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。
	ベンズブロマロン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
酵素製剤	プロナーゼ プロメライン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 グリベンクラミド グリメピリド クロルプロパミド トルブタミド 等	本剤の作用を増強することがある。 また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
抗リウマチ剤	オーラノフィン	動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序不明
	レフルノミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9を阻害する。

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 本剤の作用増強については、機序不明である。	
	タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
	ゲフィチニブ	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
	エルロチニブ塩酸塩	INR 増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。		
	フルタミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。		
	製剤及びその配合剤	カペシタビン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
		フルオロウラシル テガフル テガフル・ギメラシル ル・オテラシルカリウム 等	また、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。	機序不明
	イマチニブメシル酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。	
アレルギー用薬	トラニラスト	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
	オザグレル塩酸塩水和物	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。	

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質製剤	アミノグリコシド系	本剤の作用を増強すること があるので、併用する場 合には血液凝固能の変動 に十分注意しながら投与 すること。 相手薬剤が本剤の肝薬物 代謝酵素を阻害する。 機序不明	相手薬剤の腸内細菌 抑制作用によりビタ ミンK産生が抑制さ れる。
	クロラムフェニコール系		
	セフェム系		
	テトラサイクリン系		
	ペニシリン系		
マクロライド系	エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン アジスロマイシン テリスロマイシン 等	相手薬剤が本剤の肝 薬物代謝酵素を阻害 する。 機序不明	
抗結核剤	リファンピシン	本剤の作用を減弱する ことがあるので、併用する 場合には血液凝固能の変動 に十分注意しながら投与 すること。	相手薬剤が本剤の肝 薬物代謝酵素を誘導 する。
	アミノサリチル酸類 パラアミノサリチル酸カ ルシウム水和物 等	本剤の作用を増強する ことがあるので、併用する 場合には血液凝固能の変動 に十分注意しながら投与 すること。	機序不明
	イソニアジド	相手薬剤が本剤の肝 薬物代謝酵素を阻害 する。	
化学療法剤	キノロン系 抗菌剤	本剤の作用を増強する ことがあるので、併用する 場合には血液凝固能の変動 に十分注意しながら投与 すること。	相手薬剤が本剤の血 漿蛋白からの遊離を 促進する。 機序不明
	ナリジクス酸 オフロキサシン シプロフロキサシン ノルフロキサシン レボフロキサシン水和物 等		
	サルファ剤及びその配合剤 スルファメキサゾール・トリメプ リム サラゾスルファピリジン 等		相手薬剤が本剤の肝 薬物代謝酵素を阻害 する。
抗真菌剤	グリセオフルビン	本剤の作用を減弱する ことがあるので、併用する 場合には血液凝固能の変動 に十分注意しながら投与 すること。	相手薬剤が本剤の肝 薬物代謝酵素を誘導 する。
	アゾール系 抗真菌剤	イトラコナゾール フルコナゾール ホスフルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール硝酸塩（膺 坐剤・クリーム剤） 等	相手薬剤が本剤の肝 薬物代謝酵素を阻害 する。

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗HIV薬	ネビラピン	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP3A に影響する。
	サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアプタビカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	アタザナビル硫酸塩		機序不明
	リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
抗原虫剤	キニーネ塩酸塩水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。
	メトロニダゾール		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
その他の医薬品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。
	納豆菌含有製剤		納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。
	インターフェロン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
	ジスルフィラム		機序不明
	イプリフラボン		

## 併用注意（併用に注意すること）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物	アルコール	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。
	ビタミン K 含有食品	納豆 クロレラ食品 青汁 上記以外のビタミン K 含有食品	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。 一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **出血**：脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミンK製剤投与、プロトロンビン複合体の静注又は新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）を行うことが望ましい。
- 2) **皮膚壊死**：本剤投与開始による早期にプロテインC活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓を生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテインC活性を確認することが望ましい。
- 3) **カルシフィラキ西斯**：周囲に有痛性紫斑を伴う有痛性皮膚潰瘍、皮下脂肪組織又は真皮の小～中動脈の石灰化を特徴とするカルシフィラキ西斯があらわれ、敗血症に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は休薬するなど、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、そう痒症、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、発熱
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等
消化器	悪心・嘔吐、下痢
皮膚	脱毛
その他	抗甲状腺作用

注) このような場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

## 9. 高齢者への投与

本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意し慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。]
- (2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。]

## 11. 小児等への投与

新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

本剤過量投与による出血には、ビタミンK製剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内で回復する。<sup>12)</sup>

## 14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

### 【本剤使用に当って】

#### 1. 患者への注意

使用上の注意記載内容の他、次の事項について患者へ必要と考えられるアドバイスを  
行うこと。

- (1) 必ず指示された通りに服用すること（服用を忘れた時の対応の仕方も併せて）。
  - (2) 定期的に診察を受け、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）  
を必ずしてもらうこと。
  - (3) 手術や抜歯をする時は、事前に主治医に相談すること。
  - (4) 創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。
  - (5) 納豆、クロレラ食品及び青汁は本剤の抗凝固作用を減弱させるので避けることが望  
ましい。<sup>13) 14)</sup>
2. 他院や他科に受診の際は、本剤の服用を医師、歯科医師、又は薬剤師に知らせること。
  3. 患者用説明書を用意してあるので、必要に応じ、適宜これを用いることができる。



