

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

経口抗凝固剤
日本薬局方ワルファリンカリウム錠

ワーファリン錠 0.5mg
ワーファリン錠 1mg
ワーファリン錠 5mg

経口抗凝固剤
ワーファリン顆粒 0.2%
〈ワルファリンカリウム製剤〉

Warfarin

剤形	素錠、顆粒剤
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	錠 0.5mg : 1錠中ワルファリンカリウム 0.5mg 含有 錠 1mg : 1錠中ワルファリンカリウム 1mg 含有 錠 5mg : 1錠中ワルファリンカリウム 5mg 含有 顆粒 0.2% : 0.5g中ワルファリンカリウム 1mg 含有
一般名	和名: ワルファリンカリウム 洋名: Warfarin Potassium
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 ・ 発売年月日	ワーファリン錠 0.5mg 製造販売承認年月日: 2004年2月20日 薬価基準収載年月日: 2004年2月20日 発売年月日: 2004年5月10日 ワーファリン錠 1mg 製造販売承認年月日: 1982年8月17日 薬価基準収載年月日: 1978年2月1日 発売年月日: 1962年5月1日 ワーファリン錠 5mg 製造販売承認年月日: 1982年8月17日 薬価基準収載年月日: 1978年2月1日 発売年月日: 1976年12月1日 ワーファリン顆粒 0.2% 製造販売承認年月日: 2011年7月15日 薬価基準収載年月日: 2011年11月28日 発売年月日: 2011年12月1日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp

本IFは2019年1月改訂(ワーファリン錠、ワーファリン顆粒)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <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、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IF記載要領2008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。

2008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ある。

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、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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 6
 - (2) 製剤の物性…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 7
 - (3) その他…………… 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 9

7. 溶出性…………… 9
8. 生物学的試験法…………… 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 10
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
11. 力価…………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 10
14. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 22
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 22
 - (2) 臨床効果…………… 22
 - (3) 臨床薬理試験…………… 23
 - (4) 探索的試験…………… 23
 - (5) 検証的試験…………… 23
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 23
 - 2) 比較試験…………… 23
 - 3) 安全性試験…………… 23
 - 4) 患者・病態別試験…………… 23
 - (6) 治療的使用…………… 23
 - 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)…………… 23
 - 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…………… 23

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…………… 24
2. 薬理作用…………… 24
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 24
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 24
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 25
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 25
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 25
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 25
 - (4) 中毒域…………… 26
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 26
 - (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動態変動要因…………… 26
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 27

(1) 解析方法	27
(2) 吸収速度定数	27
(3) バイオアベイラビリティ	27
(4) 消失速度定数	27
(5) クリアランス	27
(6) 分布容積	27
(7) 血漿蛋白結合率	27
3. 吸収	27
4. 分布	27
(1) 血液-脳関門通過性	27
(2) 血液-胎盤関門通過性	28
(3) 乳汁への移行性	28
(4) 髄液への移行性	28
(5) その他の組織への移行性	28
5. 代謝	28
(1) 代謝部位及び代謝経路	28
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排泄	30
(1) 排泄部位及び経路	30
(2) 排泄率	30
(3) 排泄速度	30
7. トランスポーターに関する情報	30
8. 透析等による除去率	30

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	31
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
7. 相互作用	34
(1) 併用禁忌とその理由	34
(2) 併用注意とその理由	35
8. 副作用	40
(1) 副作用の概要	40
(2) 重大な副作用と初期症状	40
(3) その他の副作用	44

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	44
(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	44
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	44
9. 高齢者への投与	45
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11. 小児等への投与	46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
13. 過量投与	46
14. 適用上の注意	47
15. その他の注意	47
16. その他	47

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	48
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	48
(2) 副次的薬理試験	48
(3) 安全性薬理試験	48
(4) その他の薬理試験	48
2. 毒性試験	48
(1) 単回投与毒性試験	48
(2) 反復投与毒性試験	48
(3) 生殖発生毒性試験	48
(4) その他の特殊毒性	48

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	49
2. 有効期間又は使用期限	49
3. 貯法・保存条件	49
4. 薬剤取扱い上の注意点	49
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	49
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	49
(3) 調剤時の留意点について	50
5. 承認条件等	50
6. 包装	50
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	51
9. 国際誕生年月日	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	52
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	52

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	52
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	53
XI. 文献	
1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	55
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	
その他の関連資料	58

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1920年頃、カナダや米国北部で、牛に新しい病気が発生したという噂が広がっていた。若い元気な、それも食欲の旺盛な牛が急に出血が止まらなくなるとバタバタと死んで行くのである。1922年、Schofieldが腐ったスイートクローバーを牛に食べさせることがこの奇妙な病気の原因であると報告するまで、牧場主達は今までに聞いたこともない新しい伝染病ではないかと恐怖に駆られていた。スイートクローバーは成育がよく収量も豊かで、牧草としては優れたものであった。当時この地方では牛の飼料が、それまでの牧草からスイートクローバーに変えられつつあったことがこの奇妙な病気を広げる原因のひとつでもあった。

その後研究が進められ、この病気にプロトロンビンが関係していること、ムサラキウマゴヤシ（この中にビタミンKが含まれていた）を食べさせると出血が止まることなどが次第に解ってきた。

1930年代の大恐慌の頃、Ed Carlsonという農夫が牛が全滅しそうだとウイスコンシン大学の生化学者Linkのところに助けを求めて駆け込んだ。その時農夫は、腐ったスイートクローバーを食べて死んだ若い雌牛と、その雌牛の固まらないままの血を入れたミルク缶、それに腐ったスイートクローバー100ポンドをトラックに積んでいた。これを受けたLinkは、腐ったスイートクローバーの中から出血誘発物質としてジクマロールを単離して、さらに誘導体としてワルファリンを合成することに成功した。1943年であったと言われている。

最初の頃は殺鼠剤として使われていたが、やがてMeyerやButtらによって臨床への応用が進められるようになった。

〔出典：マックスウェル・M・ウイントロブ（柴田 昭監訳）：血液学の源流Ⅱ（西村書店） p594（1982）〕

ワルファリンは、1943年K. P. Linkにより合成され、欧米において広く臨床検討されたクマリン系抗凝固薬である。弊社では、製品名をワーファリン錠として1962年に1mg錠の販売を開始し、1976年に錠5mg、2004年に錠0.5mgの剤形を追加した。2011年2月には小児の用法及び用量が追加承認された。また、錠剤の服用が困難な患者への投与を容易にし、用量の微調整を可能にする目的で顆粒剤を開発し、剤形追加の申請を行い、2011年7月に成人に対する用法及び用量が承認された。続いて2011年10月に小児の用法及び用量が追加承認され、2011年12月より「ワーファリン顆粒0.2%」として販売開始した。

「用法・用量」に関しては、近年の医療環境、疾病動向、治療方針等が変化し、承認当時の用量（特に、成人初回投与量20～40mg）と使用実態が乖離してきたことから、添付文書の記載のとおり使用した場合に過量投与による出血等の発現が懸念されてきた。弊社では「用法・用量」の一部変更承認申請を見据えた検討を開始し、第三者機関を通じて「ワーファリン」処方実態調査を実施した結果、初回投与量及び維持投与量ともに概ね1～5mgの範囲であることが分かった。日本血栓止血学会からは「用法・用量」変更の要望書が提出され、厚生労働省はこれらの情報をもとに「用法・用量」変更に関する医薬品食品局審査管理課長通知を発出した。この通知に基づき、2011年11月に「用法・用量」について医薬品製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2011年12月に一部変更承認された。

ワルファリンは心筋梗塞症、脳塞栓症、静脈血栓症、肺塞栓症及び緩徐に進行する脳血栓症といった血栓塞栓症の治療及び予防に繁用されている。また、心房細動や人工弁置換術後に伴う心原性脳塞栓症などの予防についても数多くの報告が知られている。 (①)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・血栓塞栓症の治療及び予防に臨床適用され、その有効性が認められている。
- ・血液凝固能検査（トロンボテスト、プロトロンビン時間など）を行い、個々の患者の病態に合わせて治療コントロールを行うことができる。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ワーファリン錠 0.5mg
ワーファリン錠 1mg
ワーファリン錠 5mg
ワーファリン顆粒 0.2%

(2) 洋名

Warfarin Tablets 0.5mg
Warfarin Tablets 1mg
Warfarin Tablets 5mg
Warfarin Granules 0.2%

(3) 名称の由来

特許所有権者 Wisconsin Alumni Research Foundation の頭文字と Coumarin の arin をとり、Warfarin と命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ワルファリンカリウム (JAN)

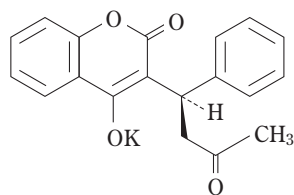
(2) 洋名 (命名法)

Warfarin Potassium (JAN)

(3) 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：C₁₉H₁₅KO₄

分子量：346.42

5. 化学名 (命名法)

Monopotassium (*1RS*)-2-oxo-3-(3-oxo-1-phenylbutyl) chromen-4-olate (IUPAC 命名法による)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E-0599

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

本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は光によって淡黄色となる。

(2) 溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすい。

本品は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

1. 吸光度

本品の0.02mol/L KOH溶液は308nm付近に吸収の極大を示し、260nm付近に吸収の極小を示す。

また、本品の0.02mol/L HCL溶液は283nm及び305nm付近に吸収の極大を示し、245nm付近に吸収の極小を示す。

2. 溶液の液性

本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは7.2~8.3である。

3. 旋光性

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

1. 保存条件

本品をシャーレ内に高さ約3mmとなるように入れ、光源として1)白色蛍光灯(20W、1000lx)、2)室内散光(900~1,100lx、1日約8時間)、3)ケミカルランプ(東芝製蛍光ケミカルランプFL20SBL、高さ30cm)を用い、常温で照射した。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 試験結果

光源	試験項目		初期値	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	60万lx・hr	90万lx・hr	
白色蛍光灯	性状	外観	白色結晶性粉末	徐々に着色	徐々に着色	徐々に着色	徐々に着色		
		におい	なし	—	—	—	—		
	溶状	濁り	なし	—	—	—	—		
		色	無色澄明	—	—	—	—		
	透過率(%)	380nm	96.4	95.0	93.5	92.6	89.5		
		450nm	99.5	99.3	99.0	99.0	97.9		
定量(残存率%)		(100)	101.8	98.8	99.4	98.6			
室内散光	性状	外観	白色結晶性粉末			徐々に着色	徐々に着色	徐々に着色	
		におい	なし			—	—	—	
	溶状	濁り	なし			—	—	—	
		色	無色澄明			—	—	—	
	透過率(%)	380nm	97.0			92.5	89.5	84.5	
		450nm	99.8			99.3	99.1	98.7	
定量(残存率%)		(100)	98.0	98.4	98.6				
			初期値	5hr	16hr	24hr	48hr	96hr	120hr
ケミカルランプ	性状	外観	白色結晶性粉末	徐々に着色	徐々に着色	徐々に着色	徐々に着色	徐々に着色	徐々に着色
		におい	なし	—	—	—	—	—	—
	溶状	濁り	なし	—	—	—	—	—	—
		色	無色澄明	—	—	—	—	—	—
	透過率(%)	380nm	99.6	96.0	95.5	93.8	93.0	90.5	90.0
		450nm	99.6	99.5	99.6	99.1	99.2	99.1	99.1
定量(残存率%)		(100)	99.6	99.2	99.2	98.4	98.4	97.4	

—：変化なし、含量：HPLC法

3. 考察

いずれの光源においても徐々に着色(黄変)し、含量の若干の低下傾向が認められた。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方(以下、日局)「ワルファリンカリウム」の確認試験による。

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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
ワーファリン 錠 0.5mg	素 錠				淡黄色 割線入り
	● 255	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.6 144 2.8			
ワーファリン 錠 1mg	素 錠				白色 割線入り
	● 256	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.1 190 3.1			
ワーファリン 錠 5mg	素 錠				わずかに赤味を おびた橙色 割線入り
	● 257	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.6 210 3.0			

〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

本剤は暗赤色の顆粒剤である。

(2) 製剤の物性

〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

硬度

ワーファリン錠 0.5mg : 27N 以上

ワーファリン錠 1mg : 25N 以上

ワーファリン錠 5mg : 29N 以上

〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

粒度

顆粒剤の規定（日局）に適合する（10号ふるいを全量通過し、12号ふるいに残留するものは全量の5%以下であり、42号ふるいを通過するものは、全量の15%以下である）。

(3) 識別コード

ワーファリン錠 0.5mg : ● 255

ワーファリン錠 1mg : ● 256

ワーファリン錠 5mg : ● 257

(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

ワーファリン錠 0.5mg : 1錠中にワルファリンカリウム 0.5mg を含有する。

ワーファリン錠 1mg : 1錠中にワルファリンカリウム 1mg を含有する。

ワーファリン錠 5mg : 1錠中にワルファリンカリウム 5mg を含有する。

ワーファリン顆粒 0.2% : 0.5g 中にワルファリンカリウム 1mg を含有する。

IV. 製剤に関する項目

(2) 添加物

ワーファリン錠 0.5mg : 添加物として黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

ワーファリン錠 1mg : 添加物として結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

ワーファリン錠 5mg : 添加物として黄色 5 号アルミニウムレーキ、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

ワーファリン顆粒 0.2% : 添加物として軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトールを含有する。

(3) その他

該当しない

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

ワーファリン錠 0.5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	透明UVカットPTP	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
		ポリエチレン容器			いずれの試験項目においても変化なし。	
無包装	温度	40℃	ポリエチレン容器 (密栓)	6 カ月	性状 溶出性 硬度 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	ポリエチレン容器 (開放)	6 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
	光	2 万lx	シャーレ (開放)	60 時間*		いずれの試験項目においても変化なし。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

IV. 製剤に関する項目

ワーファリン錠 1mg

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	橙色 PTP	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
			ポリエチレン容器			いずれの試験項目においても変化なし。
無包装	温度	40℃	ポリエチレン容器 (密栓)	6 カ月	性状 溶出性 硬度 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	ポリエチレン容器 (開放)	6 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)	60 時間*		120 万 lx・hr で含量低下、その他の試験項目においては変化なし。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

