2024 年 2 月改訂（第 15 版）

日本標準商品分類番号：873332

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

ワルファリン K 錠 0.5mg「NIG」
ワルファリン K 錠　1mg「NIG」
Warfarin K Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中：ワルファリンカリウム　0.5mg 含有 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・販売開始年月日	製造販売承認：2013 年　7 月 22 日 薬価基準収載：2022 年 12 月　9 日 販 売 開 始：2005 年　3 月　1 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発　売　元：日医工株式会社 販　　売：武田薬品工業株式会社
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 2023 年 11 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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（https://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、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

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
6．RMP の概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2

1．販売名……2
2．一般名……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……3

1．物理化学的性質……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……3

Ⅳ．製剤に関する項目……4

1．剤形……4
2．製剤の組成……4
3．添付溶解液の組成及び容量……5
4．力価……5
5．混入する可能性のある夾雑物……5
6．製剤の各種条件下における安定性……5
7．調製法及び溶解後の安定性……7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9．溶出性……8
10．容器・包装……10
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……11

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
4．用法及び用量に関連する注意……11
5．臨床成績……12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……14

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……14
2．薬理作用……14

Ⅶ．薬物動態に関する項目……15

1．血中濃度の推移……15
2．薬物速度論的パラメータ……17
3．母集団（ポピュレーション）解析……17
4．吸収……17
5．分布……17
6．代謝……18
7．排泄……18
8．トランスポーターに関する情報……18
9．透析等による除去率……18
10．特定の背景を有する患者……18
11．その他……18

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……19

1．警告内容とその理由……19
2．禁忌内容とその理由……19
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……20
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……20
5．重要な基本的注意とその理由……20
6．特定の背景を有する患者に関する注意……21
7．相互作用……23
8．副作用……35
9．臨床検査結果に及ぼす影響……37
10．過量投与……38
11．適用上の注意……38
12．その他の注意……38

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……39

1．薬理試験……39
2．毒性試験……39

Ⅹ．管理的事項に関する項目……40

1．規制区分……40
2．有効期間……40
3．包装状態での貯法……40
4．取扱い上の注意点……40
5．患者向け資材……40

６．同一成分・同効薬 40
７．国際誕生年月日 40
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 40
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 40
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 41
11．再審査期間 41
12．投薬期間制限に関する情報 41
13．各種コード 41
14．保険給付上の注意 41

ＸＩ．文献 42

１．引用文献 42
２．その他の参考文献 43

ＸⅡ．参考資料 44

１．主な外国での発売状況 44
２．海外における臨床支援情報 45

ＸⅢ．備考 49

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 49
２．その他の関連資料 51

略 語 表

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
INR	国際標準比

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。

以下の用法及び用量の追加を行った。

承認年月日	販売名	用法及び用量追加
2011 年　8 月 11 日	ワーリン錠 0.5mg ワーリン錠 1mg	小児における用法及び用量の追加
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及び用量の変更

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、急性腎障害が報告されている。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

該当しない

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

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 Tablets

（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）

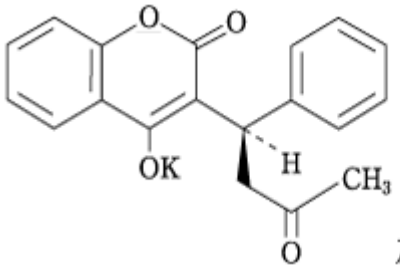
Warfarin Potassium（JAN）

（３）ステム（stem）

不明

３．構造式又は示性式

化学構造式：



及び鏡像異性体

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）又は本質

化学名：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

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

（２）溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

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

光によって淡黄色となる。

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）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数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。

（２）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

素錠

（２）製剤の外観及び性状

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

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

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	1 錠中：ワルファリンカリウム　1mg
添加剤	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）電解質等の濃度

該当資料なし

（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

６．製剤の各種条件下における安定性

（１）加速試験[1)]

◇ワルファリンＫ錠 0.5mg「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［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 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
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（S.D.）

◇ワルファリンＫ錠 1mg「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［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 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
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（S.D.）

（2）無包装状態の安定性

◇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ヵ月
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ヵ月
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 ヵ月
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℃・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 ヵ月
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

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（物理化学的変化）

該当しない

９．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」は、日本薬局方に定められたワルファリンカリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

（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
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

