

# 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 2018(2019年更新版)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-ファリン錠 0.5mg**  
**ワ-ファリン錠 1mg**  
**ワ-ファリン錠 5mg**

経口抗凝固剤  
**ワ-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・ 販売開始年月日	ワ-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-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-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-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
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 03-3811-5033 <a href="https://www.eisai.co.jp">https://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2025年11月改訂(第3版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
  - (1) 承認条件…………… 1
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMP の概要…………… 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 (stem)…………… 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) 又は本質…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
  - (1) 剤形の区別…………… 5
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 5
  - (3) 識別コード…………… 5
  - (4) 製剤の物性…………… 5
  - (5) その他…………… 5
2. 製剤の組成…………… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 6

- (2) 電解質等の濃度…………… 6
- (3) 熱量…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 8
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
  - (2) 包装…………… 9
  - (3) 予備容量…………… 9
  - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 14
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
  - (2) 臨床薬理試験…………… 14
  - (3) 用量反応探索試験…………… 14
  - (4) 検証的試験…………… 14
    - 1) 有効性検証試験…………… 14
    - 2) 安全性試験…………… 15
  - (5) 患者・病態別試験…………… 15
  - (6) 治療的使用…………… 15
    - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 15
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 15
  - (7) その他…………… 15

## 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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 16
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 16

(3) 作用発現時間・持続時間	16
-----------------	----

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	17
(1) 治療上有効な血中濃度	17
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	17
(3) 中毒域	18
(4) 食事・併用薬の影響	18
2. 薬物速度論的パラメータ	18
(1) 解析方法	18
(2) 吸収速度定数	18
(3) 消失速度定数	18
(4) クリアランス	19
(5) 分布容積	19
(6) その他	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
(1) 解析方法	19
(2) パラメータ変動要因	19
4. 吸収	19
5. 分布	19
(1) 血液－脳関門通過性	19
(2) 血液－胎盤関門通過性	19
(3) 乳汁への移行性	20
(4) 髄液への移行性	20
(5) その他の組織への移行性	20
(6) 血漿蛋白結合率	20
6. 代謝	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	22
7. 排泄	22
8. トランスポーターに関する情報	22
9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22

## 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	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	24

6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
(1) 合併症・既往歴等のある患者	25
(2) 腎機能障害患者	25
(3) 肝機能障害患者	26
(4) 生殖能を有する者	26
(5) 妊婦	26
(6) 授乳婦	27
(7) 小児等	28
(8) 高齢者	28
7. 相互作用	28
(1) 併用禁忌とその理由	28
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副作用	34
(1) 重大な副作用と初期症状	34
(2) その他の副作用	38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	39
11. 適用上の注意	39
12. その他の注意	39
(1) 臨床使用に基づく情報	39
(2) 非臨床試験に基づく情報	39

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	40
(1) 薬効薬理試験	40
(2) 安全性薬理試験	40
(3) その他の薬理試験	40
2. 毒性試験	40
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 遺伝毒性試験	40
(4) がん原性試験	40
(5) 生殖発生毒性試験	40
(6) 局所刺激性試験	40
(7) その他の特殊毒性	40

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	42

- 
9. 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……………42
  10. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容……………43
  11. 再審査期間……………43
  12. 投薬期間制限に関する情報……………43
  13. 各種コード……………43
  14. 保険給付上の注意……………43

## **XI. 文献**

1. 引用文献……………44
2. その他の参考文献……………45

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況……………46
2. 海外における臨床支援情報……………46

## **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……………48
  - (1) 粉碎……………48
  - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ  
の通過性……………48
2. その他の関連資料……………48

## 略語表

略語	略語内容
INR	Internatinal Normalized Ratio 国際標準比
CYP	Cytochrome P450、チトクローム P450
VKORC1	Vitamin K Epoxide Reductase Complex 1 ビタミン K 依存性エポキシド・レダクターゼ（還元酵素）複合体 1
PT	Prothrombin Time プロトロンビン時間
ISI	International Sensitivity Index 一次国際標準品によってプロトロンビン活性測定試薬の活性を指数化した数値。
PIVKA	Protein induced by Vitamin K Absence or Antagonist ビタミン K 欠乏やビタミン K 拮抗薬投与により産生される、凝固活性を持たない異常なビタミン K 依存性凝固因子
PCC	Prothrombin Complex Concentrate 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤
WISN	Warfarin-Induced Skin Necrosis ワルファリン誘発性皮膚壊死



## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

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<sup>1)</sup>。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。
- (2) 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。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## 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)

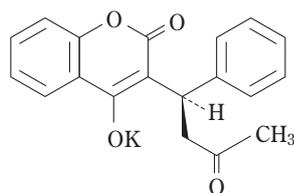
#### (2) 洋名 (命名法)

Warfarin Potassium (JAN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：346.42

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E-0599

### 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、1000 lx)、2)室内散光(900~1,100 lx、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、定量法

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。

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

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：素錠  
 ワーファリン顆粒 0.2%：顆粒剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	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%
剤形	素錠（割線入り）	素錠（割線入り）	素錠（割線入り）	顆粒剤
識別コード	● 255	● 256	● 257	
外形	表			
	裏			
	側面			
直径 (mm)	7.6	8.1	8.6	
質量 (mg)	144	190	210	
厚さ (mm)	2.8	3.1	3.0	
色	淡黄色	白色	わずかに赤味をおびた橙色	暗赤色