ワーファリン錠 5mg

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	PTP	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
			ポリエチレン容器			いずれの試験項目においても変化なし。
開封後	光	2 万 lx	PTP	60 時間*	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
無包装	温度	40℃	ポリエチレン容器 (密栓)	6 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)	6 カ月	性状 乾燥減量 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)	60 時間*	性状 溶出性 硬度 含量	いずれの試験項目においても変化なし。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

IV. 製剤に関する項目

ワーファリン顆粒 0.2%

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	ポリエチレン容器	36 カ月	性状 類縁物質 溶出性 含量	いずれの試験項目においても 変化なし。
無包装	温度	40℃	ポリエチレン容器 (密栓)	6 カ月	性状 類縁物質 溶出性 含量	いずれの試験項目においても 変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	ポリエチレン容器 (開放)	6 カ月	性状 類縁物質 溶出性 乾燥減量 含量	いずれの試験項目においても 変化なし。
	光	1,000 lx	シャーレ (開放)	600 時間*	性状 類縁物質 溶出性 含量	30 万 lx・hr で類縁物質が増加、 その他の試験項目においては 変化なし。
薬袋中	光	1,000 lx	ポリセロ分包+薬袋	600 時間*	性状 類縁物質 溶出性 含量	いずれの試験項目においても 変化なし。

※：昼光色蛍光ランプ (D65 光源) を 600 時間 (総照度 60 万 lx・hr) 照射

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)

該当資料なし

7. 溶出性

〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

方法：日局溶出試験法パドル法

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 水

結果：15 分間の溶出率が 80% 以上のとき適合する。(ワーファリン錠 0.5mg)

15 分間の溶出率が 85% 以上のとき適合する。(ワーファリン錠 1mg・錠 5mg)

〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

方法：日局溶出試験法パドル法

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 水

結果：15 分間の溶出率が 80% 以上のとき適合する。

IV. 製剤に関する項目

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

〈ワルファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

日局「ワルファリンカリウム錠」の確認試験による。

〈ワルファリン顆粒 0.2%〉

(1) 液体クロマトグラフィー

(2) カリウム塩の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

〈ワルファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

日局「ワルファリンカリウム錠」の定量法による。

〈ワルファリン顆粒 0.2%〉

液体クロマトグラフィー

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

該当しない

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

(1) 承認を受けた用法及び用量

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

（解説）

《初回投与量決定に関する注意喚起》

出血性合併症の発現リスクと早期に効果を得るベネフィットを十分勘案してワルファリンの投与量を決定することが重要である。最近、国内では初回投与量を5mg以下とする報告が一般的である。

（②③）

また、欧米のガイドラインでは、10mg超の大量負荷投与は推奨されていない。この背景としては、大量負荷投与された場合、出血性合併症や皮膚壊死の発現リスクを高める可能性があり、急速導入が必要ない場合やヘパリンを併用できる場合、初回投与量は少量とされている。

（④⑤⑥）

以下に初回投与量を少量とすることを推奨する臨床研究報告を示す。

Harrisonら（1997）は、Loadingにおける5mgと10mgの比較において、5mgは10mgに比べて過度の抗凝固が生じることが少ない。用量が少ないほど、ワルファリン療法開始後36時間でのプロテインC減少による潜在的な過凝固状態への進展を避けられると報告している。Crowtherら（1999）は、10mgのLoadingが4、5日までにINR 2.0～3.0に達するのに5mgほど効果的ではないと報告している。Agenoら（2001）は、出血リスクの高い対象において、低用量のLoadingは過度の抗凝固を減少し、用量調節の回数を少なくして治療目標の規則的な到達を得たとしている。

（⑦⑧⑨）

《出血リスクの高い患者への注意喚起》

医学・薬学に関連する科学の進歩に伴い、出血リスクの高い患者の存在が認められ、初回投与量を一律に多くすると、一部の患者では過剰投与となる可能性が明らかになってきており、初回投与量を慎重に決定する必要がある。以下に出血リスクの高い患者の存在が認められていることを示唆する研究報告の要約を示す。これらの報告から初回投与量は5mg以下が推奨される。

Shepherdら（1977）は、高齢者の薬物動態を検討し、若年者（20～40歳）に比べ、高齢者（65～94歳）での血漿クリアランスが有意に低下することを報告している。続いて、Gurwitzら（1992）は、ワルファリンの投与量が高齢者で減少することを示した。さらに、Garciaら（2005）は、経験的な初期用量である5mg/日は、高齢者の多くで抗凝固効果過剰となる可能性があり、高齢者においては低用量から開始すべきと報告している。

（⑩⑪⑫）

V. 治療に関する項目

Aithalら（1999）は、CYP2C9 遺伝子多型は、ワルファリン維持投与量が低用量の群に認められる頻度が高く、ワルファリン療法導入期にINR（International Normalized Ratio：国際標準比）が4以上、重篤な出血の症例は、ワルファリン維持投与量が低用量の群に多かったと報告している。また、Higashiら（2002）は、コホート研究でCYP2C9 遺伝子多型が過凝固や出血性イベントのリスク増加に関連することを示唆している。さらにSconceら（2005）は、遺伝子多型および患者の背景因子とワルファリン用量の関係を検討した結果に基づき、ワルファリン用量を推定する式を導いている。この時、多変量回帰モデルで抽出された要因は、年齢、CYP2C9 とVKORC1 の遺伝子多型、身長であった。（13⑭⑮）

以上のように、高齢者、遺伝子多型などの背景から、ワルファリンの体内動態的及び薬力学的な理由による投与量の違いの説明が可能となってきた。

《ワルファリン初回投与量》

第三者機関を通じて「ワルファリン」処方実態調査を実施した結果、初回投与量の選択は概ね1～5mgの範囲が一般的であった。最適な「用法・用量」の設定に関しては、弊社から日本血栓止血学会へ助言をお願いし、「用法・用量」の変更案が検討され、同学会からは厚生労働省へ変更の要望書が提出された。その結果、2011年12月、「用法・用量」が一部変更承認された。

〈参考〉

1. 「用法・用量」の記載ポイント

- 1) **本剤の特徴：血液凝固能検査に基づく投与量決定・定期的なモニタリングが重要な薬剤**
- 2) **本剤の初回投与量から維持投与量の設定までの基本的な用法及び用量調節**
- 3) **本剤に対する個体差及び個人内変動に基づく、定期的なモニタリング及び用量調節の必要性**
- 4) **抗凝固効果の発現を急ぐ場合、本剤の大量投与による急速導入ではなく、ヘパリン等の速効性のある抗凝固剤使用の考慮**
- 5) **成人初回投与量を1～5mgと設定**
- 6) **小児の維持投与量の目安を提示**

2. ワルファリン療法への導入方法

ワルファリン療法への導入には、初めから常用量に近い投与量を数日続け、血液凝固能をみながら維持投与量を決定するDaily dose法、1日投与量1mgから開始する外来導入の方法などがある。また、緊急に凝固能を下げる必要がある場合には、ヘパリンを併用してワルファリンの効果発現の遅れをカバーする。さらに、導入期には通常、入院にて管理するので、この時期に患者の日常生活における注意事項を教育することもできる。維持量が決まっても、月1～2回は血液凝固能検査を実施し、目標治療域に入っていることを確認し、必要に応じて投与量の調節を行う。

なお、初回に大量を投与するLoading dose法は、急激な凝固能の低下による出血の危険などがあり、現在では使用は薦められない。

1) Daily dose法

ワルファリン療法の導入は、入院管理下のDaily dose法が基本となる。

初日より1日量5mg程度を毎日1回投与し、プロトロンビン時間またはトロンボテストを毎日測定して、数日～1週間をかけて維持量へ移行する。最近では2～3mg程度から導入する場合も少なくない。ただ、治療域に到達するまでに日数を要することを認識しておく。

2) 外来導入法

ワルファリン療法は入院による導入が安全である。入院できない場合や比較的ゆるやかに導入する場合は、外来で1日量1mgから導入し週1回血液凝固能検査を行い、過量投与による出血性合併症に注意しつつ0.5～1mgずつ増減し、治療域に到達させる。1カ月以上の長期間を要する場合は考慮しておく。

V. 治療に関する項目

3. 小児に対する用法・用量に関する参考情報

2002年11月1日から11月30日の1カ月において、調査協力施設31施設（国立病院療養所10施設、都道府県立こども病院14施設、国公立私立大学病院7施設）の全診療科における16歳以下の患者のワルファリン錠の使用実績について調査した結果、回答があった25施設において、201症例のワルファリン使用の報告があった。このうち、年齢、体重、及び投与量が報告された161例について、年齢別の平均維持投与量（mg/kg/日）を以下に示す。1歳以上の小児では年齢による大きな違いはない。

（小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について

（主任研究者：石川洋一）平成14年度 研究報告書）

年齢別平均維持投与量

年齢	例数	投与量（mg/kg/日）
12カ月未満	4	0.16
1歳	12	0.09
2歳	12	0.08
3歳	16	0.07
4歳	13	0.10
5歳	13	0.07
6歳	9	0.08
7歳	7	0.08
8歳	7	0.08
9歳	9	0.08
10歳	8	0.06
11歳	7	0.05
12歳	9	0.07
13歳	7	0.05
14歳	6	0.04
15歳以上	22	0.04

(2) 用法及び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。

（解説）

本剤の投与量は血液凝固能検査に基づき決定される。また、血栓塞栓症の予防、治療には本剤による血液凝固能管理が必須であり、本剤の適切な治療域の維持が重要となる。

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。

（解説）

血液凝固能検査にはプロトロンビン時間（PT）とトロンボテストがあるが、その標記にはINRが使用される。INRはPT測定値を測定試薬に付けられているInternational Sensitivity Index（ISI）*により補正して求められ、試薬間、ロット間及び施設間等の差を補正するために標準化された値である。INRを算出するには下記の式で算出される。

$$\text{INR} = [\text{患者血漿のPT (秒)} / \text{正常血漿の平均PT (秒)}]^{ISI}$$

V. 治療に関する項目

1984年に国際血栓止血学会の標準化委員会で示された「経口抗凝固療法ガイドライン」や「プロトロンビン時間記載方法に関する勧告」が日本に紹介されたのが最初であり、その後、INRが普及し、汎用され、現在国内の各ガイドラインにも反映されつつある。INRは年齢、疾患、危険因子等の条件によって様々な治療域が設定されているが、最も基本的と考えられる治療域を「**INR 2~3 とするものが多い**」と示している。(④⑤⑥⑬)

*：ISIは一次国際標準品との活性の比較により求められたPT測定試薬の感度を示す指数

INRについて参考となる各種ガイドラインは以下のとおりである。

ガイドライン一覧

- ・「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」(2009年改訂版)^{注)}
- ・「心房細動治療(薬物)ガイドライン」(2013年改訂版) (⑬)
- ・「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン」(2009年改訂版)^{注)}
- ・「Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists」ACCP(2008年改訂版) (④)
- ・「AHA/ACC* Foundation Guide to Warfarin Therapy」(2003) (⑤)
- ・「Guidelines on oral anticoagulation (warfarin) 3rd ed.」(2005) (⑥)

* AHA：American Heart Association, ACC：American College of Cardiology

注) 日本循環器学会ホームページ

2010年5月現在、日本循環器学会ホームページ掲載のみ

<http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>

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。

(解説)

第三者機関を通じて「ワーファリン」処方実態調査を実施した結果、維持投与量は用量調節のうち1~5mg程度で維持されると考えられた。

〈参考〉

「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載ポイント

- 1) 血液凝固能検査に基づく投与量決定、治療域の維持及び血液凝固能管理の重要性
- 2) 血液凝固能検査の表記方法、国内外のガイドライン等を参考とした治療域の決定
- 3) 成人の維持投与量の目安を提示

V. 治療に関する項目

〈参考資料 国内ガイドラインにおけるワルファリンの対象疾患〉

ワルファリンの対象疾患及び治療域 (INR表示) の記載抜粋

下記のガイドラインを参考とした。

「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」(2009年改訂版)

日本循環器学会ホームページ*

「心房細動治療(薬物)ガイドライン」(2013年改訂版)

(16)

「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン」(2009年改訂版)

日本循環器学会ホームページ*

*2010年5月現在、日本循環器学会ホームページ掲載のみ

<http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>

「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」(2009年改訂版)

ACC/AHAガイドラインに基づきクラス分類を行う。

クラス I	有益/有効であるという根拠があり、適応であることが一般的に同意されている
クラス II a	有益/有効であるという意見が多いもの
クラス II b	有益/有効であるという意見が少ないもの
クラス III	有益/有効でないないし有害であり、適応でないことで意見が一致している

*クラス IIIは抽出していない

疾患	内容	INR	クラス
弁膜症	心房細動を伴う症例、あるいは血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与。	***	クラス I
	適切なワルファリン療法が行われていたにもかかわらず、血栓塞栓症を生じたか、左房内血栓を生じた心房細動症例に対するアスピリンの併用。	***	クラス II a
	適切なワルファリン療法が行われていたにもかかわらず、血栓塞栓症を生じた症例に対するより高用量でのワルファリン投与。ただし、出血のリスクに注意する。	***	
	経食道エコーで左房内血栓が明らかな PTMC 予定症例におけるワルファリン投与。ただしワルファリン投与にても血栓が消失しない場合は PTMC は施行しない。	***	クラス II b
	洞調律の僧帽弁狭窄症例で左房径が 55mm 以下の症例に対するワルファリン投与。	***	
僧帽弁閉鎖不全症と僧帽弁逸脱症	心不全を合併する 65 歳以上の僧帽弁閉鎖不全症に対する PT-INR 2.0~2.5 でのワルファリン投与。	2.0-2.5	クラス I
	血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリンの投与。	***	クラス II a
僧帽弁輪部石灰化	抗血小板薬投与にもかかわらず、血栓塞栓症や、原因不明の TIA の再発のみられた僧帽弁輪部石灰化症例に対するワルファリン療法。	***	