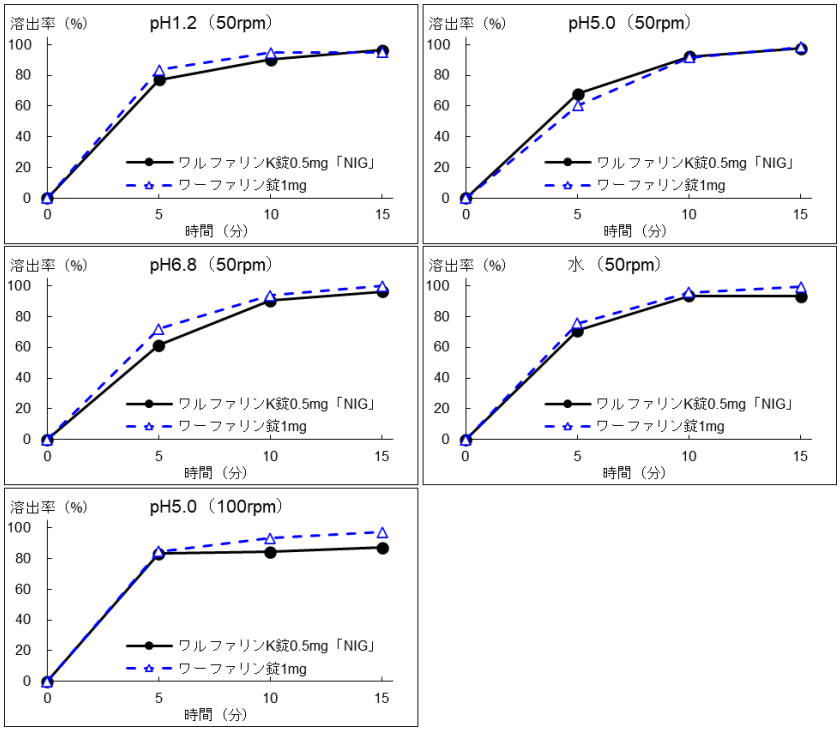
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

［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（ワーファリン錠 1mg）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）



（n=12）

＜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

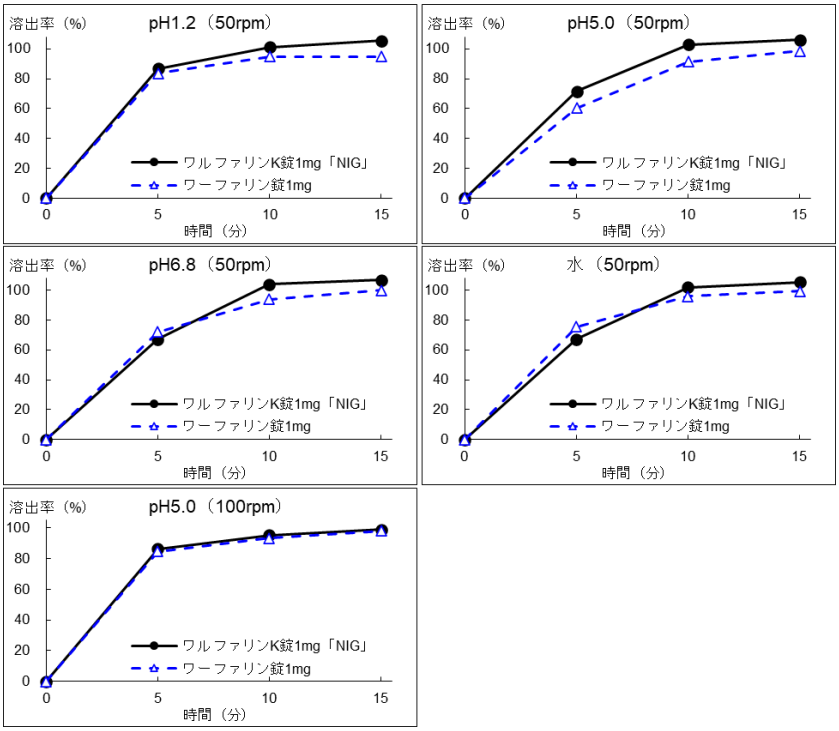
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

［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（ワーファリン錠 1mg）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）



（n=12）

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

＜ワルファリンＫ錠 0.5mg「NIG」＞

100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

＜ワルファリンＫ錠 1mg「NIG」＞

100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

ワルファリン K 錠 0.5mg「NIG」	PTP　：橙色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
ワルファリン K 錠 1mg「NIG」	PTP　：赤色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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

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

２．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、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。

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

小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。

12 ヵ月未満：0.16mg/kg/日

1 歳以上 15 歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.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。

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。

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）

7.1 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 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。

INR＝［患者血漿のPT（秒）／正常血漿の平均PT（秒）］^{ISI}

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「INR2～3とするものが多い」と示している[3)、4)、5)、6)]。

＊：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 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のち1～5mg程度で維持されると考えられた。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（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