#### (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) 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）。

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	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%
有効成分	1錠中 ワルファリンカリウム 0.5mg	1錠中 ワルファリンカリウム 1mg	1錠中 ワルファリンカリウム 5mg	0.5g中 ワルファリンカリウム 1mg
添加剤	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	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	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	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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 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	測定項目	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	いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器			いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	光	2 万lx	PTP	60 時間*	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
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	硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ポリエチレン容器 (開放)	6 カ月		硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	光	2 万lx	シャーレ (開放)	60 時間*		硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。

※：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/m<sup>2</sup>）照射

〈ワーファリン錠 1mg〉

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	橙色 PTP	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器			いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	光	2 万lx	PTP	60 時間*	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
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	硬度は顕著な変化なし。その他の測定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		硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	光	2 万lx	シャーレ (開放)	60 時間*		120 万 lx・hr で含量低下（規格外）。硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においては規格内であった。

※：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/m<sup>2</sup>）照射

#### IV. 製剤に関する項目

##### 〈ワーファリン錠 5mg〉

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	PTP	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器			いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	光	2 万 lx	PTP	60 時間*	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
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	いずれの測定項目においても規格内であった。
	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	乾燥減量は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)	60 時間*	性状 溶出性 硬度 含量	硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。

※：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/m<sup>2</sup>）照射

##### 〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	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	いずれの測定項目においても規格内であった。
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	いずれの測定項目においても規格内であった。
	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	乾燥減量は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	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（規格外）。その他の測定項目においては規格内であった。
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	いずれの測定項目においても規格内であった。

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

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

---

### 9. 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。

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

〈ワーファリン錠 0.5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、100 錠 (ボトル、バラ)、500 錠 (ボトル、バラ)、  
1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

〈ワーファリン錠 1mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、100 錠 (ボトル、バラ)、500 錠 (ボトル、バラ)、  
1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

〈ワーファリン錠 5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、100 錠 (ボトル、バラ)

〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

100g (ボトル)

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

〈ワーファリン錠 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

〈ワーファリン錠 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

#### IV. 製剤に関する項目

---

〈ワーファリン錠 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

〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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1～5mg/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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 《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<sup>2, 3)</sup>。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<sup>4, 5, 6)</sup>。

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<sup>7, 8, 9)</sup>。

##### 《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<sup>10, 11, 12)</sup>。

## 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<sup>13, 14, 15)</sup>。

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

### 4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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<sup>4, 5, 6, 16)</sup>。

\*：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

7.3 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

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ① 国内臨床成績（静脈血栓に対する効果）

網膜静脈血栓症の視力の改善に有効であった<sup>17)</sup>。

###### ② 海外臨床成績（静脈血栓に対する効果）

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<sup>18)</sup>。

###### ③ 海外臨床試験（心筋梗塞における冠状動脈閉塞に対する効果）

急性心筋梗塞入院患者 92 例を対象に、心筋梗塞後の腓静脈血栓症の予防効果について検討した。その結果トロンボテスト値 5~15%に維持した投与群は、静脈血栓症検出 3 例（6.5%）で、非投与群の 10 例（22%）に比較して有意（ $p < 0.05$ ）な抗血栓効果を認めた<sup>19)</sup>。

また、近年の長期抗凝固薬療法の無作為臨床試験成績として、心筋梗塞患者 1,214 例を対象とし、プラセボ投与群に比べ全死亡率、再梗塞、脳血管障害の各々の減少率は、24%（ $p = 0.027$ ）、34%（ $p = 0.0007$ ）、55%（ $p = 0.0015$ ）であったとの報告がある<sup>20)</sup>。

## V. 治療に関する項目

### ④海外臨床試験（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）

4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%であったのに対し、本薬投与群で0.4～2.3%であり、その減少率は64～86%であった<sup>21)～24)</sup>。

本剤低用量と抗血小板剤の併用群と、本剤の通常用量群との脳梗塞、全身性塞栓の年間発現率を比較した。年間発現率は併用群では7.9%、通常用量群では1.9%であった<sup>25)</sup>。

	ワルファリンの 通常用量群 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注2)</sup> 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。

