

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

ワルファリンK錠0.5mg「NIG」

ワルファリンK錠1mg「NIG」

Warfarin K Tab.

剤形	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	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
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・発売年月日	承認年月日：2013年7月22日 薬価基準収載：2022年12月9日 販売年月日：2005年3月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2022年12月改訂（第21版，承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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ホームページ（<https://www.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式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。
- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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、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

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	13
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	16
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	16
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	16
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	17
7. CAS登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	17
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	17
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	18
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	18
4. 有効成分の定量法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
IV. 製剤に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
1. 剤形	4	5. 慎重投与内容とその理由	19
2. 製剤の組成	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	19
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4	7. 相互作用	20
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 副作用	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 高齢者への投与	30
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	30
7. 溶出性	7	11. 小児等への投与	31
8. 生物学的試験法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	13. 過量投与	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	14. 適用上の注意	31
11. 力価	10	15. その他の注意	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	16. その他	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	IX. 非臨床試験に関する項目	32
14. その他	10	1. 薬理試験	32
V. 治療に関する項目	11	2. 毒性試験	32
1. 効能又は効果	11	X. 管理的事項に関する項目	33
2. 用法及び用量	11	1. 規制区分	33
3. 臨床成績	11		

2.	有効期間又は使用期限	33
3.	貯法・保存条件	33
4.	薬剤取扱い上の注意点	33
5.	承認条件等	33
6.	包装	33
7.	容器の材質	34
8.	同一成分・同効薬	34
9.	国際誕生年月日	34
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	34
11.	薬価基準収載年月日	34
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	35
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	35
14.	再審査期間	35
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16.	各種コード	35
17.	保険給付上の注意	36
X I.	文献	37
1.	引用文献	37
2.	その他の参考文献	37
X II.	参考資料	38
1.	主な外国での発売状況	38
2.	海外における臨床支援情報	39
X III.	備考	40
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	40
2.	その他の関連資料	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ワルファリンカリウムを有効成分とする経口抗凝固剤である。

「ワーリン錠 0.5mg」及び「ワーリン錠 1mg」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2004年12月24日に承認を取得し、2005年3月1日に販売を開始した。（医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき承認申請）

2013年7月22日、「ワーリン錠 0.5mg」及び「ワーリン錠 1mg」は「ワルファリン K 錠 0.5mg「テバ」」及び「ワルファリン K 錠 1mg「テバ」」に販売名変更の承認を取得した。

以下の用法・用量の追加を行った。

承認年月日	販売名	用法・用量追加
2011年 8月 11日	ワーリン錠 0.5mg ワーリン錠 1mg	小児における用法・用量の追加
2011年 12月 12日	ワーリン錠 0.5mg ワーリン錠 1mg	血液凝固能検査の記載，成人における投与量の用法・用量の変更

2022年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、ワルファリンカリウムを有効成分とする経口抗凝固剤である。
- (2) 重大な副作用（頻度不明）として、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 0.5mg 「NIG」

ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」

(2) 洋名

Warfarin K Tab.

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ワルファリンカリウム (JAN)

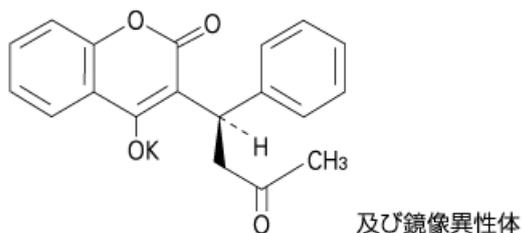
(2) 洋名 (命名法)

Warfarin Potassium (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{15}KO_4$

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 (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

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。

光によって淡黄色となる。

(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

1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 7.2~8.3 である。

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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品の水酸化カリウム試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はワルファリンカリウム標準品について同様の操作をして得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したワルファリンカリウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 定性反応

本品の水溶液はカリウム塩の定性反応(1)を呈する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水, アセトニトリル, 酢酸混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」	ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」
性状	白色の片面 1/2 割線入り素錠	
外形		
直径(mm)	7.0	9.0
厚さ(mm)	2.3	2.9
質量(mg)	115	230
識別コード (PTP)	t 431	t 432