***はガイドライン中に治療域 (INR) が表示されていないことを示す

V. 治療に関する項目

疾患		内容	INR	クラス	
心臓外科手術	人工弁置換術、 弁形成術	人工弁置換術後（3カ月未満）の症例に対するPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。	2.0-3.0	クラス I	
		僧帽弁形成術後（3カ月未満）の症例に対するPT-INR 2.0～2.5でのワルファリン療法。	2.0-2.5		
		右記の症例（術：機械弁 後3カ月以降） に対するワル ファリン療法。	AVR+ 低リスク* 二葉弁または Medtronic Hall弁 他のディスク弁、また はStarr-Edwards弁		2.0-3.0
			AVR+高リスク* MVR		
			生体弁 AVR+高リスク* MVR+高リスク*		2.0-2.5
			弁形成術 僧帽弁形成術+高リスク*		
		適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン投与。	2.0-3.0	クラス II	
		適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するアスピリン、またはジピリダモールの併用。	***		
		*高リスクとは心房細動、血栓塞栓症の既往、左心機能の低下、凝固亢進状態のいずれかを有する場合。 また、低リスクはいずれも有しない場合。			
冠動脈バイパス術		ワルファリンの投与。	***	クラス II b	
虚血性心疾患慢性期	安定労作狭心症	発作性および慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対するワルファリンの併用。	***	クラス I	
		アスピリンとPT-INR 2.0以下でのワルファリンの併用投与。	2.0以下	クラス II a	
		アスピリン禁忌例でのPT-INR 2.0以下でのワルファリン単独投与。	2.0以下	クラス II b	
	心筋梗塞 (非急性期)	左室、左房内血栓を有する心筋梗塞、重症心不全、左室瘤、発作性及び慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対する〔アスピリン 81～162mg/日などへの〕ワルファリンの併用。	***	クラス I	
		出血性の合併症のリスクが低いと考えられる場合のアスピリンとPT-INR 2.0-2.5でのワルファリンの併用投与。	2.0-2.5	クラス II a	
	アスピリン投与が禁忌あるいは困難である症例におけるPT-INR 2.0-3.0でのワルファリン投与。	2.0-3.0	クラス II b		
カテーテルインターベンション	ステント留置例に対するワルファリンの、アスピリンとの併用投与。	***	クラス II b		
心不全		心房細動、あるいは血栓塞栓既往のある症例に対するワルファリンの投与。	***	クラス I	
		虚血性心疾患で抗血小板療法禁忌例に対するワルファリン投与。	***	クラス II a	
		心房細動を有するがワルファリン禁忌である場合のアスピリンまたはアスピリン禁忌症例に対するチクロピジン（クロピドグレル）の投与。			
		洞調律で血栓塞栓症の既往がなく、非虚血性心不全症例に対する抗血小板療法および抗凝固療法。	***	クラス II b	
末梢動脈疾患	血行再建術後	ワルファリン投与による抗凝固療法。	***	クラス II a	

***はガイドライン中に治療域（INR）が表示されていないことを示す

V. 治療に関する項目

疾患	内容	INR	クラス										
心房細動	脳梗塞や出血のリスク評価に基づいた抗凝固療法の実施： ・高リスク患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。 ・中等度リスクを2個以上有する患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。	2.0-3.0	クラス I										
	中等度リスクを1個有する患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。	2.0-3.0	クラス II a										
	心筋症患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。 リスクとしての評価が一定していない65歳～74歳、女性、もしくは冠動脈疾患、甲状腺中毒患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。												
	ワルファリン療法の適応がある70歳以上の非弁膜症性心房細動患者でのPT-INR 1.6～2.6でのコントロール。												
	抗凝固療法の適応に関する定期的再評価。	***	クラス II b										
	心房粗動患者への心房細動に準じた抗凝固療法。	***											
	冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈形成術や外科的血行再建術の際の抗血小板療法と抗凝固療法の併用。 経皮的冠動脈形成術で穿刺部位の出血を避けるため、ワルファリン療法の中断。												
	60歳未満の孤立性心房細動患者への抗血栓療法。	2.5-3.5											
	PT-INR 2.0～3.0で治療中に虚血性脳血管障害や全身塞栓症を発症した場合の抗血小板薬の追加やPT-INR 2.5～3.5でのコントロール。												
	ワルファリンを投与できない場合の抗血小板薬の投与。												
<p>本ガイドラインでは非弁膜症性心房細動におけるリスク評価にCHADS₂スコアを取り入れ（表1）、合計点2点以上のリスクに該当する場合は、ワルファリン療法を薦め、1点の場合は、同療法を考慮、リスクの程度が十分検討されていない5つの項目（心筋症、65～74歳の年齢、女性、冠動脈疾患もしくは甲状腺中毒）に関しては、該当する場合は、同療法を考慮してもよいとした。なお、ここで言う非弁膜症性心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患、人工弁および僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動である。</p>													
<p>表1 CHADS₂スコアにおけるリスクと配点</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tbody> <tr> <td>うっ血性心不全</td> <td>1点</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>1点</td> </tr> <tr> <td>年齢75歳以上</td> <td>1点</td> </tr> <tr> <td>糖尿病</td> <td>1点</td> </tr> <tr> <td>脳梗塞・TIAの既往</td> <td>2点</td> </tr> </tbody> </table>				うっ血性心不全	1点	高血圧	1点	年齢75歳以上	1点	糖尿病	1点	脳梗塞・TIAの既往	2点
うっ血性心不全	1点												
高血圧	1点												
年齢75歳以上	1点												
糖尿病	1点												
脳梗塞・TIAの既往	2点												
心房細動以外の不整脈	心房粗動	心房細動合併例に対する抗血栓療法（心房細動に準じて行う）。	***	クラス I									
		心房粗動のみの例でも、塞栓症リスクに応じた抗血栓療法。 洞調律化前3週間と後2週間のワルファリン投与。	***	クラス II a									
	洞不全症候群	心房細動のある症例に対するワルファリンの投与（心房細動に準じて行う）。	***	クラス I									
	各種不整脈に対する高周波カテーテルアブレーション	心房細動根治のための肺静脈へのアブレーションにおける、術中および術後24時間のヘパリン投与、その後1～3カ月のワルファリン投与。	***	クラス I									

***はガイドライン中に治療域（INR）が表示されていないことを示す

V. 治療に関する項目

疾患		内容	INR	クラス
脳梗塞および一過性脳虚血発作	発症予防 (心疾患や心房細動は他項を参照)	心筋梗塞の既往に加えて、心房細動、左室内血栓、もしくは左室機能低下を有する症例におけるPT-INR値2.0~3.0でのワルファリン投与(非弁膜症性心房細動で70歳以上はPT-INR値1.6~2.6を目標とする)。	2.0-3.0 非弁膜症性心房細動で70歳以上: 1.6-2.6	クラス I
	脳梗塞および一過性脳虚血発作慢性期	非心原性脳梗塞の再発予防を目的とした抗凝固療法。 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防を目的とした第一選択としてのワルファリン投与。	***	クラス II b
心原性脳塞栓症 (一過性脳虚血発作を含む)		心房細動、左室血栓症、急性心筋梗塞を合併した、あるいは人工弁置換術後の心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。	***	クラス I
		卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併した心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。		
		心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換術後などの明らかな心内塞栓源となる病態を有しない心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。	***	クラス II b
		卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併していない心原性脳塞栓症例に対する抗凝固薬投与。		
小児領域	弁疾患	弁位にかかわらず、人工弁置換術後は成人と同様のワルファリンによる抗凝固療法。	***	クラス I
		人工弁置換術後のワルファリンとアスピリンの併用。	***	クラス II a
		Ross手術後約3カ月~1年間のワルファリン投与。 年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例におけるワルファリン投与。	***	クラス II b
	心房細動、心房粗動	血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与。	***	クラス I
		Fontan術後の症例に対するワルファリン投与。	***	クラス II b
川崎病	高度狭窄病変および閉塞病変のある病変に対するアスピリンとワルファリンの併用。	***	クラス II a	

***はガイドライン中に治療域 (INR) が表示されていないことを示す

「心房細動治療 (薬物) ガイドライン」(2013年改訂版)

クラス I	手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。
クラス II	手技、治療の有効性、有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。
クラス II a	エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い。
クラス II a	エビデンスは不十分であるが、手技、治療が有効、有用であることにわが国の専門医の意見が一致している。
クラス II b	エビデンス、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない。
クラス III	手技、治療が有効、有用でなく、ときに有害であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

*クラス IIIは抽出していない。クラス II a'は該当がない。

エビデンスレベル

レベル A	400例以上の症例を対象とした複数の多施設ランダム化比較試験で実証された、あるいはメタ解析で実証されたもの。
レベル B	400例未満の症例を対象とした複数の多施設ランダム化比較試験、よくデザインされた比較検討試験、大規模コホート研究などで実証されたもの。
レベル C	ランダム化比較試験はないが、専門医の意見が一致したもの。

V. 治療に関する項目

疾患	内容	INR	クラス
心房細動	<ul style="list-style-type: none"> 脳梗塞や出血のリスク評価に基づいた抗凝固療法の実施。(レベルA) CHADS₂スコア2点以上の場合、適応があれば新規経口抗凝固薬の投与をまず考慮する。(レベルA) CHADS₂スコア2点以上の高リスク患者へのダビガトラン(レベルB)、リバーロキサバン(レベルA)、アピキサバン(レベルA)、エドキサバン(レベルA)、ワルファリン(レベルA)のいずれかによる抗凝固療法。 CHADS₂スコア1点の中等度リスク患者へのダビガトラン(レベルB)か、アピキサバン(レベルA)による抗凝固療法。 	***	クラスI
	ワルファリン療法時のPT-INRを2.0~3.0での管理。(レベルA)	2.0~3.0	
	70歳以上、非弁膜症性心房細動患者へのワルファリン療法時のPT-INR 1.6~2.6での管理。(レベルB)	1.6~2.6	
	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能中等度低下例への新規経口抗凝固薬の用量調節。(レベルA) ワルファリン療法中の定期的なPT-INRモニタリング。(レベルA) 	***	
	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂スコア1点の中等度リスク患者へのリバーロキサバン、エドキサバンもしくはワルファリンによる抗凝固療法。(レベルB) 心筋症、65~74歳、もしくは心血管疾患(心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患など)のリスクを有する患者への抗凝固療法。(レベルB) 抗凝固療法の適応に関する定期的再評価。(レベルA) 心房粗動患者への心房細動に準じた抗凝固療法。(レベルB) 	***	クラスII a
	<ul style="list-style-type: none"> 冠動脈疾患を合併する患者で、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)や外科的血管再建術を行う際の抗血小板療法と抗凝固療法の併用。(レベルC) 60歳未満の孤立性心房細動患者*1への抗血栓療法。(レベルC) PT-INR 2.0~3.0で、治療中に虚血性脳血管障害や全身性塞栓症を発症した場合の抗血小板薬の追加や、PT-INR 2.5~3.5でのコントロール。(レベルC) 経口抗凝固薬を投与できない場合の抗血小板薬の投与。(レベルC) 	*** 2.0~3.0 2.5~3.5	クラスII b
	機械弁に対するダビガトラン療法。(レベルB)		クラスIII

*1: 臨床上有意な器質的疾患(肥大心、不全心、虚血心)を認めない場合

***はガイドライン中に治療域(INR)が表示されていないことを示す

疾患	内容	INR	クラス
除細動時	<ul style="list-style-type: none"> 発症後48時間以上持続するか持続時間不明の心房細動に対する、除細動前3週間と除細動後4週間のワルファリンによる抗凝固療法(PT-INR 2.0~3.0、70歳以上では1.6~2.6)。(レベルB) 除細動は電気的あるいは薬理的いずれの方法でも同様。 発症後48時間以上続く心房細動で、血行動態的に不安定なため、ただちに除細動が必要な場合のヘパリン静注(ボラス投与後は持続静注により活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)をコントロール時の1.5~2倍とする)。(レベルC) その後は待機的除細動と同様、ワルファリン療法(PT-INR 2.0~3.0、70歳以上では1.6~2.6)を少なくとも4週間行う。 	70歳未満: 2.0~3.0 70歳以上: 1.6~2.6	クラスI
	<ul style="list-style-type: none"> 発症後48時間未満の心房細動で、血行動態的に不安定な場合(狭心症発作、急性心筋梗塞、ショック、肺水腫など)の抗凝固療法なしでの迅速な除細動。(レベルC) 	***	

***はガイドライン中に治療域(INR)が表示されていないことを示す

V. 治療に関する項目

疾患	内容	INR	クラス
除細動時	・発症後 48 時間未満の心房細動で、患者の血栓塞栓症リスクに応じた除細動前後の抗凝固療法。(レベルC)	***	クラス II a
	・除細動前の経食道心エコーによる左心耳・左房内血栓の有無の確認。(レベルB) 血栓が検出されなかった場合： ヘパリン静注（ボラス投与後、持続静注により APTT をコントロール時の 1.5～2 倍）下での迅速な除細動。(レベルB) その後、待機的除細動と同様、最低 4 週間のワルファリン療法 (PT-INR 2.0～3.0、70 歳以上では 1.6～2.6) を行う。(レベルC) 血栓が検出された場合： 最低 3 週間のワルファリン療法 (PT-INR 2.0～3.0、70 歳以上では 1.6～2.6) 後の除細動と、洞調律復帰後の最低 4 週間のワルファリン療法。(レベルC) 一見、洞調律が保たれていると思われる患者でも、血栓リスクに応じてより長期のワルファリン療法を行うことは妥当である。	70 歳未満： 2.0～3.0 70 歳以上： 1.6～2.6	
	・発症後 48 時間以上持続するか持続時間不明の心房細動に対する、除細動前 3 週間と除細動後 4 週間のダビガトランによる抗凝固療法。(レベルC) 除細動は電気的あるいは薬理的いずれの方法でも同様。 ・心房粗動の洞調律化時における心房細動に準じた抗凝固療法。(レベルC)	***	

***はガイドライン中に治療域 (INR) が表示されていないことを示す

「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン」(2009 年改訂版)

クラス I	検査・治療が有効、有用であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している。
クラス II	検査・治療の有効性、有用性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある。
クラス II a	データ・見解から有用・有効である可能性が高い。
クラス II b	データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない。
クラス III	検査・治療が有用でなく、ときに有害であるという可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。