### ⑤国内臨床成績（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<sup>26)</sup>。

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

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

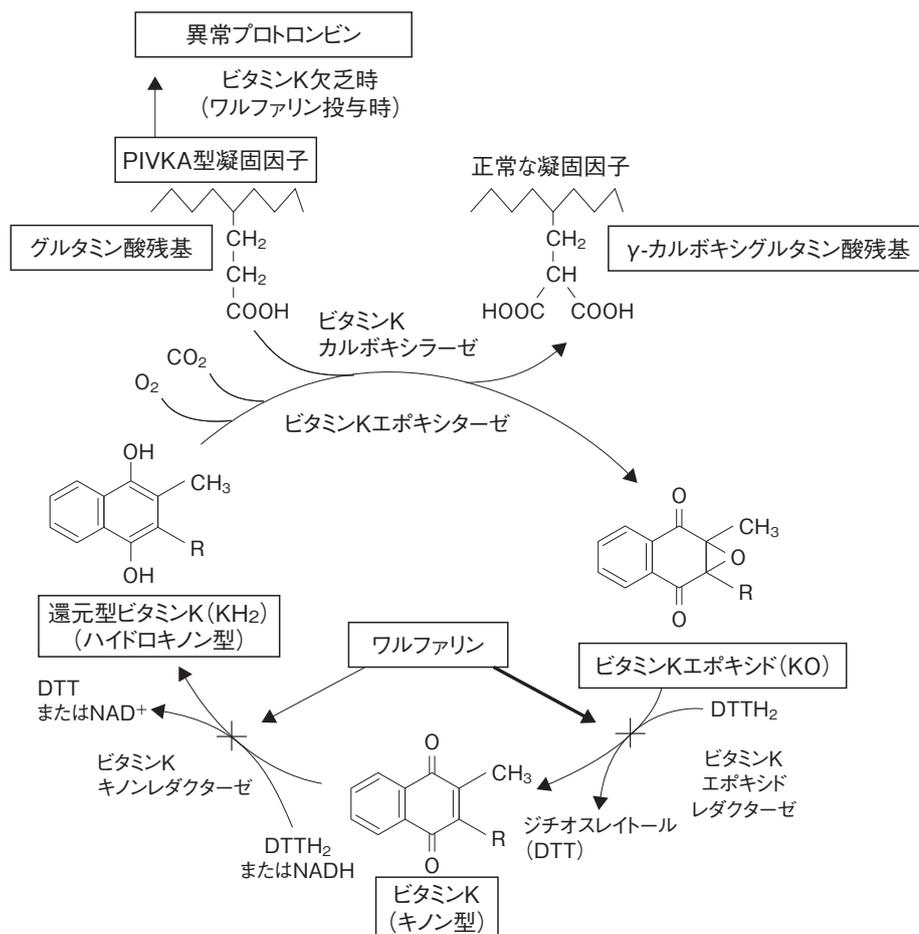
ジクマロール、アセノクマロール、フェニンジオン

### 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<sup>27)</sup>。

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、6～18 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<sup>28)</sup>。

##### 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% 未満に抑制された例では血栓重量が有意に減少した<sup>29)</sup>。

#### (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<sup>30, 31)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

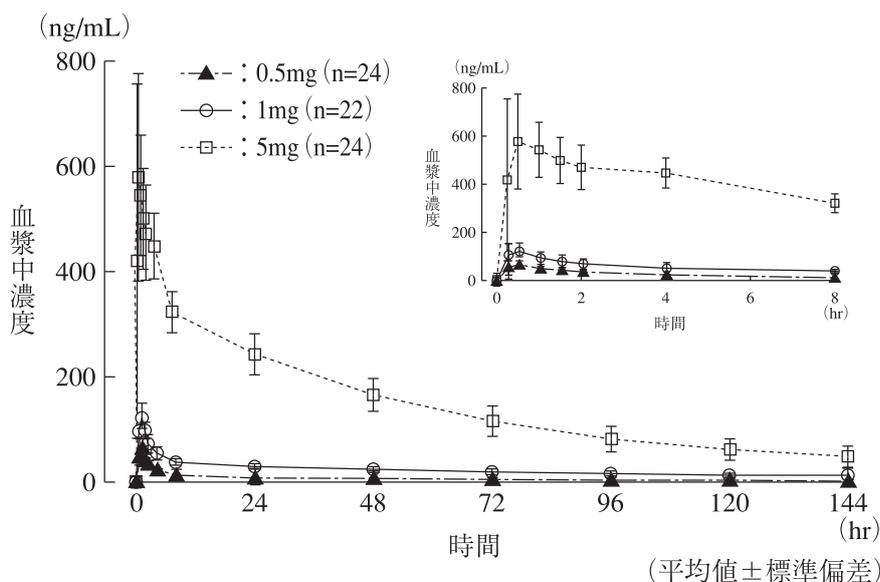
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

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 を絶食下単回経口投与した際、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<sup>32)</sup>。



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)

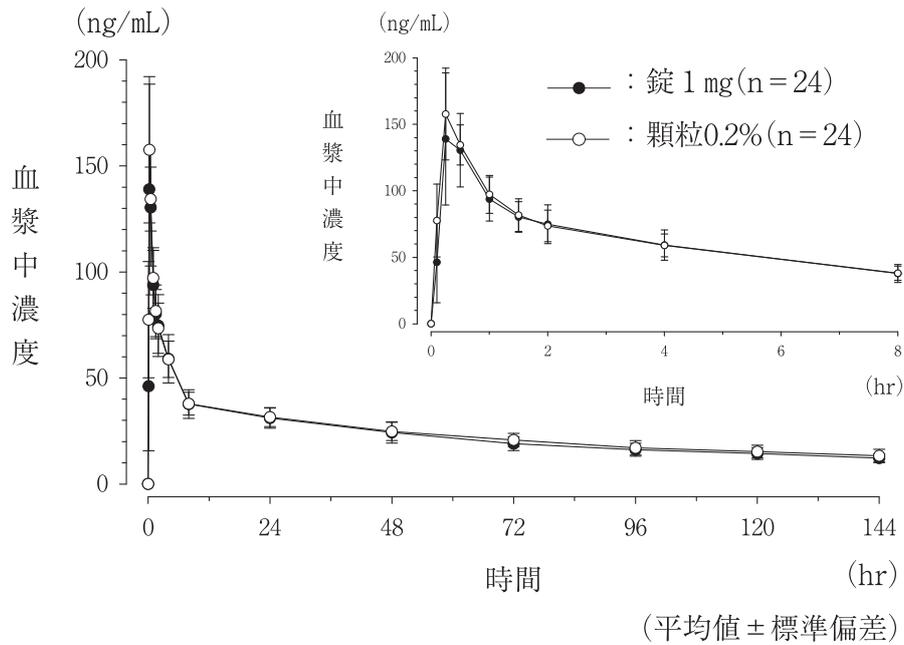
〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