17.1.1 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[7)]。

17.1.2 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[8)]。

17.1.3 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[9)]。

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[10)]。

17.1.4 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）

ワルファリン低用量と抗血小板剤の併用群と、ワルファリンの通常用量群との脳梗塞、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[11)]。

17.1.5 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[12)]。

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．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

クマリン系抗凝固剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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 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、ワルファリンによって血中に遊離する PIVKA（Protein induced by Vitamin K absence or antagonist：プロトロンビン前駆体）が増加することにより抗凝固作用及び血栓形成抑制作用を持つ[13)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗凝固作用

ワルファリンカリウムは、ウサギに 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[14)]。

18.3 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、ワルファリンナトリウムを 13～20mg/kg/週の用量で 10～30 日間投与し、血栓成長におよぼす影響を検討した結果、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[15)]。

（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

（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

16.1.1 単回投与

健康成人男子（*CYP2C9*3* 遺伝子型を示さない者）にワルファリンカリウム錠 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[16]。

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)	$AUC_{0\text{-}144}$ (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

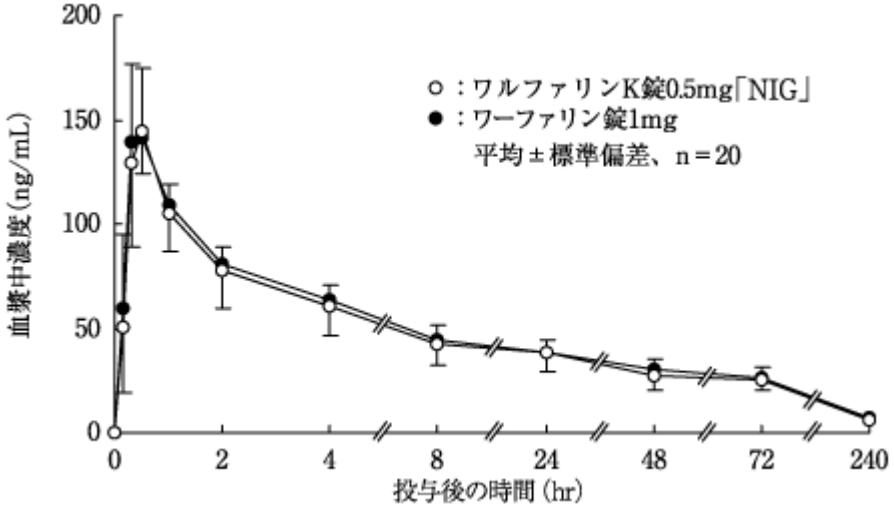
平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

16.1.2 生物学的同等性試験

＜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 錠とワーファリン錠 1mg 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）～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[17]。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}240}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (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
ワーファリン錠 1mg	1	5491.4±861.2	153.2±26.9	0.43±0.09	91.2±18.9

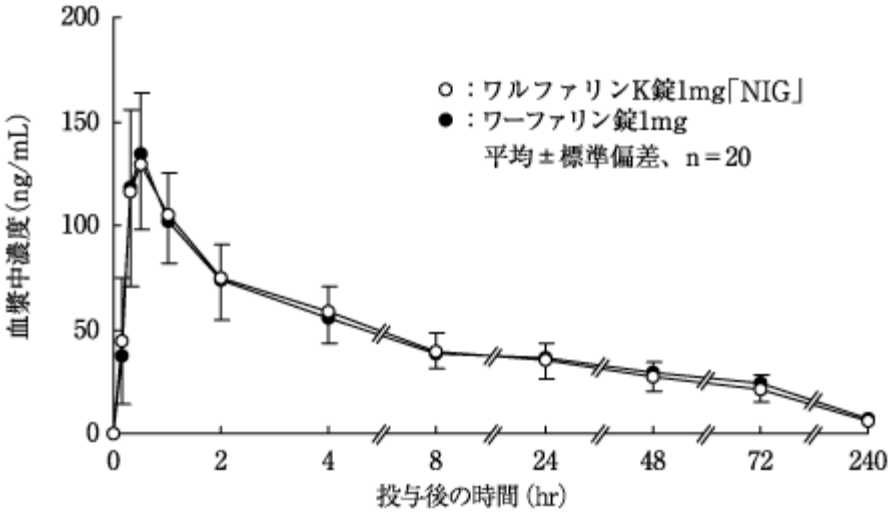
(平均±標準偏差、n=20)

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」とワーファリン錠1mg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）～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[17]。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}240}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (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
ワーファリン錠 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。

（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

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

該当資料なし

（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

ワルファリンは、経口投与後、上部消化管より極めて良く吸収される[18]（外国人データ）。

５．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．6．(5) 妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「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