*クラス III は抽出していない

疾患	内容	INR	クラス	
静脈血栓塞栓症	急性肺血栓塞栓症 急性期	急性肺血栓塞栓症の急性期には、未分画ヘパリンを APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍となるように調節投与して、ワルファリンの効果が安定するまで継続する。	***	クラス I
	慢性期	急性肺血栓塞栓症の慢性期にはワルファリンを投与する。可逆的な危険因子の場合には 3 カ月間、先天性凝固異常症や特発性の静脈血栓塞栓症では少なくとも 3 カ月間の投与を行う。癌患者や再発を来した患者ではより長期間の投与を行う。		
		急性肺血栓塞栓症の治療におけるワルファリンは、PT-INR が 1.5-2.5 となるように調節投与する。	1.5-2.5	クラス II b
	慢性肺血栓塞栓症	抗凝固療法 慢性血栓塞栓性肺高血圧症ではワルファリンによる終生の抗凝固療法が必要とされている。ワルファリンの投与量は、急性肺血栓塞栓症に準じた投与量 (INR 1.5～2.5) が行われることが多い。	1.5-2.5	クラス II a
深部静脈血栓症	急性深部静脈血栓症治療におけるヘパリンとワルファリンの併用	***	クラス I	
	リスクファクターのない初発例では、3～6 カ月治療を継続し、再発例やリスクファクターが持続する場合 (癌、アンチトロンビン欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など) はリスクが継続する限り治療する。	***	クラス II a	
	急性深部静脈血栓症治療におけるワルファリンコントロールの目標 PT-INR 2.0 (1.5～2.5)。	1.5-2.5	クラス II b	

V. 治療に関する項目

疾患	内容	INR	クラス
静脈血栓塞栓症	肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）の予防 用量調節ワルファリン ワルファリンを内服し、PT-INRが目標値となるように調節する方法である。我が国ではPT-INR 1.5~2.5でのコントロールを推奨する。	1.5-2.5	
	高リスク*における間欠的空気圧迫法および抗凝固療法 最高リスク*における抗凝固療法と間欠的空気圧迫法の併用および抗凝固療法と弾性ストッキングの併用。	***	クラスII a

*下表参照のこと

肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症の予防における各領域のリスク階層化（抜粋）			
リスクレベル	一般外科・泌尿器科・婦人科手術	整形外科手術	産科領域
高リスク	40歳以上の癌の大手術	人工股関節置換術・人工膝関節置換術・股関節骨折手術（大腿骨骨幹部を含む） 骨盤骨切り術（キアリ骨盤骨切り術や寛骨臼回転骨切り術など） 下肢手術にVTEの付加的な危険因子が合併する場合 下肢悪性腫瘍手術 重度外傷（多発外傷）・骨盤骨折	高齢肥満妊婦の帝王切開術 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の経産分娩 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の帝王切開術
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある大手術	「高リスク」の手術を受ける患者に静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の存在がある場合	

総合的なリスクレベルは、予防の対象となる処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的な危険因子を持つ場合にはリスクレベルを1段階上げるべきであり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることを考慮する。

リスクを高める付加的な危険因子：血栓性素因、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、癌化学療法、重症感染症、中心静脈カテーテル留置、長期臥床、下肢麻痺、下肢ギプス固定、ホルモン療法、肥満、静脈瘤など。（血栓性素因：主にアンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群を示す）

大手術の厳密な定義はないが、全ての腹部手術あるいはその他の45分以上を要する手術を大手術の基本とし、麻酔法、出血量、輸血量、手術時間を参考として総合的に評価する。

V. 治療に関する項目

主な略語	
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time 活性化部分トロンボプラスチン時間
AVR	Aortic Valve Replacement 大動脈弁置換〔術〕
INR	International Normalized Ratio 国際標準比
MVR	Mitral Valve Replacement 僧帽弁置換〔術〕
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio プロトロンビン時間の国際標準比
PTMC	Percutaneous Transvenous Mitral Commissurotomy 経皮経静脈的僧帽弁交連切開〔術〕
TEE	Transesophageal Echocardiography 経食道心エコー法
TIA	Transient Ischemic Attack 一過性脳虚血発作
VTE	Venous Thromboembolism 静脈血栓塞栓症

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1. 静脈血栓症に対する効果

網膜静脈血栓症の視力の改善に有効（6/12例（50%））であった。 (17)

（外国人のデータ）

血栓性静脈炎、心筋梗塞、冠不全及び肺梗塞の患者の症候の消失に有効であった。 (18)

2. 心筋梗塞における冠状動脈閉塞に対する効果

（外国人のデータ）

急性心筋梗塞で入院した患者 92 例を抗凝固薬投与群 46 例と抗凝固薬非投与群 46 例に分けて、心筋梗塞後の腓静脈血栓症に対する抗凝固薬の予防効果を検討した。抗凝固薬投与群にはヘパリン 40,000 単位/日を 48 時間持続静注するとともにヘパリン開始時にワルファリン 20mg を経口投与し、その後トロンボテスト値が 5～15% になるように維持用量のワルファリン投与を行った。腓静脈血栓症の発症率は、抗凝固薬投与群が 6.5% (3/46 例) と、抗凝固薬非投与群の 22% (10/46 例) に比べ有意 ($p < 0.05$) な抗血栓効果を認めた。 (19)

また、1990 年に発表された大規模臨床試験により、ワルファリンが心筋梗塞後の再梗塞発生率や死亡率を低下させることが示されている。急性心筋梗塞を発症した 1,214 例を無作為にワルファリン投与群 (607 例) とプラセボ群 (607 例) に割り付け、二重盲検にて平均 37 カ月間投与した。試験終了時、ワルファリン投与群はプラセボ群に比べて死亡率が 24% ($p = 0.027$)、再梗塞発症率が 34% ($p = 0.0007$)、脳血管障害が 55% ($p = 0.0015$) 各々減少した。 (20)

3. 非弁膜症性心房細動における脳塞栓症等の全身性塞栓症の予防に対する効果

（外国人のデータ）

5 つの大規模無作為臨床試験での塞栓症の年間発症率は、対照群が 3.0～7.4%/年であったのに対し、ワルファリン投与群で 0.4～2.5%/年であり、その減少率は 42～86%であった。

(21)(22)(23)(24)(25)

V. 治療に関する項目

ワルファリン低用量と抗血小板剤の併用群と、ワルファリンの通常用量群の脳梗塞、全身性塞栓症の年間発症率を比較した。年間発症率は併用群では7.9%、通常用量群では1.9%であった。

(26)

	ワルファリンの 通常用量群 ^{注1)} n = 523	ワルファリン低用量と抗血小板剤 (アスピリン)の併用群 ^{注2)} n = 521
脳梗塞、全身性塞栓症	11 (1.9%/年)	44 (7.9%/年)
大出血	12 (2.1%/年)	13 (2.4%/年)
患者年*	581	558

注1) INR目標値2.0~3.0でワルファリン投与量を調整した群

注2) INR目標値1.2~1.5でワルファリン投与量を固定し、アスピリンを併用した群

*患者年 (patient-year): 抗凝固療法は長期にわたるため、1症例1年を一つの単位として換算したもの。

例) 患者Aの治療年数(5年)、患者B(3年)、患者C(2年)の場合の患者年は $5 + 3 + 2 = 10$ で10患者年となる。この時の副作用が1件であれば通常3症例に1件で、その頻度は33%となるが、患者年で換算すると10%/年(年間発現率10%)となる。

4. 人工弁置換術後の抗凝固薬療法に対する成績

1,000例を超える人工弁置換術後の抗凝固薬療法の報告で血栓塞栓症の年間発症率は1.4%との成績が報告されている。

(27)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

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

該当しない

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

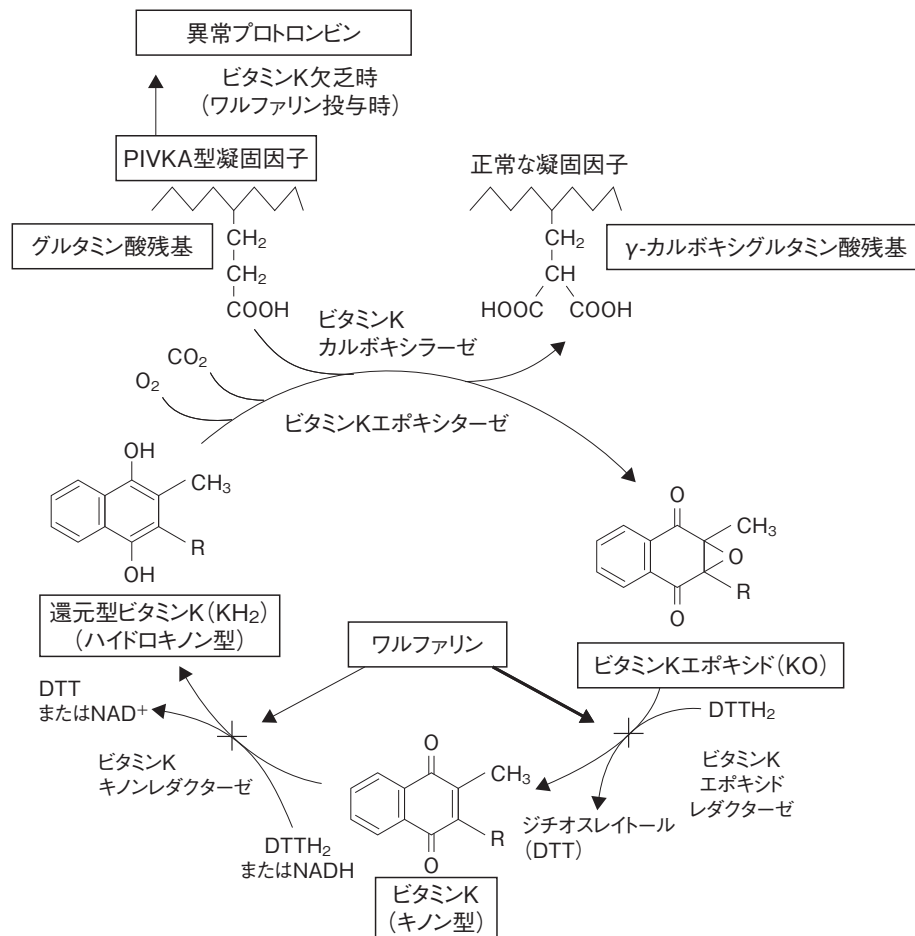
ジクマロール、アセノクマロール、フェニンジオン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ワルファリンは、ビタミンKの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（プロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子）の生合成を抑制して抗凝固効果及び抗血栓効果を発揮する。また、ワルファリン投与によって血中に遊離するPIVKA（Protein induced by Vitamin K absence or antagonist：プロトロンビン前駆体）が増加することにより抗凝固作用及び血栓形成抑制作用を發揮する。(28)

ビタミンK依存性血液凝固因子の生合成におけるビタミンKサイクルに対するワルファリンの作用部位



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 抗凝固作用

ウサギにワルファリン 2mg/kg を経口投与した後、6～8 時間にわたってプロトロンビン時間の延長が認められた。(29)

2. 血栓形成抑制作用

家兎の頸動脈を結紮して血栓を形成させ、ワルファリン 13～20mg/kg/週 の用量で 10～30 日間投与し、血栓成長に及ぼす影響を検討した。その結果、プロトロンビン活性が 15% 以下に抑制された例では血栓重量が有意に減少した。(30)

(3) 作用発現時間・持続時間

〈参考〉

抗凝固効果は投与後 12～24 時間目に発現し、十分な効果は 36～48 時間後に得られる。その効果はその後 48～72 時間持続する。(31)(32)

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

0.5～1.0時間 (0.5mg、1mg又は5mg絶食下单回経口投与)

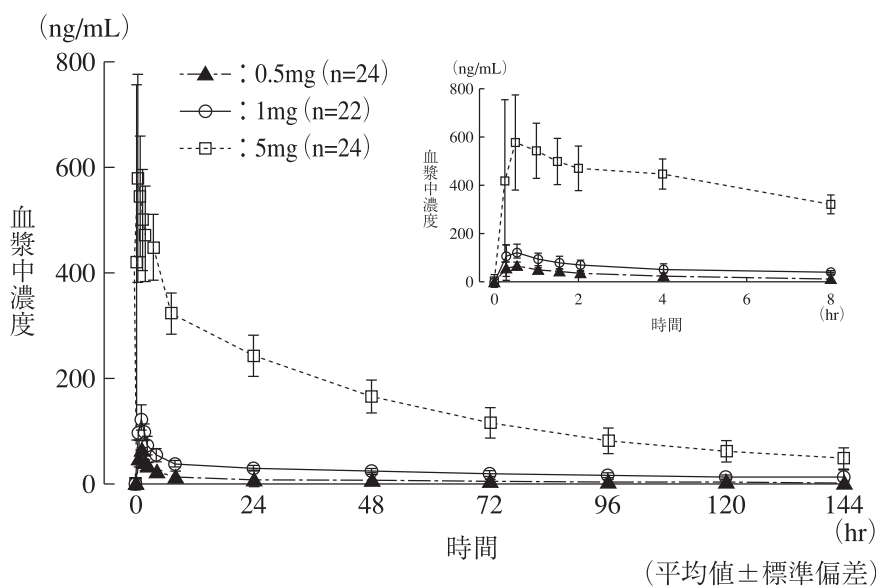
(33)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

〈錠剤のデータ〉

健康成人男子(*CYP2C9**1/*3及び*3/*3遺伝子型を示さない者)に本剤 0.5mg、1mg又は5mgを絶食下单回経口投与した際、投与後 0.5 時間で最高血漿中濃度(C_{max})に到達し、55～133 時間の半減期で消失した。

(33)



ワルファリンカリウムを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移

ワルファリンカリウムの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-144} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
0.5	24	69±17	0.50 (0.25 - 2.00)	1734±321	133±42
1	22	135±32	0.50 (0.25 - 1.00)	3442±570	95±27
5	24	685±173	0.50 (0.25 - 4.00)	21669±3851	55±12

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値(最小値-最大値)