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 : 該当資料なし
- (2) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 : 該当資料なし
- (4) その他の薬理試験 : 該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験 :  
ワルファリンの経口投与のLD<sub>50</sub>は、マウス雄性雌性 374mg/kg、ラット雄性 323mg/kg、雌性 58mg/kg、ウサギ雄性雌性約 800mg/kg、イヌ雄性雌性 200～300mg/kg であった。また、静脈投与のLD<sub>50</sub>は、ラット雄性雌性 186mg/kg、ウサギ雄性雌性 100～200mg/kg、イヌ雄性雌性 200～300mg/kg であった。<sup>15)</sup>
- (2) 反復投与毒性試験 :  
ワルファリンをラットに 90 日間毎日経口投与した時のLD<sub>50</sub>は 0.077mg/kg/日を示した。また、0.02mg/kg/日では 300 日間毎日経口投与しても死亡例はなかった。<sup>16)</sup>
- (3) 生殖発生毒性試験 :  
ワルファリンの催奇形性及び胎盤的効果の可能性についてマウスで検討した。  
妊娠マウスにワルファリンを単回投与した例では、致命的奇形の発生頻度は有意に上昇した。また、妊娠 3～11 日目のマウスに毎日投与した例では、胎盤出血及び後天的致死損失が引き起こされ、また、眼瞼開存仔がみられた。<sup>17)</sup>
- (4) その他の特殊毒性 : 該当資料なし

## **X. 管理的事項に関する項目**

### **1. 規制区分**

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

### **2. 有効期間又は使用期限**

使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

### **3. 貯法・保存条件**

室温保存

開封後は光を遮り、湿気を避けて保存すること。

### **4. 薬剤取扱い上の注意点**

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」および「16. その他」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

### **5. 承認条件等**

該当しない

### **6. 包装**

100 錠（バラ）、1,000 錠（PTP）

### **7. 容器の材質**

外箱 : 紙

PTP シート : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー包装 : ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルム

バラ容器 : ポリエチレン

## 8. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

先発薬：ワルファリン錠 0.5mg、1mg、5mg、顆粒 0.2%（エーザイ）  
ワルファリンK錠 0.5mg、1mg、2mg「NP」（ニプロ）  
ワルファリンK錠 0.5mg、1mg「テバ」（武田テバファーマ＝武田）  
ワルファリンK錠 0.5mg、1mg「トーワ」（東和薬品）  
ワルファリンK錠 1mg「日新」、ワルファリンK細粒 0.2%「NS」（日新製薬）  
ワルファリンK細粒 0.2%「YD」（陽進堂）

<同効薬>

ヘパリンナトリウム製剤 等

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ワルファリンK錠 1mg「F」	2012年8月3日	22400AMX00898000

※（旧販売名）

アレファリン錠 1mg

製造販売承認年月日：1999年3月15日 承認番号：21100AMZ00358000

## 11. 薬価基準収載年月日

2012年8月3日

※（旧販売名）

アレファリン錠 1mg 薬価基準収載年月日：1999年3月15日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2011年10月18日 用法・用量一部変更承認（小児に対する用法・用量追加）

2011年12月12日 用法・用量一部変更承認（用法・用量変更）

使用実態に合わせ、過量投与を避けるための投与量変更

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

**16. 各種コード**

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ワルファリンK錠 1mg 「F」	108115202	3332001F1016	620811502

**17. 保険給付上の注意**

本品は日局医薬品群であるため、保険診療上の後発医薬品に該当しない。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) ワーファリン 改訂版, 前川 正 他 監修, メディカル・ジャーナル社, 1998; p1-10.
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016; C-6044-6053.
- 3) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (加速試験)
- 4) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (長期保存試験)
- 5) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (無包装状態安定性試験)
- 6) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 7) Zweifler AJ., *Angiology* 1968; **19**(3): 135-140.
- 8) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版下巻, 高折修二 他 監訳, 廣川書店, p1880-1885.
- 9) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 10) 前川 正 他, *Biomed Sci* 1980; **1**(2): 160-169.
- 11) 平田純生 他, 改訂2版 透析患者への投薬ガイドブック, じほう社, p459.
- 12) 安永幸二郎, *内科宝函* 1970; **17**(9): 279-283.
- 13) 工藤龍彦 他, *医学のあゆみ* 1978; **104**(1): 36-38.
- 14) 須田光明, *日内会誌* 1993; **82**(2): 137-140.
- 15) Hagan EC. *et al.*, *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc* 1953; **42**(6): 379-382.
- 16) Hayes WJ Jr., *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; **11**: 327-335.
- 17) Kronick J. *et al.*, *Am J Obstet Gynecol* 1974; **118**(6): 819-823.

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当しない

### **2. 海外における臨床支援情報**

(1) 妊婦への投与に関する情報

(2) 小児への投与に関する情報

## **X III. 備考**

その他の関連資料