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

血漿中では97%がアルブミンと結合して存在する[18]（外国人データ）。［9.8 参照］

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

ワルファリンの代謝は、アセトニル基の還元によるワルファリンアルコールへの変換と 6 - あるいは 7 - ヒドロキシワルファリンが主である[19), 20)]（外国人データ）。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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］ワルファリンの代謝に関与する主な肝薬物代謝酵素 CYP の分子種は CYP2C9（光学異性体の S 体）であり、CYP1A2、CYP3A4（光学異性体の R 体）も関与することが報告されている[21)]（外国人データ）。［10. 参照］

（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活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

尿中への未変化体の排泄率は、ごく微量である[18)]（外国人データ）。

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_2（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に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。

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。

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」を参照すること。）

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の考えがある。一方、リバウンドは生じないとの考えもあり、明らかなことはわからない[13)]。

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 K2 製剤グラケー®（1 カプセル中にメナテトレノン 15mg 含有）等は、止血目的以外のビタミンK製剤に該当する。

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。

・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。

・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ので慎重に投与する。

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）

（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[22)、23)]。

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[22)、24)~31)]。

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[22)]。

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-Warker 症候群等がその一つである[32)]。

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[33)、34)]。

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[22)]。

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[22]。

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[22]。

（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。

（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。

（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_2 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_2 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。
イグラチモド （ケアラム） ［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） （フロリードゲル経口用、フロリード 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。

（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。

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）の肝生合成を減弱させる。 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。

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　ファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルビプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
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。	
	三環系抗うつ剤 　アミトリプチリン塩酸塩等		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） 　パロキセチン塩酸塩水和物 　フルボキサミンマレイン酸塩等		相手薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。また、フルボキサミンマレイン酸塩は、本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） 　デュロキセチン塩酸塩等		相手薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		機序は不明である。

<table>
<tr><th colspan="3">薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td rowspan="3">不整脈用剤</td><td colspan="2">アミオダロン塩酸塩</td><td rowspan="3">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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">プロパフェノン塩酸塩</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">キニジン硫酸塩水和物</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td rowspan="5">高脂血症用剤</td><td colspan="2">コレスチラミン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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</td><td rowspan="4">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。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">フィブラート系</td><td>ベザフィブラート</td><td>相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">デキストラン硫酸エステルナトリウム</td><td>相手薬剤の抗凝固（抗トロンビン）作用による。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">消化性潰瘍用剤</td><td colspan="2">オメプラゾール</td><td rowspan="2">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。</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">シメチジン</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 等を阻害する。</td></tr>
<tr><td>鎮吐剤</td><td colspan="2">アプレピタント
ホスアプレピタントメグルミン</td><td>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。</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を誘導する。</td></tr>
<tr><td>ホルモン剤</td><td colspan="2">副腎皮質ホルモン
プレドニゾロン等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td rowspan="7">ホルモン剤</td><td>甲状腺製剤
レボチロキシンナトリウム水和物等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>抗甲状腺製剤
チアマゾール等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>グルカゴン</td><td rowspan="4">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。</td><td rowspan="2">機序は不明である。</td></tr>
<tr><td>蛋白同化ステロイド
ナンドロロンデカン酸エステル等</td></tr>
<tr><td>ダナゾール</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>男性ホルモン
メチルテストステロン等</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>痔疾用剤</td><td>トリベノシド
トリベノシド・リドカイン</td><td>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。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
</table>

薬剤名等			臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		
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（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。