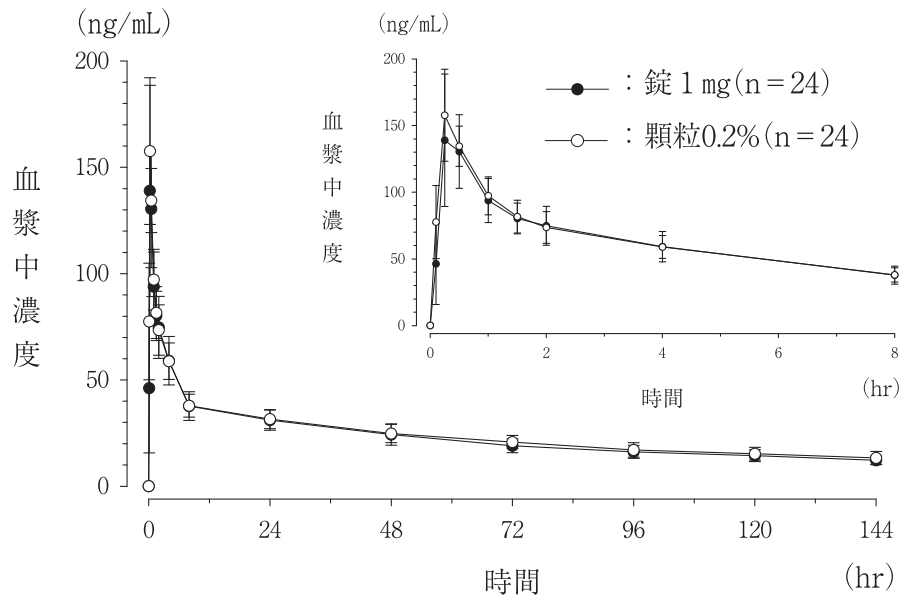
VII. 薬物動態に関する項目

〈顆粒剤のデータ〉

健康成人男子 (*CYP2C9**1/*3及び*3/*3遺伝子型を示さない者)にワーファリン顆粒 0.2%0.5g 又はワーファリン錠 1mg (いずれもワルファリンカリウムとして 1mg)を絶食下单回経口投与した際の平均血漿中ワルファリン濃度を図に示す。

また、ワルファリンの薬物動態パラメータを表に示す。

いずれの製剤を投与した際も、投与後 0.25 時間で最高血漿中濃度に到達し、102~106 時間の半減期で消失する類似した血漿中濃度推移を示した。



(平均値 ± 標準偏差)

ワーファリン顆粒 0.2%及び錠 1mg単回経口投与時の平均ワルファリン血漿中濃度推移

ワーファリン顆粒 0.2%及び錠 1mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₄₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
顆粒 0.2%	24	163 ± 27	0.25 (0.25-0.50)	3497 ± 476	102 ± 32
錠 1mg	24	157 ± 27	0.25 (0.25-2.00)	3366 ± 499	106 ± 52

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値 - 最大値)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII.-7. 相互作用」の項参照

(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動態変動要因

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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

100%

(34)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

「Ⅶ.-1.- (3) 臨床成績で確認された血中濃度」の項参照

日本人の健康成人男子にワルファリン錠 5mg・錠 1mg 及び錠 0.5mg を単回経口投与したところ、最終消失相の分布容積はそれぞれ平均 18L、26L 及び 30L で、投与量と負の相関を示した。

(33)

(外国人のデータ)

S-ワルファリン 4.0mL/kg/hr (ラセミ体 1.5mg/kg 単回経口投与時)

R-ワルファリン 2.6mL/kg/hr (ラセミ体 1.5mg/kg 単回経口投与時)

(35)

(6) 分布容積

「Ⅶ.-1.- (3) 臨床成績で確認された血中濃度」の項参照

(外国人のデータ)

S-ワルファリン、R-ワルファリンともに 0.14L/kg (ラセミ体 1.5mg/kg 単回経口投与時)

(35)

(7) 血漿蛋白結合率

(外国人のデータ)

血中では 90~99% がアルブミンと可逆的に結合し、不活性な状態で循環している。*In vitro* での血漿蛋白結合率は 97% である。

(36)

3. 吸収

(外国人のデータ)

上部消化管（胃及び上部小腸）から極めて良く吸収され、血中では血漿蛋白アルブミンと 97% が結合して存在する。

(36)

食事摂取により、わずかに吸収速度を低下させるが、吸収率の程度には影響せず、糞便中からワルファリン未変化体は回収されなかった。

(34)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

「Ⅶ.-4.- (5) その他の組織への移行性」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

(外国人のデータ)

催奇形性及び出血による胎児死亡の症例報告があることより、胎盤を通過することが知られている。
「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照 (37)(38)

(3) 乳汁への移行性

ワルファリンはわずかであるが母乳中に移行する可能性がある。(39)

(外国人のデータ)

臨床例では、ワルファリンを服用している授乳婦において乳汁移行を検討したが、母乳中にワルファリンは検出されなかったとの報告がある。(40)(41)

ただし、新生児は元来ビタミンK欠乏状態であることや、母乳中の濃度が低くても哺乳量は大量になるので、ワルファリン服用下の授乳は新生児の低プロトロンビン血症の誘因となる可能性はある。ワルファリンを服用させている患者の授乳には注意をすべきであり、新生児及び乳児には低プロトロンビン血症に注意し、必要に応じてビタミンK₂シロップの投与をすべきである。

(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

〈参考〉

Wistar系ラットに¹⁴C-ワルファリン 1mg/kgを単回経口投与して組織内分布を検討した。全組織において投与1時間後が6時間後及び12時間後より濃度が高く、その中でも肝臓が最も濃度が高く、次いで血液、腎臓、肺、脾臓、脳の順であった。(42)

¹⁴C-ワルファリン投与後のラット組織内放射能分布 (μg/g組織又はμg/mL血液)

組織	投与1時間後	投与6時間後	投与12時間後
血液	3.01±0.11	2.20±0.05	1.41±0.04
脳	0.14±0.01	0.12±0.01	0.08±0.1
腎臓	2.31±0.12	1.94±0.19	1.58±0.13
肝臓	4.68±0.25	3.45±0.06	3.00±0.12
肺	1.25±0.07	1.05±0.03	0.79±0.05
脾臓	0.59±0.01	0.52±0.01	0.44±0.05

(n = 4)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

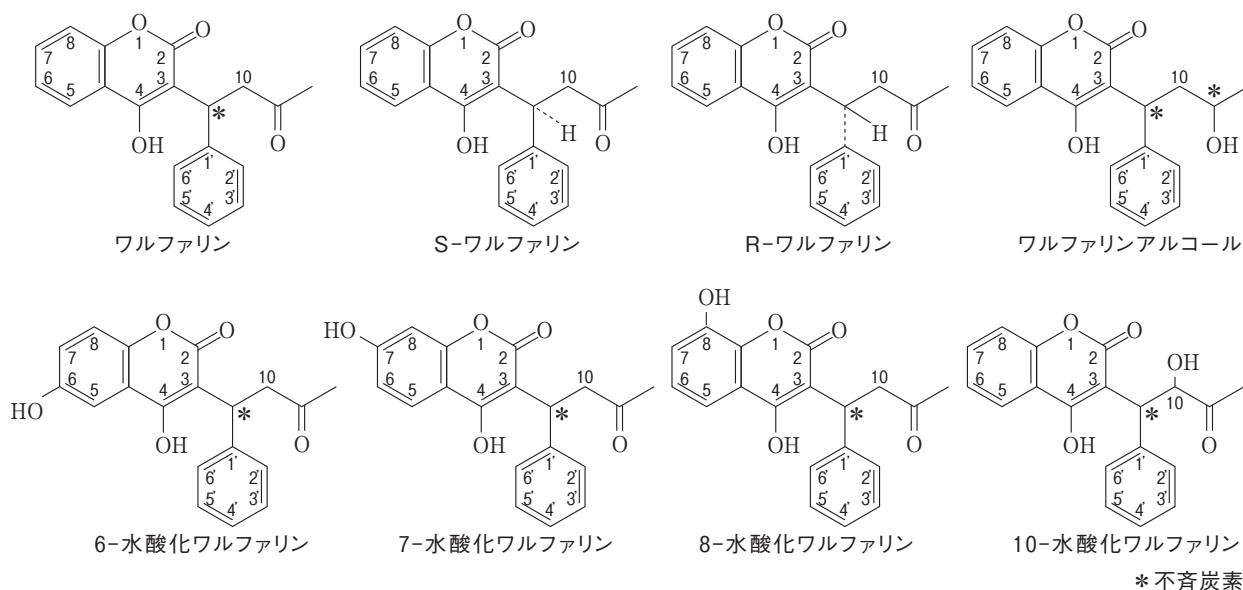
(外国人のデータ)

ワルファリンは光学異性体 (S-ワルファリン、R-ワルファリン) のラセミ体である。

ワルファリンは投与後、主に肝臓で代謝され、その主な代謝物としては7-水酸化体、6-水酸化体、ワルファリンアルコール等が認められる。(34)

S-ワルファリンは主にCYP2C9により7-位が水酸化されるが、R-ワルファリンはCYP1A2により6-位と8-位が水酸化され、CYP3A4により10-位が水酸化されるとともに、カルボニル還元酵素によりアルコール体に代謝される。(43)

VII. 薬物動態に関する項目



本剤は、肝のチトクローム P-450 系によって代謝される。

健康成人 3 名にワルファリン（ラセミ体）1.5mg/kg を単回経口投与したところ、尿中への未変化体の排泄率はごく微量であり、アセトニル基の還元によるワルファリンアルコール、6-あるいは 7-水酸化ワルファリンが主な代謝物である。S 体は R 体比べて排泄率が高く、その中でも 7-S-水酸化ワルファリンが最も多く排泄された。

(35)

ワルファリン（ラセミ体）1.5mg/kg を単回経口投与した時の
10 日間の累積尿中ワルファリン代謝物排泄量

S (-) -ワルファリン	排泄量(mg)	R (+) -ワルファリン	排泄量(mg)
6-S-水酸化ワルファリン	6.70	6-R-水酸化ワルファリン	8.93
7-S-水酸化ワルファリン	21.0	7-R-水酸化ワルファリン	1.78
S, S-ワルファリンアルコール	2.80	R, S-ワルファリンアルコール	4.80
合計（投与量比）	30.5 (58.0%)	合計（投与量比）	15.5 (29.5%)

(n = 3)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ヒトにおける S-ワルファリン代謝には主に CYP2C9 が関与し、R-ワルファリン代謝には主に CYP1A2、CYP3A4 など複数の酵素が関与することが *in vitro* で報告されている。

(43)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ワルファリンの経口投与後と静脈内投与後の血中濃度時間曲線下面積 (AUC) の比較により、肝初回通過における代謝の程度が低いことが示唆されている。

(34)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

(外国人のデータ)

ワルファリンの代謝物であるワルファリンアルコールの 4 つのエナンチオマー (S, S 体、R, R 体、S, R 体、R, S 体) を 2 名の健康成人に 1.5mg/kg あるいは 3.0mg/kg を単回経口投与したところ、ビタミン K 依存性血液凝固因子 (プロトロンビン、第 VII、第 IX 及び第 X 因子) 活性を抑制し、そのうち、R, S 体の作用が最も持続した。S, S 体、S, R 体及び R, R 体のクリアランス率は迅速で、4.1~6.3%/hr の範囲にあった。R, S 体の排泄速度は遅く、1.7~2.4%/hr であった。しかし、これらのワルファリンアルコールの効力はワルファリンに比べて著しく低く、抗凝固効果としてはほとんど無視できるほどであると思われる。

(44)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

(外国人のデータ)

ワルファリンの代謝物であるワルファリンアルコールのエナンチオマーの内、S, S体、R, R体、S, R体の血漿クリアランス率は4.1~6.3%/hrとワルファリンより速いが、R, S体のみは1.7~2.4%/hrとワルファリンよりもやや緩徐であった。ワルファリンアルコールのS, S体、R, R体、S, R体は代謝されず、未変化体のままで尿中に回収された。(44)

ワルファリンアルコールの血漿クリアランスと尿中排泄率

被験者	ワルファリンアルコール				ワルファリン
	S, S	R, R	S, R	R, S	
C	血漿クリアランス率 (%/hr)				
	6.3	6.3	4.3	2.4	2.5
L	5.3	4.6	4.1	1.7	2.0
C	尿中回収率 (%/dose)				
	101	96	97	60	—

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人のデータ)

ワルファリンは尿中及び胆汁を介して糞便中に排泄される。胆汁を介して排泄されたものは、一部再吸収され腸肝循環する。尿中には投与量の約1/3が排泄されるが、未変化体はほとんどない。

(2) 排泄率

(外国人のデータ)

健康成人にワルファリン 1.5mg/kg を経口投与した時、その90%は96時間以内に、99%は144時間以内に排泄された。(36)

(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

該当資料なし

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

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。

(解説)

外国においてクマリン系抗凝固薬とカペシタビンとの併用で、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例が報告されている。

「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）

(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、咯血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）

(解説)

本剤はビタミンK依存性血液凝固因子の生合成を抑制し、抗凝固効果及び抗血栓効果を発現する。したがって、出血している患者への本剤の投与は、出血をさらに助長し、ときには致命的になる可能性もある。

(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）

(解説)

抗凝固薬による出血は、血管や内臓の障害箇所によく起こることが多いので、出血する可能性のある患者への投与は避けねばならない。

(3) 重篤な肝障害・腎障害のある患者

(解説)

ビタミンK依存性血液凝固因子（プロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子）は肝臓で産生されるので、重篤な肝障害時には、これら凝固因子の産生が抑制され出血の危険性が増す。このような状態時にこれら凝固因子の肝での生合成抑制作用を有する本剤の投与は、致命的な出血を招くおそれがある。

また、本剤は半減期が長く排泄速度が遅いため、重篤な腎障害時には、さらに本剤の排泄が遅延し作用が長時間持続するので、出血の危険が増大するおそれがある。

(4) 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者

(解説)

現に出血している患者だけでなく、上記のような中枢神経系に及ぶ大手術や外傷後日の浅い患者への本剤の投与は、手術部や外傷部位の出血を助長する可能性があり、その部位から考えて重大な危険を招くおそれがある。

(5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症を有する患者は、重篤なアレルギー反応を示す可能性が高い。

(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

(解説)

「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (7) 骨粗鬆症治療用ビタミンK₂（メナテトレノン）製剤を投与中の患者
- (8) イグラチモドを投与中の患者
- (9) ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与中の患者

（解説）

「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.-2.-（2）用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (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

（解説）

肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、うっ血性心不全、敗血症、慢性アルコール中毒は、いずれも出血傾向が増強される可能性があるため慎重に投与する。