(2) 製剤の物性

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV. 1. (1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

販売名	ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」	ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」
有効成分 (1 錠中)	ワルファリンカリウム 0.5mg	ワルファリンカリウム 1mg
添加物	軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物, 部分アルファー化デンプン, ポビドン	

(2) 添加物

(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

(3) その他

該当記載事項なし

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⁾

(1) 加速試験

加速試験 (40℃, 75%RH, 6 ヶ月) の結果, ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」 及びワルファリン K 錠 0.1mg 「NIG」 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 0.5mg 「NIG」 加速試験 [最終包装形態：アルミ袋包装]

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入り素錠>	4WHN 5WHN 6WHN	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (分)	4WHN 5WHN 6WHN	3~8	4~5	4~5	4~5
含量 (%) ※1 <90~105%>	4WHN 5WHN 6WHN	99.9±0.5※2	99.6±0.7※2	99.5±0.7※2	99.4±0.4※2

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：平均値±標準偏差 (SD)

◇ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」 加速試験 [最終包装形態：アルミ袋包装]

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入り素錠>	7WHN 8WHN 0HHN	適合	適合	適合	適合
崩壊性	7WHN 8WHN 0HHN	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※1 <90~105%>	7WHN 8WHN 0HHN	99.8±0.5※2	100.0±0.7※2	100.0±0.8※2	99.5±1.1※2

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：平均値±標準偏差 (SD)

(2) 無包装の安定性試験

◇ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光・アルミ袋]

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入り素錠>	IYYJ	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	白色の片面 1/2 割線入りの素錠
崩壊性	IYYJ	適合	適合
残存率 (%)	IYYJ	100	99.2
(参考値) 硬度 (kg)	IYYJ	4.6	5.5

◇ワルファリン K錠 0.5mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入り素錠＞	IYYJ	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	白色の片面 1/2 割線入りの素錠
崩壊性	IYYJ	適合	適合
残存率 (%)	IYYJ	100	97.6
(参考値) 硬度 (kg)	IYYJ	4.6	4.9

◇ワルファリン K錠 0.5mg 「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [ガラスシャーレ開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入り素錠＞	IYYJ	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	光照射部分がわずかに黄白色に変化
崩壊性	IYYJ	適合	適合
残存率 (%)	IYYJ	100	95.6
(参考値) 硬度 (kg)	IYYJ	4.6	4.7

◇ワルファリン K錠 1mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光・アルミ袋]

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入り素錠＞	IYYK	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	白色の片面 1/2 割線入りの素錠
崩壊性	IYYK	適合	適合
残存率 (%)	IYYK	100	98.9
(参考値) 硬度 (kg)	IYYK	4.5	5.1

◇ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」 無包装 25°C・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入り素錠＞	IYYK	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	白色の片面 1/2 割線入りの素錠
崩壊性	IYYK	適合	適合
残存率 (%)	IYYK	100	97.8
(参考値) 硬度 (kg)	IYYK	4.5	4.5

◇ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [ガラスシャーレ開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入り素錠＞	IYYK	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	白色の片面 1/2 割線入りの素錠
崩壊性	IYYK	適合	適合
残存率 (%)	IYYK	100	96.1
(参考値) 硬度 (kg)	IYYK	4.5	4.5

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

(1) 溶出規格

ワルファリン K 錠 0.5mg「NIG」及びワルファリン K 錠 1mg「NIG」の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
ワルファリン カリウム錠 (0.5mg, 1mg)	15 分	80%以上