<table>
<tr><th colspan="3">薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td rowspan="7">抗血栓剤</td><td rowspan="2">血小板凝集抑制作用を有する薬剤</td><td>イコサペント酸エチル
オザグレルナトリウム
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</td><td rowspan="7">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。</td><td>相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。</td></tr>
<tr><td>血栓溶解剤</td><td>ウロキナーゼ
アルテプラーゼ
モンテプラーゼ等</td><td>相手薬剤のフィブリン溶解作用による。</td></tr>
<tr><td colspan="2">アンチトロンビン製剤</td><td>相手薬剤の血液凝固因子の活性阻害作用による。</td></tr>
<tr><td colspan="2">乾燥濃縮人活性化プロテインC</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">トロンボモデュリンアルファ</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">バトロキソビン</td><td>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。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">痛風治療剤</td><td colspan="2">アロプリノール</td><td rowspan="3">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。</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">プロベネシド</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">ベンズブロマロン</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。</td></tr>
<tr><td>酵素製剤</td><td colspan="2">プロナーゼ
ブロメライン</td><td>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。</td><td>相手薬剤のフィブリン溶解作用による。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td rowspan="1">糖尿病用剤</td><td colspan="2">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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">抗リウマチ剤</td><td colspan="2">オーラノフィン</td><td>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。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">レフルノミド</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td rowspan="8">抗腫瘍剤</td><td colspan="2">アザチオプリン
メルカプトプリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">タモキシフェンクエン酸塩
トレミフェンクエン酸塩</td><td rowspan="2">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。</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">ゲフィチニブ</td><td rowspan="3">機序は不明である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">エルロチニブ塩酸塩</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">フルタミド</td><td rowspan="4">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、テガフール・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。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">フルオロウラシル系製剤及びその配合剤</td><td>カペシタビン
［1. 参照］</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。</td></tr>
<tr><td>フルオロウラシル
テガフール
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム等</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">イマチニブメシル酸塩</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td rowspan="2">アレルギー用薬</td><td colspan="2">トラニラスト</td><td>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。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">オザグレル塩酸塩水和物</td><td>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。</td><td>相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。</td></tr>
<tr><td rowspan="7">抗生物質製剤</td><td colspan="2">アミノグリコシド系</td><td rowspan="5">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。</td><td rowspan="5">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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">クロラムフェニコール系</td></tr>
<tr><td colspan="2">セフェム系</td></tr>
<tr><td colspan="2">テトラサイクリン系</td></tr>
<tr><td colspan="2">ペニシリン系</td></tr>
<tr><td rowspan="2">マクロライド系</td><td>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</td><td rowspan="2">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。</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。</td></tr>
<tr><td>アジスロマイシン
テリスロマイシン等</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">抗結核薬</td><td colspan="2">リファンピシン</td><td>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。</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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</td><td rowspan="2">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。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">イソニアジド</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">化学療法剤</td><td rowspan="2">キノロン系抗菌剤</td><td>ナリジクス酸</td><td rowspan="4">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。</td><td>相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。</td></tr>
</table>

薬剤名等			臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		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			
	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。

<table>
<tr><th colspan="3">薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td rowspan="4">飲食物</td><td colspan="2">アルコール</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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</td><td>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。</td><td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ビタミンK含有食品</td><td>納豆
クロレラ食品
青汁</td><td>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。</td><td rowspan="2">左記食品に含まれるビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。</td></tr>
<tr><td>上記以外のビタミン K 含有食品</td><td>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。</td></tr>
</table>

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[35)、36)]。

（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[37]、Horstkotte ら[38]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。

③出血の処置

ⅰ）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。

ⅱ）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_1 あるいはビタミン K_2 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_1 あるいはビタミン K_2 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。）

ⅲ）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り、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[39]。

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[39)、40)]。

カルシフィラキシス（Calciphylaxis/calcific uremic arteriolopathy）は、主に慢性透析患者に多発性皮膚潰瘍を生じ、病巣の感染により敗血症に進展することが多く、半数以上が死亡に至る予後不良の疾患である。1962 年 Selye らにより提唱され、カルシウム代謝異常による小血管の石灰化を指していたが、臨床では、難治性皮膚潰瘍で小血管石灰化が原因と考えられるものをカルシフィラキシスとしている[40)]。

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[41)]。

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[42)~44)]。

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[35)、36)、45)]。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、瘙痒症、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

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[46]。

（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[47]。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

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[47)~49)]。

(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。

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[50)~52)]。

14.1.2 （「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」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

該当資料なし

（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

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（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

該当資料なし

（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

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)] 注）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

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

包装開封後は、遮光して保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：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

７．国際誕生年月日

不明

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

＜ワルファリンＫ錠 0.5mg「NIG」＞

履歴	販売名	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
販売開始	ワーリン錠 0.5mg	2004 年 12 月 24 日	21600AMZ00658000	2005 年 3 月 1 日	2005 年 3 月 1 日
販売名変更	ワルファリンＫ錠 0.5mg「テバ」	2013 年 7 月 22 日	22500AMX01258000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
承継	ワルファリンＫ錠 0.5mg「NIG」	〃	〃	2022 年 12 月　9 日	2022 年 12 月　9 日

＜ワルファリンＫ錠 1mg「NIG」＞

履歴	販売名	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
販売開始	ワーリン錠 1mg	2004 年 12 月 24 日	21600AMZ00659000	2005 年 3 月 1 日	2005 年 3 月 1 日
販売名変更	ワルファリンＫ錠 1mg「テバ」	2013 年 7 月 22 日	22500AMX01257000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
承継	ワルファリンＫ錠 1mg「NIG」	〃	〃	2022 年 12 月　9 日	2022 年 12 月　9 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

＜用法及び用量追加＞

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、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。

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

10. 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

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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
ワルファリン K 錠 0.5mg「NIG」	3332001F3019	3332001F3086	114805309	621480509
ワルファリン K 錠 1mg「NIG」	3332001F1016	3332001F1130	108115213	620811513