- ・肝炎や肝機能障害ではビタミンK依存性凝固因子の産生が低下する。
- ・脂肪の吸収不全（下痢を含む）ではビタミンKの吸収が低下する。
- ・慢性アルコール中毒では本剤とアルコールの相互作用以上に、服薬遵守の監督ができないことや、治療に非協力的であるなどの理由が大きい。
- ・うっ血性心不全では肝代謝酵素活性低下により、また、肝のうっ血が進行し凝固因子の産生が低下することにより、本剤に対する感受性が亢進する。
- ・敗血症では出血傾向の状態にある。
- ・遷延性低血圧症は、潜在する出血に起因しているので注意が必要である。

- (2) ビタミンK摂取時等

（解説）

本剤はビタミンKの拮抗剤であるため、ビタミンK摂取時には本剤の作用が減弱される。

- (3) 悪性腫瘍の患者

（解説）

悪性腫瘍の患者では血栓傾向に関連する合併症に対して本剤などの抗凝固療法が必要となるが、同時に腫瘍関連出血、全身状態及び摂食状況の変化に伴う血液凝固能の変動にも注意する必要がある。

- (4) 産褥婦

（解説）

産褥婦は出血しやすく、出血量も多くなる可能性があるため慎重に投与する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者

（解説）

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

（解説）

本剤の新生児に対する安全性は確立していない。

「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。

（解説）

本剤は、相互作用を発現する可能性のある相手薬剤が多く、併用注意薬剤との併用にあたっては、本剤の作用増強又は作用減弱が進展あるいは持続しないよう十分に注意する必要がある。

(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。

（解説）

本剤を長期に投与していて急に中止すると、低下していた血液凝固能が急速に亢進して、リバウンド現象が起こり、血栓が生じやすくなるのではないかとの考えがある。一方、リバウンドは生じないとの考えもあり、明らかなことはわからない。(28)

従って、本剤を中止する時は、緊急を要しない限り漸減するのが無難である。漸減の一般的方法には、1週間単位で半減し、2～4週間かけて中止する方法がある。

(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。

（解説）

本剤はビタミンKと拮抗するので、出血などの副作用や、緊急に抗凝固作用を中和したい時には、ビタミンK製剤を用いる。また、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、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。

(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。

（解説）

一般的にビタミンK製剤は、低プロトロンビン血症など、出血傾向の改善や止血を目的として使用される。しかし、骨粗鬆症の治療に用いられるビタミンK₂製剤グラケール®（1カプセル中にメナテトレノン15mg含有）等は、止血目的以外のビタミンK製剤に該当する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人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。

(解説)

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への本剤の投与は、【禁忌】としており、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けさせることが必要である。事前に本剤による催奇形性と分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明しなければならない。

「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。

(解説)

本剤を小児に使用する場合は、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督して適正使用することで、本剤により受ける有益性は危険性を上回ると判断されている。

- (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。

(解説)

新生児については、有効性及び安全性の情報が十分と言えないが、疾患の重篤性も勘案し、有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与することができる。

7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合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。 (43)

(解説)

S-ワルファリンはR-ワルファリンに比べ、約5倍の抗凝固作用を有する。S-ワルファリン、R-ワルファリンの薬物代謝酵素は異なるが、強い抗凝固作用を有するS-ワルファリンの代謝に関与するCYP2C9を阻害する薬剤は、本剤の薬効に大きな影響を与えると考えられる。

「VII.-5. 代謝」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

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 ₂ 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 ₂ 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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。
抗てんかん剤	カルバマゼピン ブリミドン	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。
	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）の肝生成を減弱させる。 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 セレコキシブ	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
	トラマドール塩酸塩		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。
	ブコローム		機序不明
	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		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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	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。	
	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等			
	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。	
	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。	
	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亢進し見かけ上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。	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	ゲルカゴン	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	
	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		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亢進するとの報告がある。	
	男性ホルモン メチルテストステロン等		相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。	
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	ビタミンK及びビタミンK含有製剤	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依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。	
	フィトナジオン(ビタミンK ₁)			
	メナテトレノン(ビタミンK ₂) 経腸栄養剤 高カロリー輸液用 総合ビタミン剤等			
抗血栓剤	血液凝固阻止剤	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 ダナパロイドナトリウム	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 フォンダパリヌクスナトリウム エドキサバントシル酸塩水和物 リバーロキサパン アピキサパン	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 アルガトロバン水和物 ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩	相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。	
		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	イコサバント酸エチル 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	乾燥濃縮人活性化プロテインC	相手薬剤の血液凝固因子の活性阻害作用による。
		乾燥濃縮人活性化プロテインC	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。	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
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。	
	ベンズプロマロン		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。	
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		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。		
	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	カベシタピン フルオロウラシル テガフル テガフル・ギメラシル・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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 機序不明
	イマチニブメシル酸塩		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。	
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	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
	テリスロマイシン等	アジスロマイシン テリスロマイシン等	機序不明	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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	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
	サルファ剤及びその配合剤 スルファメキサゾール・トリメプリーム 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 (膾坐剤・クリーム剤)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。
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 ホスアンプレナビルカルシウム水和物	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 ジスルフィラム	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代謝を阻害する。
	イプリフラボン		機序不明
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。	左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成を阻害作用と拮抗する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

該当しない

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

1) 出血の原因

ワルファリンの副作用として最も頻度が高いのは出血である。ワルファリンの抗凝固作用が出血の発生、重篤化、遷延化に関与する。皮下出血、血尿、鼻出血、歯肉出血、吐血、下血等症状は様々であるが、消化管からの出血や頭蓋内、腹腔内等、見えない部分の出血は診断の遅れにより生命に危険を伴うことにもなりかねない。出血性合併症の症状として、麻痺、頭痛、呼吸短縮、呼吸困難又は嚥下困難、胸痛、腹痛、関節痛等の疼痛、原因不明の腫脹、原因不明のショック等があり、出血の部位及び出血の程度又は強さにより多彩である。

したがって、抗凝固薬を投与中の患者に明確な診断を下せない愁訴がある場合には、患者の状態を評価する際に常に出血の可能性を考慮する必要がある。また、それまでに疑われなかった腫瘍、潰瘍等の病巣が顕在化した可能性があるため、精査診断が必要である。また、気が付かないうちに打撲し、皮下出血を認めたり、歯みがき時の出血が止まりにくくなることもあるので、日常生活において異常を発見する注意が大切である。

ワルファリン療法中の出血の直接原因は様々だが、血液凝固能を低下させているので、出血が持続し大出血に結びつくことに対する注意が必要である。一般に小児は外傷により出血する可能性が高いので、日常生活に対する注意が必要である。出血を起こす時の血液凝固能は、プロトロンビン時間（PT）やトロンボテスト値が治療域を越えて過度の凝固能低下状態で生じることが多いが、治療域内でコントロールされていても生じることがある。

2) 抗凝固薬療法の程度と出血の頻度

抗凝固薬療法の程度と出血の頻度には密接な相関がある。血液凝固能が低ければ、出血のリスクが高くなるのは明白である。Saourら、Horstkotteらの報告から、各治療域での出血の頻度の比較を下記の表に示す。PT、INRの値が大きくなる（血液凝固能の低下が強くなる）に従い、出血の頻度は高くなっている。しかし、2つの報告の間で頻度が異なるのは、同じINRでも患者背景などの他の要因で、出血のリスクが変動することを示唆している。

抗凝固薬療法の程度と出血の関係

Study	対象	治療	患者数	患者年	出血						目標INR
					計		大出血		小出血		
					件	%/年	件	%/年	件	%/年	
Saourら ^{④⑤}	人工弁置換術	ワルファリン	122	421	26	6.2	4	1.0	22	5.2	1.9-3.6
			125	436	53	12.1*	9	2.1	44	10.1*	7.4-10.8
Horstkotteら ^{④⑥}	人工弁置換術	フェンプロクモン		1,664	34	2.0	8	0.5	26	1.6	1.75-2.75
				1,569	71	4.5	22	1.4	49	3.1	2.5-3.5
				1,671	101	6.0	36	2.2	65	3.9	3.0-4.5
				676	63	9.3	24	3.6	39	5.8	4.0-6.0
Pengoら ^{④⑦}	心房細動	ワルファリン	153	182.3	NR		5	2.7	NR		2.0-3.0
		ワルファリン (1.25mg)	150	182.5	NR		1	0.5	NR		<1.5
Hellemonsら** ^{④⑧}	心房細動	クマリン系抗凝固薬**	131	400.9	16	4.0	2	0.5	NR		2.5-3.5
			279	734.4	29	3.9	10	1.4	NR		1.1-1.6

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Study	対象	治療	患者数	患者年	出血						目標 INR
					計		大出血		小出血		
					件	%/年	件	%/年	件	%/年	
Yamaguchi	④⑨ 心房細動	ワルファリン	60	116.1	0	0	0	0	0	0	1.5-2.1
			55	91.2	8	8.8	6	6.6*	2	2.2	2.2-3.5
CARS	⑤⑩ 虚血性心疾患	ワルファリン 3mg +アスピリン 80mg	3,382		NR		52	1.4	NR	1.2	設定なし
		ワルファリン 1mg +アスピリン 80mg	2,028		NR		26	1.0	NR	1.0	設定なし
Hullら	⑤⑪ 深部静脈血栓症	ワルファリン	49	40.8	11	27.0*	2	4.9	9	22.1	2.6-4.5
			47	39.2	2	5.1	2	5.1	0	0	2
Kearonら	⑤⑫ 静脈血栓塞栓症	ワルファリン	369	886	39	4.9	9	1.1	30	3.4	1.5-1.9
			369	886	31	3.7	8	0.9	23	2.6	2.0-3.0
Turpieら	⑤⑬ 人工弁置換術後	ワルファリン	108		15		5				2.5-4.0
		ワルファリン（低）	102		6		0				2.0-2.25
Altmanら	⑤⑭ 人工弁置換術後	アセノクマロール（高） +アスピリン（660mg） +ジピリダモール	48		10	24.7					3.0-4.5
		アセノクマロール（低） +アスピリン（660mg） +ジピリダモール	51		2	3.8					2.0-2.99

*有意差あり、NR：文献中に報告なし **並行群間比較ではない。
 クマリン系抗凝固薬** = フェンプロクモン、アセノクマロール

〈参考〉

患者年 (patient-year)
抗凝固薬療法は長期にわたるため、1症例1年を1つの単位として換算したもの。フォローアップ期間を表すのに用いる。 例えば患者Aの治療年数が5年、患者Bは3年、患者Cは2年の場合、患者年は5+3+2=10で10患者年となる。
%/年
患者に当該薬剤を1年間投与した際に検討対象のイベントが発生する百分率。患者年 (patient-year) あたりの検討対象イベント発生率。 例えば脳梗塞予防に薬剤を投与した際の脳梗塞発症頻度や、薬剤投与時の副作用発生頻度を表すのに用いる。 上記「患者年」の例のように3症例のフォローアップ期間が10患者・年で、この時の副作用が1件であれば、通常は3症例に1件でその頻度は33%となるが、患者年で換算すると10%/年となる。

3) 出血の処置

(1) 出血の処置

出血の部位、程度、また血液凝固能の低下の程度により異なり、様々である。症例によって一律には言えないが、一般的に次の処置をとることが多い。

- ①ワルファリンを中止する。
- ②同時に血液凝固能（プロトロンビン時間、トロンボテスト値等）をチェックする。
- ③局所的な止血処置が可能かを検討する。

(2) 上記でコントロールできない場合

①持続する小出血

ビタミンK₁あるいはビタミンK₂を1日量として5~20mg経口投与する。場合によっては静注を考慮する。

②緊急を要する大出血

ビタミンK₁あるいはビタミンK₂を1日量として2.5~10mgを静注する。

（ビタミンKは10mgを超えて大量を一旦投与すると、数日から2週間、ワルファリンを増量しても抗凝固効果が得られなくなることがあるので注意を要する。）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3) さらに速やかな血液凝固能の正常化を期待する場合、ビタミンKの投与から数時間経ても止血効果が得られない場合

ビタミンK依存性凝固因子濃縮製剤（プロトロンビン複合体製剤*）の投与、新鮮凍結血漿の輸注、新鮮血の輸血の投与を検討する。

*プロトロンビン複合体製剤

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤（PCC：Prothrombin Complex Concentrate）が、ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）投与患者で欠乏する凝固因子を補充し、凝固能回復、止血効果を示す製剤として国内で承認され、2017年9月より使用できるようになった。

血液凝固第Ⅱ因子（プロトロンビン）、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子、プロテインC、プロテインSを有効成分として含有している。これら6つの成分は、ビタミンK依存性の凝固因子及び凝固抑制因子であり、いずれもワルファリンによる生合成阻害で低下する。

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。

（解説）

ワルファリンによる「皮膚壊死（皮膚および脂肪組織の変化）」の副作用が報告されている。この副作用について以下に概説する。

壊死は局所血栓に関係すると思われ、一般に抗凝固薬療法開始から数日以内に生じる。重篤な壊死の症例では、壊死が生じた組織、肢、乳房または陰茎の切除または切断による治療が報告されている。壊死の原因となる基礎疾患がないかを慎重に診断する必要がある。壊死発生の原因としてワルファリンが疑われる場合にはワルファリン療法を中止する必要がある、その際には抗凝固薬療法としてヘパリンなどの使用を検討する。壊死に対し各種の治療が試みられているが、有効な治療法はみられていない。