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。

## VII. 薬物動態に関する項目



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)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII.-7. 相互作用」の項参照

## 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) 消失速度定数

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (4) クリアランス

「Ⅶ.-1.- (2) 臨床試験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<sup>32)</sup>。

(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)<sup>33)</sup>

### (5) 分布容積

(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)<sup>33)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 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<sup>34)</sup>。

ワルファリンを経口投与した場合の生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ) はほぼ 100% である。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<sup>35)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

「Ⅶ.-5.- (5) その他の組織への移行性」の項参照

### (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<sup>36, 37)</sup>。

「Ⅷ.-6.- (5) 妊婦」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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<sup>38)</sup>。

(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<sup>39、40)</sup>。

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K<sub>2</sub>シロップの投与をすべきである。

「VIII.-6.- (6) 授乳婦」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

〈参考〉

Wistar系ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>41)</sup>。

<sup>14</sup>C-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)

### (6) 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<sup>34)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

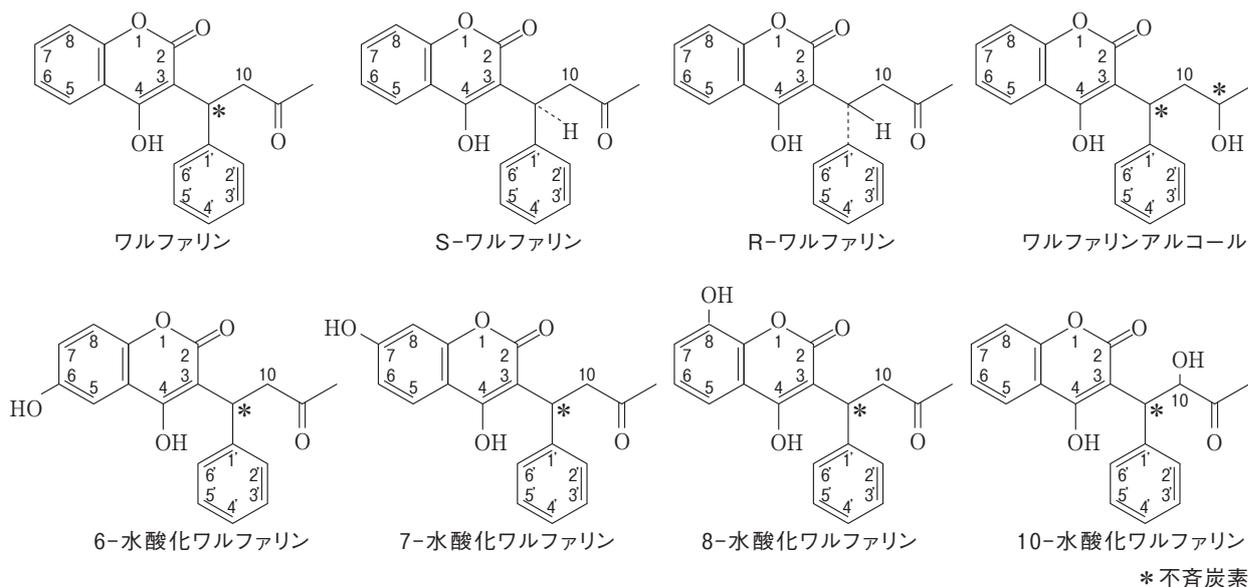
#### (1) 代謝部位及び代謝経路

(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<sup>35)</sup>。

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<sup>42)</sup>。



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体に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<sup>33)</sup>。

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 (CYP等) の分子種、寄与率

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<sup>42)</sup>。

#### (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<sup>35)</sup>。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(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<sup>43)</sup>。

## 7. 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<sup>34)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

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

#### 1. 警告

本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。[10.2 参照]

(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.-(2) 併用注意とその理由」の項参照)

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、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。]
- 2.2 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。]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 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。]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.8 骨粗鬆症治療用ビタミンK<sub>2</sub>（メナテトレノン）製剤を投与中の患者 [8.5、10.1 参照]
- 2.9 イグラチモドを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.10 ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

- 2.1 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。
- 2.2 抗凝固薬による出血は、血管や内臓の障害箇所を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。
- 2.3 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。  
(「VIII.-6.-(3) 肝機能障害患者」の項参照)
- 2.4 (「VIII.-6.-(2) 腎機能障害患者」の項参照)
- 2.5 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。
- 2.6 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 2.7（「VIII.-6.-（5）妊婦」の項参照）
- 2.8（「VIII.-7.-（1）併用禁忌とその理由」の項参照）
- 2.9（「VIII.-7.-（1）併用禁忌とその理由」の項参照）
- 2.10（「VIII.-7.-（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 出血等の副作用があらわれることがあるので、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）を実施し、血液凝固能管理を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.5 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。[2.8、10.1 参照]

（解説）

- 8.1 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必要がある。
- 8.2 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。
- 8.3 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<sup>27)</sup>。  
したがって、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。
- 8.4 本剤の投与量は血液凝固能検査に基づき決定される。投与中に起こる可能性がある出血を未然に防ぐためには、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である。
- 8.5 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K<sub>2</sub>製剤グラケー®（1カプセル中にメナテトロン 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