(2) 溶出試験²⁾

<ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

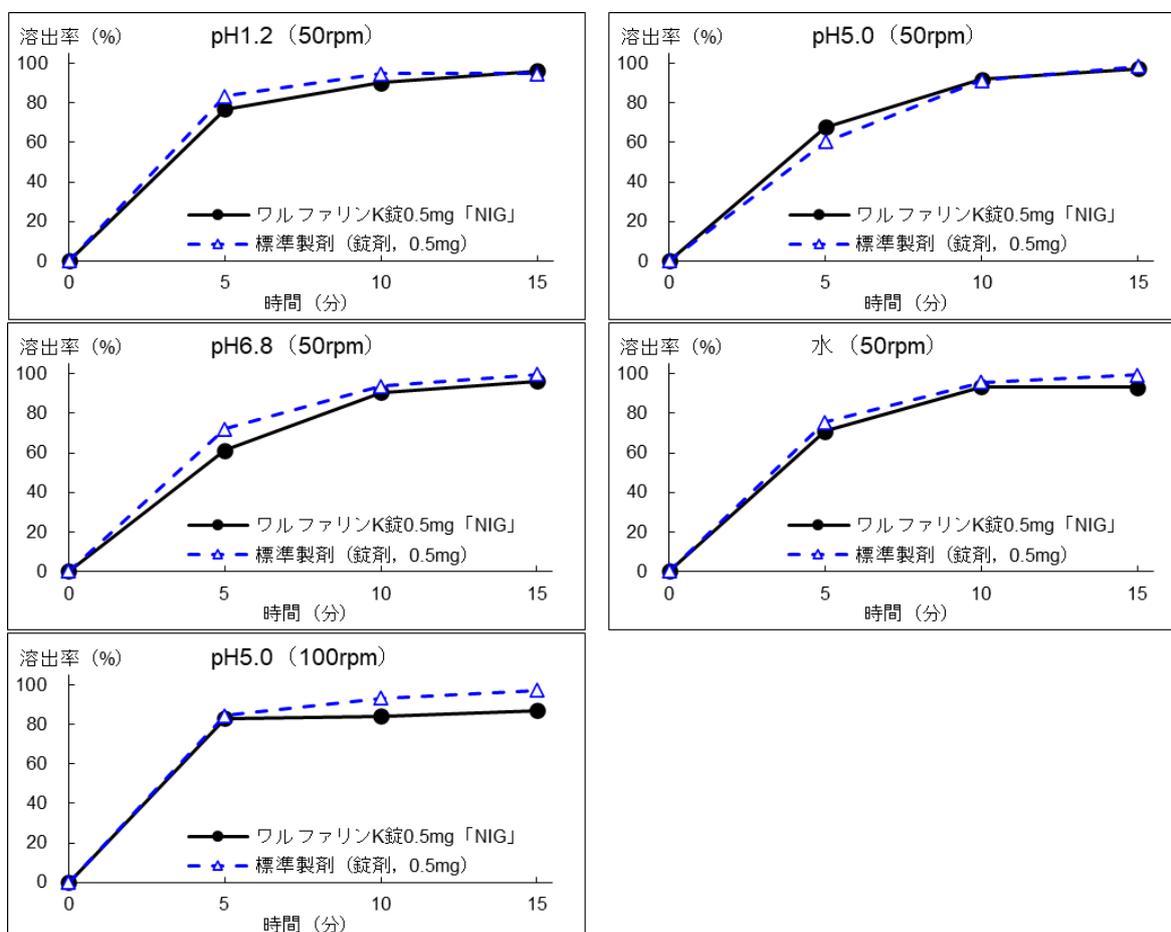
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水），100rpm（pH5.0）

[判定]

- ・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH5.0（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