（55）

発生機序	ワルファリンの投与開始初期に一過性の過凝固状態になる場合がある。 このため微小血栓を生じ、皮膚や脂肪組織が壊死に陥る。	
	ワルファリン投与によってビタミンK依存性抗凝固因子のプロテインCが急激に産生抑制される。	
	1	先天的な凝固抑制物質のアンチトロンビン欠損ないし異常を有しており、元来血栓を起こしやすい患者。
	2	先天的な凝固抑制物質のプロテインCやプロテインS欠損ないし異常を有し、元来血栓を起こしやすい患者。
3	抗リン脂質抗体症候群の患者。	
発生時期	ほとんどの場合、ワルファリンの投与開始3～6日以内に起こる。（3～10日以内との説もある）	
発生部位	この副作用は女性に生じることが多い。その発生部位は（脂肪組織に多く）乳房＞大腿部＞臀部＞脚の頻度である。また、男性では胸や性器等で発生した報告がある。	
副作用症状	初期症状として有痛性の皮膚の紅斑や潮紅が現れる。次に点状出血が生じ、出血性水疱、皮膚壊死、黒色変化、痂皮形成に進行する。	
組織所見	副作用発生部位の組織所見としては、フィブリン沈着を伴う微小血管に血栓が認められる。	
処置方法	確立している治療法はないが、大抵の場合、壊死部を切除し、同部に皮膚移植を行っている例が多い。しかし、ワルファリンを中止し、ビタミンKの投与、プロスタサイクリンや、プレドニゾロンの投与で回復している例もある。皮膚壊死治療後は次のような抗凝固薬療法が報告されている。 ・ヘパリンなどに切り替える方法。 ・ワルファリン開始方法は少量投与法に変える。（ワルファリン再開初期はヘパリンを併用）	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用防止の注意点	1	ワルファリンの投与開始前にプロテインC、プロテインSおよびアンチトロンビンが正常か確認する。
	2	ワルファリンは少量から投与を開始する。
	3	ワルファリンの投与開始1週間は、この副作用発生に留意すること。また、ワルファリンを何らかの理由で、一時中止し、再開した時も同様である。

3. カルシフィラキ시스

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シスがあらわれ、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。

(解説)

ワルファリン療法中に遭遇する皮膚疾患の中には、ワルファリン誘発性皮膚壊死（WISN）と類似した疾患がある。その中には症状の進展が早く、予後不良となる疾患も含まれるため、ワルファリン誘発性皮膚壊死（WISN）との鑑別が必要であり、個々の疾患に適した治療方法を選択することが重要と考えられる。(55)(56)

カルシフィラキ시스（Calciphylaxis/calcific uremic arteriolopathy）は、主に慢性透析患者に多発性皮膚潰瘍を生じ、病巣の感染により敗血症に進展することが多く、半数以上が死亡に至る予後不良の疾患である。1962年Selyeらにより提唱され、カルシウム代謝異常による小血管の石灰化を指していたが、臨床では、難治性皮膚潰瘍で小血管石灰化が原因と考えられるものをカルシフィラキ시스としている。(56)

Chaconら（2010）は、ワルファリン誘発性皮膚壊死（WISN）とカルシフィラキシスの特徴を比較している。早期の臨床症状は類似しているが、その病因は異なり、選択される治療も異なることから鑑別が重要と考える。(57)

WISNとカルシフィラキシスの特徴の比較

項目	WISN	カルシフィラキ시스
皮膚症状	知覚異常が先行する浮腫やオレンジ皮様の影響で境界明瞭な紅斑性の柔らかいプラーク 障害の進展：点状出血→斑状出血→大型出血性水疱→全厚の皮膚壊死	軟部組織潰瘍、壊死、治癒しない瘡蓋に進展する皮斑網状様もしくは有痛性の境界明瞭な紫斑
部位	脂肪組織：乳房、太腿、腰、臀部	下肢、体幹、臀部、上肢、陰茎、舌
病理	びまん性脂肪壊死や出血に囲まれる皮膚・皮下血管系の血栓性閉塞	皮膚・皮下組織内の内膜肥厚を伴う小中動脈の石灰化
機序	抗凝固の減少により悪化する血栓症	動脈石灰化及び組織虚血
危険因子	ワルファリン誘因のプロテインC、S欠乏 肝機能異常 ワルファリン代謝を阻害する薬剤 他の過凝固状態 ・プロテインC、S欠乏 ・第V因子Leiden変異 ・アンチトロンビン欠乏 ・ループスアンチコアグラント	慢性腎疾患 ・二次性副甲状腺機能亢進 糖尿病 肥満 悪性腫瘍 肝硬変 末梢血管疾患 原発性副甲状腺機能亢進症 二次性副甲状腺機能亢進症関連性： ・短腸症候群 ・クローン病
合併症	多臓器不全、敗血症及び死亡	局所感染症や敗血症、多臓器不全、自然切断につながる指の壊疽及び死亡
予後	3ヵ月の死亡率約15%で予後不良	敗血症合併例は、死亡率60-80%で予後不良

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

治療	さらなる皮膚血栓症予防のためのヘパリンによる抗凝固療法 ワルファリンの過剰作用にビタミンK 低濃度プロテインC及びSの補充のため新鮮凍結血漿	創傷及び疼痛管理 高カルシウム血症、高リン血症の是正 高圧酸素療法 チオ硫酸ナトリウム療法（保険適用外） 副甲状腺切除術が難治性高リン血症の患者に有益な可能性
----	--	---

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。

（解説）

ワルファリンによる肝障害の副作用が報告されている。

(58)(59)(60)

ワルファリンによる肝障害の発生機序は、直接的な肝毒性ではなく、アレルギーに起因すると考えられている。

ワルファリンを起因薬剤と確定した場合は、他剤に変更する必要がある。

一般にヘパリンなどの抗凝固薬、またはアスピリンなどの抗血小板薬が代替薬として選択される。しかし、人工弁置換術後の抗血栓療法、脳梗塞の既往のある心房細動や再発性の高い血栓塞栓症であり長期投与が必要な状況では、ワルファリン以外の薬剤による治療が困難な場合がある。ワルファリンとの因果関係が確定していない時点で抗血栓療法を中断することが難しい場合は、慎重に肝機能検査を行いつつ減量するなど継続投与も考えられる。ただし、重症化して症状の悪化など異常が認められた場合、あるいは慢性化が問題となる場合には、投与を中止する必要がある。

(3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者へは投与しないこと。

「その他の副作用」

過敏症：発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱

このような場合には投与を中止すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(解説)

「VII.-2.-(7) 血漿蛋白結合率」の項参照

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婦人には投与しないこと。

(解説)

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。(37)(38)

1) 催奇形性

(1) 軟骨形成不全

軟骨形成不全として、鼻形成不全、異常顔貌、短首、低身長、隔離症等の特徴が報告されている。(37)(61)(62)(63)(64)(65)(66)(67)(68)

機序は骨代謝に関わるビタミンK依存性蛋白であるオステオカルシンがワルファリンの作用により欠乏するためと考えられている。(37)

(2) 中枢神経系の異常

中枢神経系の異常は、胎児期の出血が原因で起こる二次的なものと考えられている。Dandy-Walker 症候群等がその一つである。(69)

国内では、脳梁欠損と先天性心疾患を生じた症例の報告がある。(70)(71)

Hallらは妊娠中にワルファリン(418例)またはヘパリン(135例)を投与した症例について考察している。ワルファリン投与群では、明らかな異常が見られなかった新生児は、293例(70%)であった。また、分娩4~5日前にワルファリンを中止した群では、出血を伴った症例はなかった。(37)

■胎児、新生児の合併症

		ワルファリン	ヘパリン
出産(正常)		293	86
出産(異常あり)		57	30
低出生体重児	正常	8	19
	死亡	4	10
	出血	4	0
成熟児	胎児異常	11	0
	中枢神経異常	6	0
	胎児及び中枢神経異常	5	0
	出血	7	0
その他		12	1
死産(出血報告なし)		25	17
死産(出血あり)		7	0
自発性流産		36	2
計		418	135

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) ワルファリン投与開始時期による胎児への影響

ワルファリンの投与時期により胎児に与える影響は異なる。軟骨発育不全は、臨界期間が妊娠6～9週目と考えられる。Hallらの報告では、この時期のワルファリン投与を避けた妊婦で、軟骨発育不全はなく、この時期を避ける意義は大きい。中枢神経系への影響は、胎児の血液凝固因子産生開始以降であれば、いつでも起こりうる。 (37)

■ワルファリンの胎児への影響

妊娠の時期	妊娠3カ月まで	妊娠4～6カ月まで	妊娠7～9カ月まで
胎児への影響	軟骨発育不全	中枢神経系への影響	中枢神経系への影響 周産期出血と新生児出血

2) 母体への影響

ワルファリンの妊娠中の投与例では、母体に出血が起こった例は4例、母体が死亡した例は2例であった。 (37)

■母体への影響

	ワルファリン	ヘパリン
問題なし	412	118
出血	4	14
死亡	2	3
計	418	135

参考までに複数症例を考察した報告を下記の表に示す (72)(73)(74)

■その他の報告

	問題なし	先天異常	死産	新生児死亡	流産	母体血栓症	計
大谷ら	5	3	0	1	0	0	9
佐藤ら	14	3	0	1	2	1	21
Sareliら	29	2	7	2	9	0	49

(2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。

(解説)

ヒト母乳中に移行し、新生児及び乳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

該当しない

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。 (75)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

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に刺入し、更には穿孔をお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）

（解説）

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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ある。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系、循環器系、消化器系、代謝系、内分泌系及びその他の一般薬理作用の検討において弱い筋弛緩作用、弱い行動抑制作用及び弱い血糖低下作用を認めた以外は有意な作用が認められなかった。

(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

ワルファリンの単回投与毒性試験の結果は以下のとおりである。

(76)

LD₅₀ (mg/kg)

	マウス	ラット			ウサギ	イヌ	ニワトリ
	雄、雌	雄	雌	雄、雌	雄、雌	雄、雌	雄、雌
経口	374	323	58	—	約 800	200~300	> 1,000
静脈内	—	—	—	186	100~200	200~300	200~225

(2) 反復投与毒性試験

ラットに本薬を 90 日間経口投与した時の LD₅₀ は 0.077mg/kg/日であるが、0.02mg/kg/日では 300 日間経口投与しても死亡例は認められなかった。

(77)

(3) 生殖発生毒性試験

マウスの妊娠 8 日目から 11 日目に本薬 1、2、3、4mg/kg を単回腹腔内投与したところ、胎児の死亡数が増え、眼瞼開存や骨格異常が認められた。

(78)

(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

- (1) 製 剤：ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg、ワーファリン顆粒 0.2%
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
- (2) 有効成分：ワルファリンカリウム 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

- ワーファリン錠 0.5mg : 3年
- ワーファリン錠 1mg : 3年
- ワーファリン錠 5mg : 3年
- ワーファリン顆粒 0.2% : 3年

3. 貯法・保存条件

〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

室温保存

バラ包装は開栓後、光を遮り保存すること（光により変色及び含量の低下を認めることがある。なお、錠 0.5mgのPTPはUVカットフィルムを、錠 1mgのPTPは着色フィルムを使用している）。

〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

室温保存

開栓後は光を遮り保存すること（光により含量の低下を認めることがある）。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

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。

(79)(80)(81)

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、患者携帯用の抗凝固薬療法手帳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。
4. 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照

X. 管理的事項に関する項目

(3) 調剤時の留意点について

錠 0.5mg、錠 5mg は錠剤に褐色や赤橙色の斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。
顆粒 0.2% は、顆粒表面に白色の付着物が見られることがあるが、添加物によるものである。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

日本薬局方ワルファリンカリウム錠

ワルファリン錠 0.5mg …100 錠 (PTP・バラ)・ 500 錠 (バラ)・ 1,000 錠 (PTP)

ワルファリン錠 1mg …100 錠 (PTP・バラ)・ 500 錠 (バラ)・ 1,000 錠 (PTP)

ワルファリン錠 5mg …100 錠 (PTP・バラ)

ワルファリン顆粒 0.2% …100g

7. 容器の材質

(1) ワルファリン錠 0.5mg

PTP包装

PTP：透明UVカットポリプロピレン、アルミニウム

バラ包装

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

(2) ワルファリン錠 1mg

PTP包装

PTP：橙色ポリプロピレン、アルミニウム

バラ包装

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

(3) ワルファリン錠 5mg

PTP包装

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

バラ包装

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

(4) ワルファリン顆粒 0.2%

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

商品名	会社名
ワルファリンK錠 1mg「日新」	日新製薬
ワルファリンK錠 1mg「F」	富士製薬
ワルファリンK錠 0.5mg「テバ」	武田テバ=武田
ワルファリンK錠 1mg「テバ」	武田テバ=武田
ワルファリンK錠 0.5mg「トーワ」	東和薬品
ワルファリンK錠 1mg「トーワ」	東和薬品
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
ワルファリンK錠 0.5mg「NP」	ニプロ
ワルファリンK錠 1mg「NP」	ニプロ
ワルファリンK錠 2mg「NP」	ニプロ

等

同効薬：

一般名	薬剤名	販売メーカー
㊦ヘパリンナトリウム	ヘパリンNa注 5千単位/5mL「モチダ」・1万単位/10mL「モチダ」	持田製薬
エノキサパリンナトリウム	クレキササン皮下注キット 2000IU	サノフィ=科研製薬
ダルテパリンナトリウム	フラグミン静注 5000 単位/5mL	ファイザー=キッセイ薬品
ダナバロイドナトリウム	オルガラン静注 1250 単位	共和クリティケア
フォンダパリヌクスナトリウム	アリクストラ皮下注 1.5mg・2.5mg・5mg・7.5mg	アスペンジャパン
アルガトロバン水和物	スロンノンHI注 10mg/2mL	第一三共
アルガトロバン水和物	ノバスタンHI注 10mg/2mL	田辺三菱製薬
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	プラザキサカプセル 75mg・110mg	日本ベーリンガーインゲルハイム
リバーロキサバン	イグザレルト錠 10mg・15mg	バイエル薬品
リバーロキサバン	イグザレルト細粒分包 10mg・15mg	バイエル薬品
エドキサバントシル酸塩水和物	リクシアナ錠 15mg・30mg・60mg	第一三共
	リクシアナOD錠 15mg・30mg・60mg	第一三共
アピキサバン	エリキュース錠 2.5mg・5mg	ブリストル・マイヤーズスクイブ=ファイザー

等

9. 国際誕生日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：ワーファリン錠 0.5mg : 2004 年 2 月 20 日
 ワーファリン錠 1mg : 1982 年 8 月 17 日
 ワーファリン錠 5mg : 1982 年 8 月 17 日
 ワーファリン顆粒 0.2% : 2011 年 7 月 15 日

X. 管理的事項に関する項目

承認番号：ワーファリン錠 0.5mg : 21600AMZ00224000
ワーファリン錠 1mg : 15700AMZ00805000
ワーファリン錠 5mg : 15700AMZ00806000
ワーファリン顆粒 0.2% : 22300AMX00795000