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

本剤の作用が増強されることがある。

9.1.2 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。

9.1.3 産褥婦

出血しやすく、出血量が多くなることがある。

9.1.4 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。

(解説)

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

#### (2) 腎機能障害患者

##### 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。[2.3 参照]

(解説)

9.2.1 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。

(「Ⅷ.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。[2.4 参照]

(解説)

9.3.1 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。

（「Ⅷ.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。

(解説)

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する必要がある。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。[2.7 参照]

(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<sup>36, 37)</sup>。

##### 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<sup>36, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51)</sup>。

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<sup>36)</sup>。

###### 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<sup>52)</sup>。

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<sup>53, 54)</sup>。

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<sup>36)</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ■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

### 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<sup>36)</sup>。

### ■ワルファリンの胎児への影響

妊娠の時期	妊娠3ヵ月まで	妊娠4～6ヵ月まで	妊娠7～9ヵ月まで
胎児への影響	軟骨発育不全	中枢神経への影響	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<sup>36)</sup>。

### ■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。

### ■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 <sup>55)</sup>	5	3	0	1	0	0	9
佐藤ら <sup>56)</sup>	14	3	0	1	2	1	21
Sareliら <sup>57)</sup>	29	2	7	2	9	0	49

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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。

（「VII.-5.-（3）乳汁への移行性」の項参照）

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 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。ビタミンK欠乏時の新生児に投与した場合、本剤の作用が増強されるおそれがある。新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

9.7.1 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。

9.7.2 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。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

用量に注意し慎重に投与すること。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。  
[16.3 参照]

（解説）

（「VII.-5.-（6）血漿蛋白結合率」の項参照）

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

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。[16.4 参照]

（解説）

（「VII.-6. 代謝」の項参照）

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨粗鬆症治療用ビタミンK <sub>2</sub> 製剤 メナテトレノン (グラケー) [2.8、8.5 参照]	本剤の効果を減弱する。 患者が本剤による治療を必要とする場合、 本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療 用ビタミンK <sub>2</sub> 製剤の投与を中止すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝 固因子の生合成阻害作用と拮抗する。
イグラチモド (ケアラム) [2.9 参照]	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。	機序は不明である。
ミコナゾール（ゲル剤・注 射剤・錠剤） （フロリドゲル経口用、フ ロリドF注、オラビ錠口 腔用） [2.10 参照]	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

10.2 併用注意（併用に注意すること）			
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 プリミドン	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	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。	機序は不明である。
	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		機序は不明である。
	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。
	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。	機序は不明である。	
	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	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		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		機序は不明である。	
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		機序は不明である。	
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。	機序は不明である。	
	ファイブアラート系	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		機序は不明である。
		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。
消化性薬用剤	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。	
	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、見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。 併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。 甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。 相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。	
	グルカゴン 蛋白同化ステロイド ナンドロロンデカン酸エステル等	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。	機序は不明である。	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホルモン剤	ダナゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	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		
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。	機序は不明である。
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依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。
	フィトナジオン（ビタミンK <sub>1</sub> ）		
	メナテトレン（ビタミンK <sub>2</sub> ） 経腸栄養剤 高カロリー輸液用 総合ビタミン剤等		
抗血栓剤	血液凝固阻 止剤	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。
	ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム		
	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 オザゲレルナトリウム 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 プラスゲレル塩酸塩 ベラプロストナトリウム リマプロストアルファデクス等	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
血栓溶解剤	ウロキナーゼ アルテプラナーゼ モンテプラナーゼ等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
	アンチトロンビン製剤		相手薬剤の血液凝固因子の活性阻害作用による。
	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。
	バトロキソピン		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 クロルプロバミド 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。	機序は不明である。
	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		機序は不明である。
	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。	機序は不明である。
	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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	また、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。	機序は不明である。
	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。	機序は不明である。
	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		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	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		機序は不明である。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗結核薬	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。	機序は不明である。
	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。 機序は不明である。
	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 サラブ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（膣坐剤・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 ホスアンブ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		機序は不明である。
	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		機序は不明である。
	レカネマブ（遺伝子組換え）	相手薬剤投与中に脳出血を発現した場合、本剤が出血を助長するおそれがある。併用時には脳出血の副作用に注意すること。	相手薬の副作用として脳出血の報告がある。併用により本剤が出血を助長する可能性がある。
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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等			臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物	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。	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阻害作用と拮抗する。
		上記以外のビタミンK含有食品	一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 出血（頻度不明）

脳出血、脾破裂に至る脾臓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。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製剤の投与を考慮すること。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を行うこと。これらの場合には血栓再発に対し十分注意すること。[8.4 参照]

###### 11.1.2 皮膚壊死（頻度不明）

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。

###### 11.1.3 カルシフィラキシス（頻度不明）

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。

###### 11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、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。

###### 11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。本剤投与後の急性腎障害の中には、血尿や治療域を超えるINRを認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている。

（解説）

##### 11.1.1 出血

###### 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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 <sup>58)</sup>	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 <sup>59)</sup>	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 <sup>60)</sup>	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 <sup>61)</sup> **	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
Yamaguchi <sup>62)</sup>	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 <sup>63)</sup>	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 <sup>64)</sup>	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 <sup>65)</sup>	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 <sup>66)</sup>	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 <sup>67)</sup>	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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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K<sub>1</sub>あるいはビタミンK<sub>2</sub>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K<sub>1</sub>あるいはビタミンK<sub>2</sub>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。）