<ワルファリン K錠 1mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

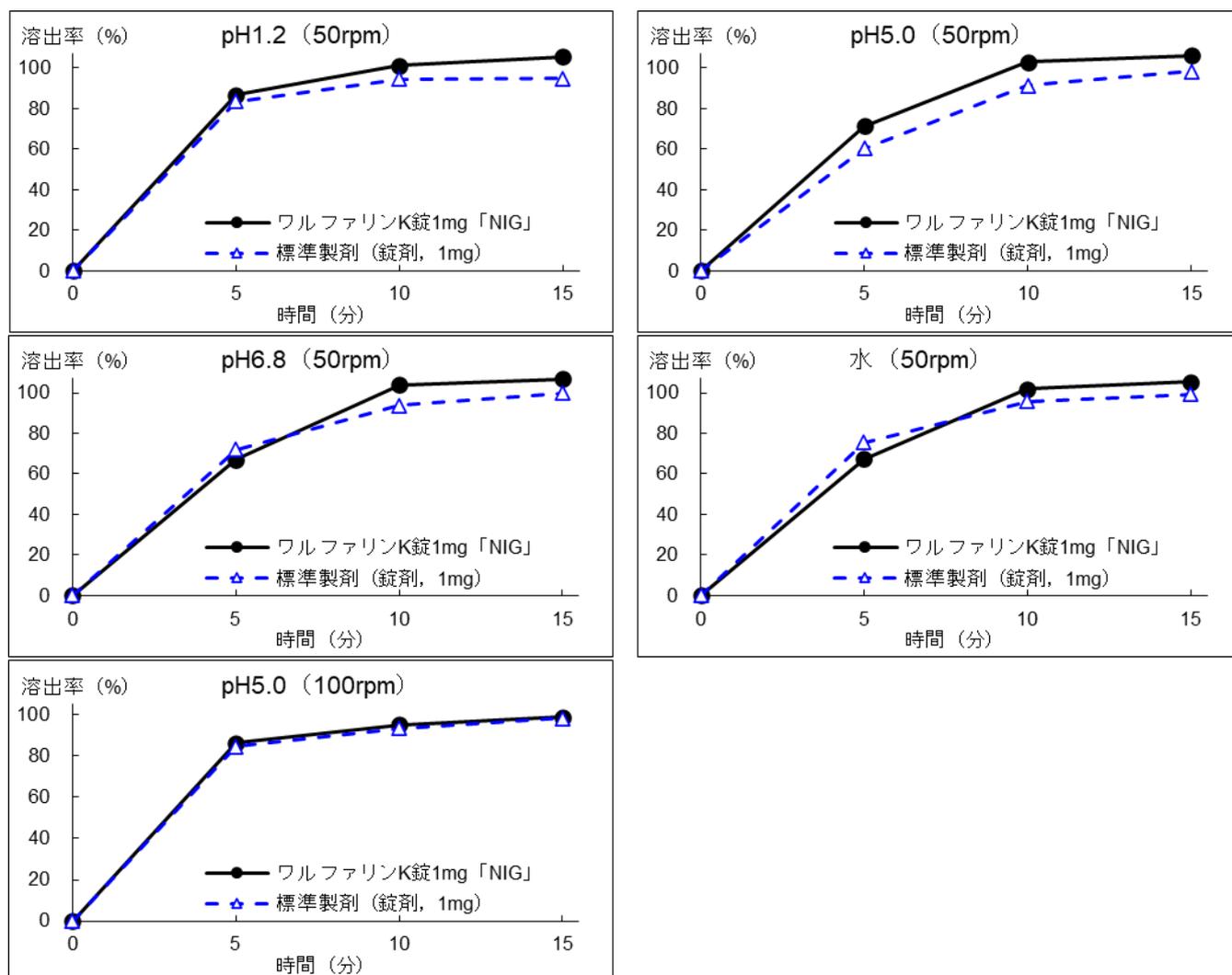
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水）, 100rpm（pH5.0）

[判定]

- ・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH5.0（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



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

(1) 紫外可視吸光度測定法

定量法の T₂ 液につき、水酸化カリウム試液を対象として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 に吸収の極小を示す。また定量法の T₁ 液につき、塩酸試液を対象として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 に吸収の極小を示す。

(2) 定性反応

本品にアセトンを加え振り混ぜろ過する。ろ液を加温し、残留物にジエチルエーテル及び希塩酸を加え振り混ぜるとき、水層はカリウム塩の定性反応(1)を呈する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

本品を粉末とし、水を加えろ過する。ろ液を試料溶液とする。ワルファリンカリウム標準品を乾燥させ、水を加え標準溶液とする。試料溶液と標準溶液それぞれに塩酸を加え T₁ 液及び S₁ 液とする。別に試料溶液と標準溶液を量り、水酸化カリウムを加えて T₂ 液及び S₂ 液とする。T₁ 液については T₂ 液を、S₁ 液については S₂ 液を対象とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行う。T₁ 液及び S₁ 液の波長 272nm における吸光度を測定する。