11. 薬価基準収載年月日

ワーファリン錠 0.5mg : 2004 年 2 月 20 日
ワーファリン錠 1mg : 1978 年 2 月 1 日
ワーファリン錠 5mg : 1978 年 2 月 1 日
ワーファリン顆粒 0.2% : 2011 年 11 月 28 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

用法・用量の一部変更承認：〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉 2011 年 2 月 23 日
：〈ワーファリン顆粒 0.2%〉 2011 年 10 月 7 日

小児の用法・用量

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・用量の一部変更承認：〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉 2011 年 12 月 12 日
：〈ワーファリン顆粒 0.2%〉 2011 年 12 月 12 日

用法・用量 (一部変更承認の変更箇所：下線部)

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、初回投与時ヘ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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈ワーファリン錠 1mg・錠 5mg〉

再評価結果通知年月日：1980 年 8 月 14 日

再評価結果の内容：効能・効果、用法・用量の一部変更

効能・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

X. 管理的事項に関する項目

用法・用量

投与量や投与回数のコントロールに用いられるのは、Quick 1 段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。

治療域は前者では正常値に対する比が2 倍前後、活性に換算して15~30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。

投与方法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回20~40mg を経口投与し、1 両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1~5mg 程度の維持量を毎日1 回経口投与する方法と、初めから5~6mg を毎日1 回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。

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ので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。

抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリンを併用することがある。

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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

包装	HOT (13 桁) 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ワーファリン錠 0.5mg			
PTP 100T	1148053 03 0101	3332 001F 3019	620002332
PTP 1000T	1148053 03 0102		
バラ 100T	1148053 03 0201		
バラ 500T	1148053 03 0202		
ワーファリン錠 1 mg			
PTP 100T	1081152 01 0202	3332 001F 1016	613330003
PTP 1000T	1081152 01 0201		
バラ 100T	1081152 01 0101		
バラ 500T	1081152 01 0102		
ワーファリン錠 5 mg			
PTP 100T	1081169 01 0201	3332 001F 2012	613330004
バラ 100T	1081169 01 0101		
ワーファリン顆粒 0.2%			
バラ 100g	1212266 01 0101	3332 001D 1023	622122601

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

文献請求番号

- ① 前川 正(前川 正ら監修):ワーファリン, I, 序言(メディカルジャーナル社, 東京),
1 (1998) WF-2249
- ② 笠井宏樹ら:日本血栓止血学会誌,
19, 183 (2008) WF-3136
- ③ 矢坂正弘:治療学,
43, 18 (2009) WF-3142
- ④ Ansell, J. et al.: Chest,
133, 160S (2008) WF-3000
- ⑤ Hirsh, J. et al.: Circulation,
107, 1692 (2003) WF-1665
- ⑥ Baglin, T. P. et al.: Br. J. Haematol.,
132, 277 (2005) WF-2269
- ⑦ Harrison, L. et al.: Ann. Intern. Med.,
126, 133 (1997) WF-3030
- ⑧ Crowther, M. A. et al.: Arch. Intern. Med.,
159, 46 (1999) WF-3031
- ⑨ Ageno, W. et al.: Am. J. Cardiol.,
88, 40 (2001) WF-3032
- ⑩ Shepherd, A.M.M. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol.,
4, 315 (1977) WF-3159
- ⑪ Gurwitz, J. H. et al.: Ann. Intern. Med.,
116, 901 (1992) WF-0746
- ⑫ Garcia, D. et al.: Chest,
127, 2049 (2005) WF-3034
- ⑬ Aithal, G. P. et al.: Lancet,
353, 717 (1999) WF-1154
- ⑭ Higashi, M. K. et al.: JAMA,
287, 1690 (2002) WF-1397
- ⑮ Sconce, E. A. et al.: Blood,
106, 2329 (2005) WF-2224
- ⑯ 井上 博ら:心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)
WF-4053
- ⑰ 大野恭信:臨床眼科,
18, 37 (1964) WF-0040
- ⑱ Nodine, J.H. et al.: Pa. Med. J.,
64, 192 (1961) WF-0039
- ⑲ Wray, R. et al.: N. Engl. J. Med.,
288, 815 (1973) WF-0042
- ⑳ Smith, P. et al.: N. Engl. J. Med.,
323, 147 (1990) WF-0908
- ㉑ Petersen, P. et al.: Lancet,
333, 175 (1989) WF-0518
- ㉒ Kistler, J. P.: N. Engl. J. Med.,
323, 1505 (1990) WF-0663
- ㉓ Ezekowitz, M. D. et al.: N. Engl. J. Med.,
327, 1406 (1992) WF-0709
- ㉔ McBride, R.: Circulation,
84, 527 (1991) WF-0782
- ㉕ McBride, R.: Lancet,
343, 687 (1994) WF-0813
- ㉖ McBride, R.: Lancet,
348, 633 (1996) WF-0979
- ㉗ Nakano, K., et al.: Ann. Thorac. Surg.,
57, 697 (1994) WF-0917
- ㉘ 青崎正彦:循環器科,
10, 218 (1981) WF-0017
- ㉙ 田島鉄弥ら:日本薬理学雑誌,
67, 412 (1971) KTZ-0030
- ㉚ Zweifler, A.J.: Angiology,
19, 135 (1968) WF-0818
- ㉛ Vesell, E.S. et al.: Science,
184, 466 (1974) WF-0819
- ㉜ 前川 正ら:Biomed. Sci.,
1, 160 (1980) WF-0370
- ㉝ 土肥口泰生ら:薬理と治療,
36, 401 (2008) WF-2800
- ㉞ Shetty, H. G. M. et al.: Clin. Pharmacokinet.,
16, 238 (1989) WF-0667
- ㉟ Banfield, C. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol.,
16, 669 (1983) WF-0399
- ㊱ O'Reilly, R.A. et al.: Thromb. Diath. Haemorrh.,
1, 1 (1964) WF-0036
- ㊲ Hall, J.G.: Am. J. Med.,
68, 122 (1980) WF-0464
- ㊳ Kleinebrecht, J.: Dtsch. Med. Wochenschr.,
107, 1929 (1982) WF-0476
- ㊴ 壬生真人ら:小児科臨床,
51, 2156 (1998) WF-1122
- ㊵ McKenna, R. et al.: J. Pediatr.,
103, 325 (1983) WF-0199
- ㊶ L.E. Orme M. et al.: Br. Med. J.,
1, 1564 (1977) WF-0610
- ㊷ Coldwell, B.B. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol.,
28, 374 (1974) WF-0063
- ㊸ Kaminsky, L.S. et al.: Pharmacol. Ther.,
73, 67 (1997) WF-1010

XI. 文献

- ④④ Lewis, R.J. et al. : J. Lab. Clin. Med., 81, 925 (1973) WF-0925
④⑤ Saour, J. N. et al. : N. Engl. J. Med., 332, 428 (1990) WF-0662
④⑥ Horstkotte, D. et al. : J.Thorac. Cardiovasc. Surg., 107, 1136 (1994) WF-0924
④⑦ Pengo, V. et al. : Am. J. Cardiol., 82, 433 (1998) WF-2106
④⑧ Hellemons, B.S.P. et al. : BMJ., 319, 958 (1999) WF-2109
④⑨ Yamaguchi, T. et al. : Stroke, 31, 817 (2000) WF-1447
④⑩ Fuster V. et al. : Lancet, 350, 389 (1997) WF-1071
④⑪ Hull, R. et al. : N. Engl. J. Med., 307, 1676 (1982) WF-1920
④⑫ Kearon, C. et al. : N. Engl. J. Med., 349, 631 (2003) WF-1607
④⑬ Turpie, A. G. G. et al. : N. Engl. J. Med., 329, 524 (1993) WF-1954
④⑭ Altman, R. et al. : Circulation, 94, 2113 (1996) WF-2112
④⑮ Comp, P. C. et al. : Semin. Thromb. Hemost., 16, 293 (1990) WF-0618
④⑯ Nazarian, R. M. et al. : J. Am. Acad. Dermatol., 61, 325 (2009) WF-4106
④⑰ Chacon, G. et al. : J. Drugs Dermatol., 9, 859 (2010) WF-3298
④⑱ 上塚芳郎ら : ICUとCCU, 11, 971 (1987) WF-0514
④⑲ Takase, K. et al. : 三重医学, 40, 27 (1990) WF-0559
④⑳ 高瀬幸次郎ら : 診断と治療, 84 (S-1), 485 (1996) WF-0987
④㉑ Zakzouk, M. S. : J. Laryngol. Otol., 100, 215 (1986) WF-0259
④㉒ Tamburrini, O. et al. : Pediatr. Radiol., 17, 323 (1987) WF-0361
④㉓ Lamontagne, J. M. et al. : J. Otolaryngol., 13, 127 (1984) WF-0455
④㉔ Ruthnum, P. et al. : Teratology, 36, 299 (1987) WF-0493
④㉕ Mason, J. D. T. et al. : J. Laryngol. Otol., 106, 1098 (1992) WF-0772
④㉖ 竹内正七ら : 周産期医学, 13, 575 (1984) WF-0480
④㉗ Barker, D. P. et al. : Acta. Paediatr., 83, 411 (1994) WF-0887
④㉘ Pati. S. Et al. : Reproduct. Toxicol., 8, 115 (1994) WF-0827
④㉙ Kaplan, L. C. et al. : Birth Defects, 18, 79 (1982) WF-0184
④㉚ 稲垣晴代ら : 日本新生児学会雑誌, 34, 831 (1998) WF-1182
④㉛ 稲垣晴代ら : 市立四日市病院雑誌, 13 (2001) WF-1445
④㉜ 大谷信一ら : 血液と脈管, 12, 49 (1981) WF-0079
④㉝ 佐藤芳昭ら : 日本産科婦人科学会雑誌, 33, 745 (1981) WF-0162
④㉞ Sareli, P. et al. : Am. J. Cardiol., 63, 1462 (1989) WF-0800
④㉟ 安永幸二郎 : 内科宝函, 17, 279 (1970) WF-0371
④㊱ Hagan, E.C. et al. : J. Am. Pharm. Assoc., 42, 379 (1953) WF-0372
④㊲ Hayes, W.J. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 11, 327 (1967) WF-0369
④㊳ Kronick, J. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 118, 819 (1974) WF-0368
④㊴ 工藤龍彦ら : 医学のあゆみ, 104, 36 (1978) WF-0005
④㊵ 須田光明 : 日本内科学会雑誌, 82, 137 (1993) WF-0742
④㊶ 坂牧成恵ら : 食品衛生学雑誌, 47, 85 (2006) KY-0162

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2018年4月現在、外国ではワルファリンナトリウムが米国、英国、オーストラリアなど各国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に対する海外情報

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

【使用上の注意】「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婦人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。]

米国及び英国の添付文書における記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国添付文書 (2017年5月改訂)	<p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1. Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>COUMADIN is contraindicated in women who are pregnant except in pregnant women with mechanical heart valves, who are at high risk of thromboembolism, and for whom the benefits of COUMADIN may outweigh the risks [see Warnings and Precautions (5.7)]. COUMADIN can cause fetal harm. Exposure to warfarin during the first trimester of pregnancy caused a pattern of congenital malformations in about 5% of exposed offspring. Because these data were not collected in adequate and well-controlled studies, this incidence of major birth defects are not an adequate basis for comparison to the estimated incidences in the control group or the U.S. general population and may not reflect the incidences observed in practice. Consider the benefits and risks of COUMADIN and possible risks to the fetus when prescribing COUMADIN to a pregnant woman.</p> <p>Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Clinical Considerations</p> <p>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</p> <p>In humans, warfarin crosses the placenta, and concentrations in fetal plasma approach the maternal values. Exposure to warfarin during the first trimester of pregnancy caused a pattern of congenital malformations in about 5% of exposed offspring. Warfarin embryopathy is characterized by nasal hypoplasia with or without stippled epiphyses (chondrodysplasia punctata) and growth retardation (including low birth weight). Central nervous system and eye abnormalities have also been reported, including dorsal midline dysplasia characterized by agenesis of the corpus callosum, Dandy-Walker malformation, midline cerebellar atrophy, and ventral midline dysplasia characterized by optic atrophy. Mental retardation, blindness, schizencephaly, microcephaly, hydrocephalus, and other adverse pregnancy outcomes have been reported following warfarin exposure during the second and third trimesters of pregnancy.[see Contraindication(4)]</p>

XII. 参考資料

英国 SPC (2017 年 2 月改訂)	4.6. Pregnancy and lactation Pregnancy: Based on human experience warfarin causes congenital malformations and foetal death when administered during pregnancy. Warfarin is contraindicated in pregnancy in the first and third trimester. Women of child-bearing age who are taking warfarin tablets should use effective contraception during treatment. Breastfeeding: Warfarin is excreted in breast milk in small amounts. However, at therapeutic doses of warfarin no effects on the breast-feeding child are anticipated. Warfarin can be used during breast-feeding.
--------------------------	---

オーストラリア分類では、以下のとおりである。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D

オーストラリアの分類

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に対する海外情報

国内における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】 「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）。

米国及び英国の添付文書における記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国添付文書 (2017 年 5 月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Adequate and well-controlled studies with COUMADIN have not been conducted in any pediatric population, and the optimum dosing, safety, and efficacy in pediatric patients is unknown. Pediatric use of COUMADIN is based on adult data and recommendations, and available limited pediatric data from observational studies and patient registries. Pediatric patients administered COUMADIN should avoid any activity or sport that may result in traumatic injury.</p> <p>The developing hemostatic system in infants and children results in a changing physiology of thrombosis and response to anticoagulants. Dosing of warfarin in the pediatric population varies by patient age, with infants generally having the highest, and adolescents having the lowest milligram per kilogram dose requirements to maintain target INRs. Because of changing warfarin requirements due to age, concomitant medications, diet, and existing medical condition, target INR ranges may be difficult to achieve and maintain in pediatric patients, and more frequent INR determinations are recommended. Bleeding rates varied by patient population and clinical care center in pediatric observational studies and patient registries.</p> <p>Infants and children receiving vitamin K-supplemented nutrition, including infant formulas, may be resistant to warfarin therapy, while human milk-fed infants may be sensitive to warfarin therapy.</p>
英国の SPC (2017 年 2 月改訂)	Children: Dosage for children has not been established.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10