#### 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。

### 11.1.2 皮膚壊死

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<sup>68)</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。	
	発症し易い患者	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)	
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。

### 11.1.3 カルシキラフィシス

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<sup>68, 69</sup>。

カルシフィラキシス（Calciphylaxis/calcific uremic arteriopathy）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シスとしている<sup>69</sup>。

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<sup>70</sup>。

WISNとカルシフィラキシスの特徴の比較

項目	WISN	カルシフィラキシス
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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
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

### 11.1.4 肝機能障害、黄疸

ワルファリンによる肝障害の副作用が報告されている<sup>71, 72, 73)</sup>。

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。

### 11.1.5 急性腎障害

ワルファリン及び複数の直接阻害型経口抗凝固薬で、急性腎障害との因果関係が否定できない国内症例が集積されている。抗凝固薬関連腎症に関しては、一部のグループで報告があるが、独立した診断基準は確立していない<sup>74, 75, 76)</sup>。抗凝固薬関連腎症は、抗凝固薬服薬中に発現した急性腎障害の一つと考えられ、特徴的な所見として、血尿、尿細管内の多量の赤血球円柱が報告されている。ワルファリンの場合、薬理作用から血尿等については、血液凝固能検査であるINRによる管理が重要である。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱
肝臓	AST、ALT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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 10. 過量投与

#### 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。

(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<sup>77)</sup>。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。

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 使用上の注意に該当する記載内容の他、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。
- (6) 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。

14.1.2 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。

〈ワーファリン錠〉

14.1.3 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ある。

(解説)

14.1.1 本剤の交付時には、使用上の注意に該当する記載内容の他、上記の事項について、患者に説明する必要がある<sup>78、79、80)</sup>。

14.1.2 「IV.-11.別途提供される資材」の項参照)

14.1.3 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。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

## 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」の項参照

#### (2) 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。

#### (3) 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<sup>81)</sup>。

LD<sub>50</sub> (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 LD<sub>50</sub> 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<sup>82)</sup>。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 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<sup>83)</sup>。

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) 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

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

### 3. 包装状態での貯法

〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

室温保存

〈ワーファリン顆粒 0.2%〉

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

〈ワーファリン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 5mg〉

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%〉

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）。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

商品名
ワルファリンK錠 1mg「日新」
ワルファリンK錠 1mg「F」
ワルファリンK錠 0.5mg「NIG」
ワルファリンK錠 1mg「NIG」
ワルファリンK錠 0.5mg「トーワ」
ワルファリンK錠 1mg「トーワ」
ワルファリンK細粒 0.2%「NS」
ワルファリンK錠 0.5mg「NP」
ワルファリンK錠 1mg「NP」
ワルファリンK錠 2mg「NP」

等

---

## X. 管理的事項に関する項目

同 効 薬：

一 般 名	薬 剤 名
㊦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」
エノキサパリンナトリウム	クレキサン皮下注キット2000IU
ダルテパリンナトリウム	フラグミン静注5000単位/5mL
ダナパロイドナトリウム	オルガラン静注1250単位
フォンダバ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
アルガトロバン水和物	スロンノンHI注10mg/2mL、ノバスタンHI注10mg/2mL
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	ブラザキサカプセル75mg・110mg
リバーロキサバン	イグザレルト錠2.5mg・10mg・15mg、イグザレルトOD錠10mg・15mg、イグザレルト細粒分包10mg・15mg、イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg・103.4mg
エドキサバントシル酸塩水和物	リクシアナ錠15mg・30mg・60mg、リクシアナOD錠15mg・30mg・60mg
アピキサバン	エリキュース錠2.5mg・5mg

等

### 7. 国際誕生年月日

該当しない

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ワーファリン錠0.5mg	2004年2月20日	21600AMZ00224000	2004年2月20日	2004年5月10日
ワーファリン錠1mg	1982年8月17日	15700AMZ00805000	1978年2月1日	1962年5月1日
ワーファリン錠5mg	1982年8月17日	15700AMZ00806000	1978年2月1日	1976年12月1日
ワーファリン顆粒0.2%	2011年7月15日	22300AMX00795000	2011年11月28日	2011年12月1日

### 9. 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

製造販売承認事項の一部変更承認年月日	2011年2月23日（ワーファリン錠0.5mg・錠1mg・錠5mg） 2011年10月7日（ワーファリン顆粒0.2%）
変更された内容	用法及び用量（小児） 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

製造販売承認事項の一部変更承認年月日	2011年12月12日
変更された内容	用法及び用量（一部変更承認の変更箇所：下線部） 本剤は、 <u>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。</u> 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。 ワー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、ワー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

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日	1980年8月14日（ワーファリン錠 1mg・錠 5mg）
再評価結果の内容	<p>効能又は効果、用法及び用量の一部変更            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            用法及び用量<sup>注1</sup>            投与量や投与回数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、初回投与時ヘパリンを併用することがある。</p>

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

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。

### 13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ワーファリン錠 0.5mg	3332001F3019	3332001F3035	114805303	620002332
ワーファリン錠 1mg	3332001F1016	3332001F1024	108115201	613330003
ワーファリン錠 5mg	3332001F2012	3332001F2020	108116901	613330004
ワーファリン顆粒 0.2%	3332001D1023	3332001D1023	121226601	622122601