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

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

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

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。本薬はビタミン 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、本薬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

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

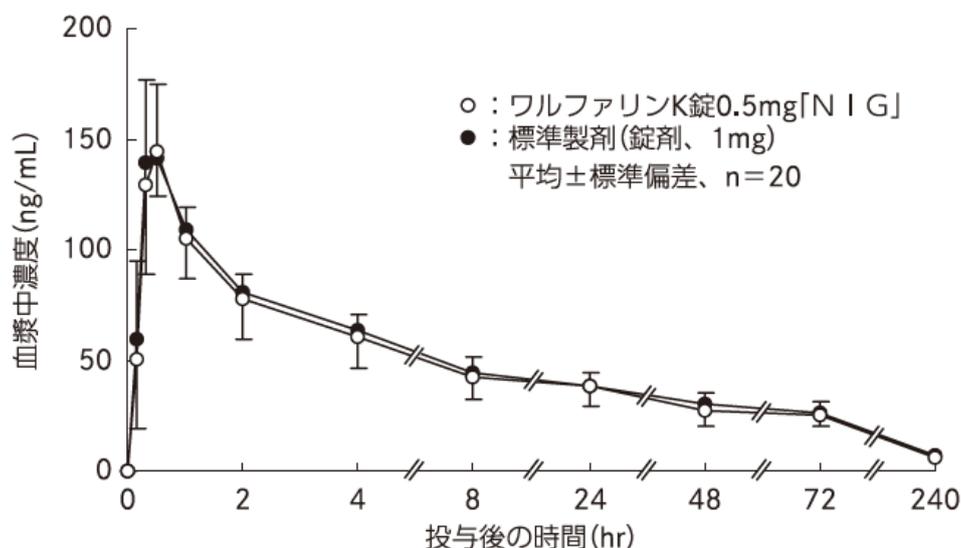
(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

<ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日 医薬審発第786号)

ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」 2錠と標準製剤 1錠(ワルファリンカリウムとしていずれも 1mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ]

	投与量 (mg)	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」	1	5261.6 ±1070.0	151.8 ±29.8	0.47 ±0.15	90.2 ±21.8
標準製剤 (錠剤, 1mg)	1	5491.4 ±861.2	153.2 ±26.9	0.43 ±0.09	91.2 ±18.9

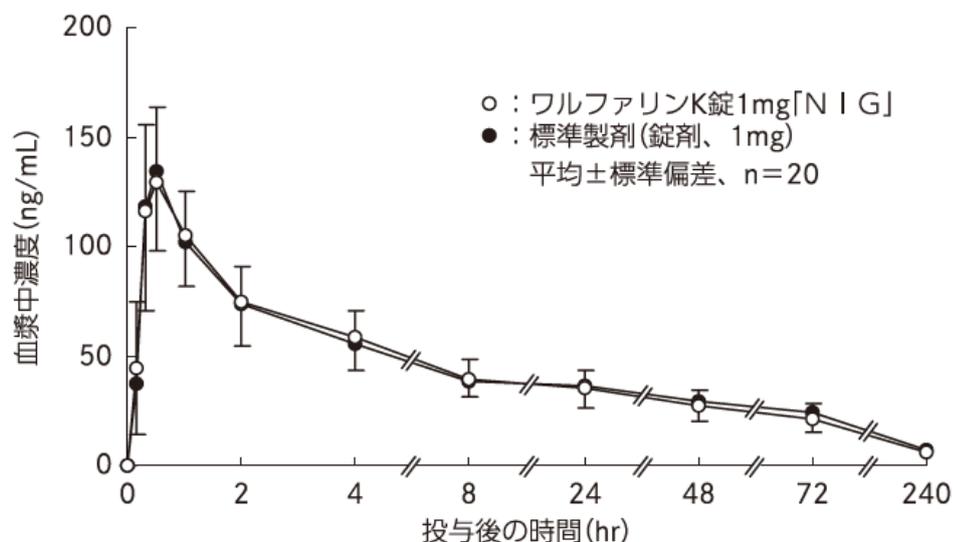
(平均±標準偏差, n=20)

血漿中濃度並びに AUC, Cmax 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。

<ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ワルファリンカリウムとして 1mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ]

	投与量 (mg)	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」	1	4777.1 ±1169.9	139.7 ±29.5	0.51 ±0.23	89.3 ±17.5
標準製剤 (錠剤、1mg)	1	5093.3 ±932.5	139.4 ±31.0	0.42 ±0.09	92.1 ±12.6

(平均±標準偏差, n=20)

血漿中濃度並びに AUC, Cmax 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。

(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

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

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

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

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

(「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(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

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

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

【警告】

本剤とカペシタピンとの併用により、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。（「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）〔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婦人（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「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 K₂メナテトレノン）製剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (8) イグラチモドを投与中の患者（「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（「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. 用法及び用量」の項参照）

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（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「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。（「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。

(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 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。
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		

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	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
	ブコローム		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。

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	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 フェルネシル 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。
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		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。
	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。
	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		機序不明
モノアミン酸化酵素阻害剤			
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

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	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。	

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		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			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。
	ダナゾール			
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	フィトナジオン（ビタミンK ₁ ）	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。
		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		

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	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。
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤	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。
	イコサペント酸エチル オザグレナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルポグレラート塩酸塩 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 アルテプラゼ モンテプラゼ 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。
		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。

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	トロンボモデュリン アルファ	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。
	バトロキソビン		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。
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。

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	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。 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。		
	フルオロウラシル系薬剤及びその配合剤		カペシタピン	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・オテラシルカリウム 等	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。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	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		

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	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。
		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		機序不明
	サルファ剤及びその配合剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 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 ポリコナゾール 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。	

薬効分類	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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				
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			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		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
上記以外のビタミン K 含有食品				

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。
- 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 <small>注)</small>	発疹，そう痒症，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

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者には投与しないこと。
- 2) **その他の副作用**：過敏症（発疹，そう痒症，紅斑，蕁麻疹，皮膚炎，発熱）があらわれた場合には，投与を中止すること。

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〕

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

該当記載事項なし

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。

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）

15. その他の注意

該当記載事項なし

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。
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。

IX. 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

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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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	ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」 ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」	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	ワルファリンカリウム	劇薬

2. 有効期間又は使用期限

外装に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存（開封後はしゃ光・防湿保存）

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

（「X. 1. 規制区分」，「X. 3. 貯法・保存条件」の項参照）

（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）

くすりのしおり：有

患者向医薬品ガイド：有

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

（「VIII. 16. その他」の項参照）

（3）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	PTP包装
ワルファリン K 錠 0.5mg「NIG」	100錠（10錠×10）
ワルファリン K 錠 1mg「NIG」	100錠（10錠×10）

7. 容器の材質

PTP 包装：透明ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ワーファリン錠 0.5mg・1mg・5mg

同効薬：ヘパリンナトリウム等

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	承認年月日	承認番号
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」	2013 年 7 月 22 日	22500AMX01258000
ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」		22500AMX01257000

旧販売名	承認年月日	承認番号
ワルファリン K 錠 0.5mg「テバ」	2013 年 7 月 22 日	22500AMX01258000
ワルファリン K 錠 1mg 「テバ」		22500AMX01257000

旧販売名	承認年月日	承認番号
ワーリン錠 0.5mg	2004 年 12 月 24 日	21600AMZ00658000
ワーリン錠 1mg		21600AMZ00659000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」	2022 年 12 月 9 日
ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」	

旧販売名	薬価基準収載年月日
ワルファリン K 錠 0.5mg「テバ」	2013 年 12 月 13 日
ワルファリン K 錠 1mg 「テバ」	

旧販売名	薬価基準収載年月日
ワーリン錠 0.5mg	2005 年 3 月 1 日
ワーリン錠 1mg	

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・用量追加>

承認年月日：2011年8月11日

販売名：「ワーリン錠 0.5mg」及び「ワーリン錠 1mg」

内容：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

承認年月日：2011年12月12日 (下線部分)

販売名：「ワーリン錠 0.5mg」及び「ワーリン錠 1mg」

内容：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。

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT (9桁) コード
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」	3332001F3019	621480509	114805309
ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」	"3332001F1016	620811513	108115213

旧販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT (9桁) コード
ワルファリン K 錠 0.5mg 「テバ」	3332001F3019 (統一収載コード)	621480504	114805308
ワルファリン K 錠 1mg 「テバ」	3332001F1016 (統一収載コード)	620811507	108115212

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 第十八改正日本薬局方解説書 C6375, 廣川書店, 東京 (2021)
- 4) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)

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

本邦における効能・効果, 用法・用量は以下のとおりであり, 外国での承認状況とは異なる。

効能・効果	用法・用量
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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。</p> <p>12カ月未満 : 0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満 : 0.04~0.10mg/kg/日</p>

< FDA (USA) , 2022年12月検索 >

国名	米国
会社名	Camber Pharmaceuticals
販売名	WARFARIN SODIUM tablet
剤形・規格	1mg, 2mg, 2.5mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7.5mg, 10mg
INDICATIONS AND USAGE	
<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis and treatment of venous thrombosis and its extension, pulmonary embolism (PE). • Prophylaxis and treatment of thromboembolic complications associated with atrial fibrillation (AF) and/or cardiac valve replacement. • Reduction in the risk of death, recurrent myocardial infarction (MI), and thromboembolic events such as stroke or systemic embolization after myocardial infarction. 	
DOSAGE AND ADMINISTRATION	
<p>The dosage and administration of warfarin sodium must be individualized for each patient according to the patient's INR response to the drug. Adjust the dose based on the patient's INR and the condition being treated. Consult the latest evidence-based clinical practice guidelines from the American College of Chest Physicians (ACCP) to assist in the determination of the duration and intensity of anticoagulation with warfarin sodium.</p> <p><i>Dosing Recommendations without Consideration of Genotype</i></p> <p>If the patient's CYP2C9 and VKORC1 genotypes are not known, the initial dose of warfarin sodium is usually 2 to 5 mg once daily. Determine each patient's dosing needs by close monitoring of the INR response and consideration of the indication being treated. Typical maintenance doses are 2 to 10 mg once daily.</p> <p><i>Dosing Recommendations with Consideration of Genotype</i></p> <p>Table 1 displays three ranges of expected maintenance warfarin sodium doses observed in</p>	

subgroups of patients having different combinations of CYP2C9 and VKORC1 gene variants. If the patient's CYP2C9 and/or VKORC1 genotype are known, consider these ranges in choosing the initial dose. Patients with CYP2C9 *1/*3, *2/*2, *2/*3, and *3/*3 may require more prolonged time (> 2 to 4 weeks) to achieve maximum INR effect for a given dosage regimen than patients without these CYP variants.

Table 1: Three Ranges of Expected Maintenance Warfarin Sodium Daily Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes†

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

† Ranges are derived from multiple published clinical studies. VKORC1 – 1639G>A (rs9923231) variant is used in this table. Other co-inherited VKORC1 variants may also be important determinants of warfarin dose.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	warfarin	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

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

Category 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.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性試験

ワルファリンK錠0.5mg「NIG」

ワルファリンK錠0.5mg「NIG」の粉砕物安定性を25℃・75%RHの保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目	ロット番号	保存期間		
		開始時	2週	4週
性状	406601	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
残存率 (%)	406601	100	97.5	97.7

ワルファリンK錠1mg「NIG」

ワルファリンK錠1mg「NIG」の粉砕物安定性を25℃・75%RHの保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間		
		開始時	2週	4週
性状	4ERQ	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ <95～105%>	4ERQ	97.5～98.1	96.0～96.5	95.5～96.4

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」>

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号：310701

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NIG」	5 分で崩壊せず、10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

<ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」>

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号：310801

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ワルファリン K 錠 1mg 「NIG」	5 分で崩壊せず、10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

なし