### 14. 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), 1998 ; 1                  | WF - 2249  |
| 2) 笠井宏樹ら : 日本血栓止血学会誌, 2008 ; 19 (2) : 183-186                                | WF - 3136  |
| 3) 矢坂正弘 : 治療学, 2009 ; 43 (1) : 18-23   | WF - 3142  |
| 4) Ansell J. et al. : Chest 2008 ; 133 (6-S) : 160S-198S                     | WF - 3000  |
| 5) Hirsh J. et al. : Circulation 2003 ; 107 (12) : 1692-1711                 | WF - 1665  |
| 6) Baglin T. P. et al. : Br. J. Haematol. 2005 ; 132 (3) : 277-285           | WF - 2269  |
| 7) Harrison L. et al. : Ann. Intern. Med. 1997 ; 126 (2) : 133-136           | WF - 3030  |
| 8) Crowther M. A. et al. : Arch. Intern. Med. 1999 ; 159 (1) : 46-48         | WF - 3031  |
| 9) Ageno W. et al. : Am. J. Cardiol. 2001 ; 88 (1) : 40-44                   | WF - 3032  |
| 10) Shepherd A.M.M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1977 ; 4 (3) : 315-320  | WF - 3159  |
| 11) Gurwitz J. H. et al. : Ann. Intern. Med. 1992 ; 116 (11) : 901-904       | WF - 0746  |
| 12) Garcia D. et al. : Chest 2005 ; 127 (6) : 2049-2056                      | WF - 3034  |
| 13) Aithal G. P. et al. : Lancet 1999 ; 353 (9154) : 717-719                 | WF - 1154  |
| 14) Higashi M. K. et al. : JAMA 2002 ; 287 (13) : 1690-1698                  | WF - 1397  |
| 15) Sconce E. A. et al. : Blood 2005 ; 106 (7) : 2329-2333                   | 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, 1964 ; 18 (1) : 37-42                                       | WF - 0040  |
| 18) Nodine J.H. et al. : Penn. Med. J. 1961 ; 64 : 192-197                   | WF - 0039  |
| 19) Wray R. et al. : N. Engl. J. Med. 1973 ; 288 (16) : 815-817              | WF - 0042  |
| 20) Smith P. et al. : N. Engl. J. Med. 1990 ; 323 (3) : 147-152              | WF - 0908  |
| 21) Petersen P. et al. : Lancet 1989 ; 1 (8631) : 175-179                    | WF - 0518  |
| 22) Kistler J. P. : N. Engl. J. Med. 1990 ; 323 (22) : 1505-1511             | WF - 0663  |
| 23) Ezekowitz M. D. et al. : N. Engl. J. Med. 1992 ; 327 (20) : 1406-1412    | WF - 0709  |
| 24) McBride R. et al. : Circulation 1991 ; 84 (2) : 527-539                  | WF - 0782  |
| 25) McBride R. et al. : Lancet 1996 ; 348 (9028) : 633-638                   | WF - 0979  |
| 26) Nakano K. et al. : Ann. Thorac. Surg. 1994 ; 57 (3) : 697-703            | WF - 0917  |
| 27) 青崎正彦 : 循環器科, 1981 ; 10 (3) : 218-228                                     | WF - 0017  |
| 28) 田島鉄弥ら : 日本薬理学雑誌, 1971 ; 67 (4) : 412-418                                 | KTZ - 0030 |
| 29) Zweifler A.J. : Angiology 1968 ; 19 (3) : 135-140                        | WF - 0818  |
| 30) Vesell E.S. et al. : Science 1974 ; 184 (135) : 466-468                  | WF - 0819  |
| 31) 前川 正ら : Biomed. Sci. 1980 ; 1 (2) : 160-169                              | WF - 0370  |
| 32) 土肥口泰生ら : 薬理と治療, 2008 ; 36 (5) : 401-409                                  | WF - 2800  |
| 33) O'Reilly R.A. et al. : Thromb. Diath. Haemorrh. 1964 ; 11 : 1-22         | WF - 0036  |
| 34) Shetty H. G. M. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1989 ; 16 (4) : 238-253    | WF - 0667  |
| 35) Banfield C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 16 (6) : 669-675     | WF - 0399  |
| 36) Hall J.G. : Am. J. Med. 1980 ; 68 (1) : 122-140                          | WF - 0464  |
| 37) Kleinebrecht J. : Dtsch. Med. Wochenschr. 1982 ; 107 (50) : 1929-1930    | WF - 0476  |
| 38) 壬生真人ら : 小児科臨床, 1998 ; 51 (10) : 2156-2160                                | WF - 1122  |
| 39) McKenna R. et al. : J. Pediatr. 1983 ; 103 (2) : 325-327                 | WF - 0199  |
| 40) L.E. Orme M. et al. : Br. Med. J. 1977 ; 1 (6076) : 1564-1565            | WF - 0610  |
| 41) Coldwell B.B. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974 ; 28 (3) : 374-384 | WF - 0063  |
| 42) Kaminsky L. S. et al. : Pharmacol. Ther. 1997 ; 73 (1) : 67-74           | WF - 1010  |

## XI. 文献

---

- 43) Lewis R.J. et al. : J. Lab. Clin. Med. 1973 ; 81 (6) : 925-931 WF-0925  
44) Zakzouk M. S. : J. Laryngol. Otol. 1986 ; 100 (2) : 215-219 WF-0259  
45) Tamburrini O. et al. : Pediatr. Radiol. 1987 ; 17 (4) : 323-324 WF-0361  
46) Lamontagne J. M. et al. : J. Otolaryngol. 1984 ; 13 (2) : 127-129 WF-0455  
47) Ruthnum P. et al. : Teratology 1987 ; 36 (3) : 299-301 WF-0493  
48) Mason J. D. T. et al. : J. Laryngol. Otol. 1992 ; 106 (12) : 1098-1099 WF-0772  
49) 竹内正七ら : 周産期医学, 1984 ; 13 (4) : 575-579 WF-0480  
50) Barker D. P. et al. : Acta. Paediatr. 1994 ; 83 (4) : 411 WF-0887  
51) Pati. S. Et al. : Reproduct. Toxicol. 1994 ; 8 (2) : 115-120 WF-0827  
52) Kaplan L. C. et al. : Birth Defects 1982 ; 18 (3A) : 79-83 WF-0184  
53) 稲垣晴代ら : 日本新生児学会雑誌, 1998 ; 34 (4) : 831-835 WF-1182  
54) 稲垣晴代ら : 市立四日市病院雑誌, 2001;13-17 WF-1445  
55) 大谷信一ら : 血液と脈管, 1981 ; 12 (1) : 49-52 WF-0079  
56) 佐藤芳昭ら : 日本産科婦人科学会雑誌, 1981 ; 33 (6) : 745-751 WF-0162  
57) Sareli P. et al. : Am. J. Cardiol. 1989 ; 63 (20) : 1462-1465 WF-0800  
58) Saour J. N. et al. : N. Engl. J. Med. 1990 ; 332 (7) : 428-432 WF-0662  
59) Horstkotte D. et al. : J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994 ; 107 (4) : 1136-1145 WF-0924  
60) Pengo V. et al. : Am. J. Cardiol. 1998 ; 82 (4) : 433-437 WF-2106  
61) Hellemons B.S.P. et al. : BMJ. 1999 ; 319 (7215) : 958-964 WF-2109  
62) Yamaguchi T. et al. : Stroke 2000 ; 31 (4) : 817-821 WF-1447  
63) Fuster V. et al. : Lancet 1997 ; 350 (9075) : 389-396 WF-1071  
64) Hull R. et al. : N. Engl. J. Med. 1982 ; 307 (27) : 1676-1681 WF-1920  
65) Kearon C. et al. : N. Engl. J. Med. 2003 ; 349 (7) : 631-639 WF-1607  
66) Turpie A. G. G. et al. : N. Engl. J. Med. 1993 ; 329 (8) : 524-529 WF-1954  
67) Altman R. et al. : Circulation 1996 ; 94 (9) : 2113-2116 WF-2112  
68) Comp P. C. et al. : Semin. Thromb. Hemost. 1990 ; 16 (4) : 293-298 WF-0618  
69) Nazarian R. M. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2009 ; 61 (2) : 325-332 WF-4106  
70) Chacon G. et al. : J. Drugs Dermatol. 2010 ; 9 (7) : 859-863 WF-3298  
71) 上塚芳郎ら : ICUとCCU, 1987 ; 11 (10) : 971-976 WF-0514  
72) Takase K. et al. : 三重医学, 1990 ; 40 (1) : 27-32 WF-0559  
73) 高瀬幸次郎ら : 診断と治療, 1996 ; 84 (S-1) : 485 WF-0987  
74) Wheeler D.S. et al. : J. Thromb. Haemost. 2016 ; 14 : 461-467 WF-4659  
75) Brodsky S. et al. : J Am Soc Nephrol. 2018 ; 29 : 2787-2793 ZZZ-1291  
76) Zakrocka I. et al. : Adv Clin Exp Med. 2022 ; 31 : 165-173 ZZZ-1290  
77) 安永幸二郎 : 内科宝函, 1970 ; 17 (9) : 279-283 WF-0371  
78) 工藤龍彦ら : 医学のあゆみ, 1978 ; 104 (1) : 36-38 WF-0005  
79) 須田光明 : 日本内科学会雑誌, 1993 ; 82 (2) : 137 WF-0742  
80) 坂牧成恵ら : 食品衛生学雑誌, 2006 ; 47 (2) : 85-88 KY-0162  
81) Hagan E.C. et al. : J. Am. Pharm. Assoc. 1953 ; 42 (6) : 379-382 WF-0372  
82) Hayes W.J. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1967 ; 11 : 327-335 WF-0369  
83) Kronick J. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1974 ; 118 (6) : 819-823 WF-0368

## 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

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8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>
英国SPC (2017年2月改訂)	<p>4.6. Pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy:</p> <p>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.</p> <p>Breastfeeding:</p> <p>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.</p>

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

## XII. 参考資料

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.

なお、本邦における記載は以下のとおりである。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。

9.6 授乳婦

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。

### (2) 小児等に対する海外情報

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8月改訂)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></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)	<p><b>Children:</b> Dosage for children has not been established.</p>

なお、本邦における記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 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。ビタミンK欠乏時の新生児に投与した場合、本剤の作用が増強されるおそれがある。新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

## 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

#### (1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし