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1） 社内資料：安定性試験
2） 社内資料：溶出試験
3） 須田光明：日本内科学会雑誌, 1993；82（2）：137
4） Ansell, J. et al.：Chest, 2008；133（6-S）：160S-198S（PMID：18574265）
4） Hirsh, J. et al.：Circulation, 2003；107（12）：1692-1711（PMID：12668507）
4） Baglin, T. P. et al.：Br. J. Haematol., 2005；132（3）：277-285（PMID：16409292）
4） 井上 博ら：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）
7） 大野恭信：臨床眼科, 1964；18（1）：37-42
8） Nodine, J.H. et al.：Penn. Med. J., 1961；64：192-197
9） Wray, R. et al.：N. Engl. J. Med., 1973；288（16）：815-817（PMID：4571525）
10）Smith, P. et al.：N. Engl. J. Med., 1990；323（3）：147-152（PMID：2194126）
11）McBride, R. et al.：Lancet, 1996；348（9028）：633-638（PMID：8782752）
12）Nakano, K. et al.：Ann. Thorac. Surg., 1994；57（3）：697-703（PMID：8147643）
13）青﨑正彦：循環器科、1981；10（3）：218-228
14）田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌、1971；67（4）：412-418
15）Zweifler, A.J.：Angiology、1968；19（3）：135-140（PMID：5644709）
16）土肥口泰生ら：薬理と治療, 2008；36（5）：401-409
17）社内資料：生物学的同等性試験
18）O'Reilly, R.A. et al.：Thromb. Diath. Haemorrh., 1964；1（1）：1-22
19）Banfield, C. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 1983；16（6）：669-675（PMID：6661352）
20）Lewis, R.J. et al.：J. Clin. Invest., 1970；49（5）：907-913（PMID：5441544）
21）Kaminsky, L. S. et al.：Pharmacol. Ther., 1997；73（1）：67-74（PMID：9014207）
22）Hall, J.G.：Am. J. Med., 1980；68（1）：122-140（PMID：6985765）
23）Kleinebrecht, J.：Dtsch. Med. Wochenschr., 1982；107（50）：1929-1930（PMID：6814887）
24）Zakzouk, M. S.：J. Laryngol. Otol., 1986；100（2）：215-219（PMID：3950488）
25）Tamburrini, O. et al.：Pediatr. Radiol., 1987；17（4）：323-324（PMID：3601467）
26）Lamontagne, J. M. et al.：J. Otolaryngol., 1984；13（2）：127-129（PMID：6726847）
27）Ruthnum, P. et al.：Teratology, 1987；36（3）：299-301（PMID：3424218）
28）Mason, J. D. T. et al.：J. Laryngol. Otol., 1992；106（12）：1098-1099（PMID：1487673）
29）竹内正七ら：周産期医学, 1984；13（4）：575-579
30）Barker, D. P. et al.：Acta. Paediatr., 1994；83（4）：411（PMID：8025399）
31）Pati. S. Et al.：Reproduct. Toxicol., 1994；8（2）：115-120（PMID：8032122）
32）Kaplan, L. C. et al.：Birth Defects, 1982；18（3A）：79-83 （PMID：7126800）
33）稲垣晴代ら：日本新生児学会雑誌, 1998；34（4）：831-835
34）稲垣晴代ら：市立四日市病院雑誌, 2001；13-17
35）Brodsky, S. et al.：J. Am. Soc. Nephrol., 2018；29（12）：2787-2793（PMID: 30420420）
36）Zakrocka, I. et al.：Adv. Clin. Exp. Med., 2022；31（2）：165-173（PMID: 35212199）
37）Saour, J. N. et al.：N. Engl. J. Med., 1990；332（7）：428-432（PMID：2300106）
38）Horstkotte, D. et al.：J.Thorac. Cardiovasc. Surg., 1994；107（4）：1136-1145（PMID：8159036）
39）Comp, P. C. et al.：Semin. Thromb. Hemost., 1990；16（4）：293-298（PMID：2281319）
40）Nazarian, R. M. et al.：J. Am. Acad. Dermatol., 2009；61（2）：325-332（PMID：19615543）
41）Chacon, G. et al. ：J. Drugs Dermatol., 2010；9（7）：859-863（PMID：20677545）

42）上塚芳郎ら：ICU と CCU, 1987；11（10）：971−976
43）Takase, K. et al.：三重医学, 1990；40（1）：27−32
44）高瀬幸次郎ら：診断と治療, 1996；84（S−1）：485
45）Wheeler D.S. et al.：J. Thromb. Haemost. 2016；14：461−467（PMID: 26670286）
46）安永幸二郎：内科宝函, 1970；17（9）：279-283
47）工藤龍彦ら：医学のあゆみ, 1978；104（1）：36-38
48）須田光明：日本内科学会雑誌, 1993；82（2）：137
49）坂牧成恵ら：食品衛生学雑誌, 2006；47（2）：85-88
50）Hagan, E.C. et al.：J. Am. Pharm. Assoc., 1953；42（6）：379−382（PMID：13069329）
51）Hayes, W.J.：Toxicol. Appl. Pharmacol., 1967；11：327−335
52）Kronick, J. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol., 1974；118（6）：819−823（PMID：4815864）

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

本邦（ワルファリンカリウム）における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国（ワルファリンナトリウム）での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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	本剤は、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。 初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。 ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。 抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。 成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5mg1日1回である。 小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。 12ヵ月未満：0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

＜DailyMed（USA）、2023 年 10 月検索＞

国　名	米国
会社名	Physicians Total Care, Inc.
販売名	COUMADIN (warfarin sodium) tablet
剤形・規格	1mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7.5mg、10mg

INDICATIONS AND USAGE

Warfarin sodium tablets, USP are indicated for:

・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.

Limitations of Use

Warfarin sodium tablets, USP have no direct effect on an established thrombus, nor does it reverse ischemic tissue damage. Once a thrombus has occurred, however, the goals of anticoagulant treatment are to prevent further extension of the formed clot and to prevent secondary thromboembolic complications that may result in serious and possibly fatal sequelae.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Individualized Dosing

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.

2.2 Recommended Target INR Ranges and Durations for Individual Indications
An INR of greater than 4 appears to provide no additional therapeutic benefit in most patients and is associated with a higher risk of bleeding.
Venous Thromboembolism (including deep venous thrombosis [DVT] and PE)

Adjust the warfarin dose to maintain a target INR of 2.5 (INR range, 2.0 to 3.0) for all treatment durations. The duration of treatment is based on the indication as follows:

- For patients with a DVT or PE secondary to a transient (reversible) risk factor, treatment with warfarin for 3 months is recommended.
- For patients with an unprovoked DVT or PE, treatment with warfarin is recommended for at least 3 months. After 3 months of therapy, evaluate the risk-benefit ratio of long-term treatment for the individual patient.
- For patients with two episodes of unprovoked DVT or PE, long-term treatment with warfarin is recommended. For a patient receiving long-term anticoagulant treatment, periodically reassess the risk-benefit ratio of continuing such treatment in the individual patient.

Atrial Fibrillation

In patients with non-valvular AF, anticoagulate with warfarin to target INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0).

- In patients with non-valvular AF that is persistent or paroxysmal and at high risk of stroke (i.e., having any of the following features: prior ischemic stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism, or 2 of the following risk factors: age greater than 75 years, moderately or severely impaired left ventricular systolic function and/or heart failure, history of hypertension, or diabetes mellitus), long-term anticoagulation with warfarin is recommended.
- In patients with non-valvular AF that is persistent or paroxysmal and at an intermediate risk of ischemic stroke (i.e., having 1 of the following risk factors: age greater than 75 years, moderately or severely impaired left ventricular systolic function and/or heart failure, history of hypertension, or diabetes mellitus), long-term anticoagulation with warfarin is recommended.
- For patients with AF and mitral stenosis, long-term anticoagulation with warfarin is recommended.
- For patients with AF and prosthetic heart valves, long-term anticoagulation with warfarin is recommended; the target INR may be increased and aspirin added depending on valve type and position, and on patient factors.

Mechanical and Bioprosthetic Heart Valves

- For patients with a bileaflet mechanical valve or a Medtronic Hall (Minneapolis, MN) tilting disk valve in the aortic position who are in sinus rhythm and without left atrial enlargement, therapy with warfarin to a target INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) is recommended.
- For patients with tilting disk valves and bileaflet mechanical valves in the mitral position, therapy with warfarin to a target INR of 3.0(range, 2.5 to3.5) is recommended.
- For patients with caged ball or caged disk valves, therapy with warfarin to a target INR of 3.0 (range, 2.5 to3.5) is recommended.
- For patients with a bioprosthetic valve in the mitral position, therapy with warfarin to a target INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) for the first 3 months after valve insertion is recommended. If additional risk factors for thromboembolism are present (AF, previous thromboembolism, left ventricular dysfunction), a target INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) is recommended.

Post-Myocardial Infarction

・For high-risk patients with MI (e.g., those with a large anterior MI, those with significant heart failure, those with intracardiac thrombus visible on transthoracic echocardiography, those with AF, and those with a history of a thromboembolic event), therapy with combined moderate-intensity (INR, 2.0 to 3.0) warfarin plus low-dose aspirin (≤ 100 mg/day) for at least 3 months after the MI is recommended.

Recurrent Systemic Embolism and Other Indications

Oral anticoagulation therapy with warfarin has not been fully evaluated by clinical trials in patients with valvular disease associated with AF, patients with mitral stenosis, and patients with recurrent systemic embolism of unknown etiology. However, a moderate dose regimen (INR 2.0 to 3.0) may be used for these patients.

2.3 Initial and Maintenance Dosing

The appropriate initial dosing of warfarin sodium varies widely for different patients. Not all factors responsible for warfarin dose variability are known, and the initial dose is influenced by:

・Clinical factors including age, race, body weight, sex, concomitant medications, and comorbidities
・Genetic factors (CYP2C9 and VKORC1 genotypes)

Select the initial dose based on the expected maintenance dose, taking into account the above factors. Modify this dose based on consideration of patient-specific clinical factors. Consider lower initial and maintenance doses for elderly and/or debilitated patients and in Asian patients. Routine use of loading doses is not recommended as this practice may increase hemorrhagic and other complications and does not offer more rapid protection against clot formation.

Individualize the duration of therapy for each patient. In general, anticoagulant therapy should be continued until the danger of thrombosis and embolism has passed.

Dosing Recommendations without Consideration of Genotype

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.

Dosing Recommendations with Consideration of Genotype

Table 1 displays three ranges of expected maintenance warfarin sodium doses observed in 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. WKORC1 – 1639G>A (rs9923231) variant is used in this table. Other co-inherited VKORC1 variants may also be important determinants of warfarin dose.

2.4 Monitoring to Achieve Optimal Anticoagulation

Warfarin sodium is a narrow therapeutic range (index) drug, and its action may be affected by factors such as other drugs and dietary vitamin K. Therefore, anticoagulation must be carefully monitored during warfarin sodium therapy. Determine the INR daily after the administration of the initial dose until INR results stabilize in the therapeutic range. After stabilization, maintain dosing within the therapeutic range by performing periodic INRs. The frequency of performing INR should be based on the clinical situation but generally acceptable intervals for INR determinations are 1 to 4 weeks. Perform additional INR tests when other warfarin products are interchanged with warfarin sodium, as well as whenever other medications are initiated, discontinued, or taken irregularly. Heparin, a common concomitant drug, increases the INR.

Determinations of whole blood clotting and bleeding times are not effective measures for monitoring of warfarin sodium therapy.

2.5 Missed Dose

The anticoagulant effect of warfarin sodium persists beyond 24 hours. If a patient misses a dose of warfarin sodium at the intended time of day, the patient should take the dose as soon as possible on the same day. The patient should not double the dose the next day to make up for a missed dose.

2.7 Treatment During Dentistry and Surgery

Some dental or surgical procedures may necessitate the interruption or change in the dose of warfarin sodium therapy. Consider the benefits and risks when discontinuing warfarin sodium even for a short period of time. Determine the INR immediately prior to any dental or surgical procedure. In patients undergoing minimally invasive procedures who must be anticoagulated prior to, during, or immediately following these procedures, adjusting the dosage of warfarin sodium to maintain the INR at the low end of the therapeutic range may safely allow for continued anticoagulation.

2.8 Conversion From Other Anticoagulants

Heparin

Since the full anticoagulant effect of warfarin sodium is not achieved for several days, heparin is preferred for initial rapid anticoagulation. During initial therapy with warfarin sodium, the interference with heparin anticoagulation is of minimal clinical significance. Conversion to warfarin sodium may begin concomitantly with heparin therapy or may be delayed 3 to 6 days. To ensure therapeutic anticoagulation, continue full dose heparin therapy and overlap warfarin sodium therapy with heparin for 4 to 5 days and until warfarin sodium has produced the desired therapeutic response as determined by INR, at which point heparin may be discontinued.

As heparin may affect the INR, patients receiving both heparin and warfarin sodium should have INR monitoring at least:

・5 hours after the last intravenous bolus dose of heparin, or
・4 hours after cessation of a continuous intravenous infusion of heparin, or
・24 hours after the last subcutaneous heparin injection.

Warfarin sodium may increase the activated partial thromboplastin time (aPTT) test, even in the absence of heparin. A severe elevation (> 50 seconds) in aPTT with an INR in the desired range has been identified as an indication of increased risk of postoperative hemorrhage.

Other Anticoagulants

Consult the labeling of other anticoagulants for instructions on conversion to warfarin sodium.

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（%）※ ＜90～105%＞	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通過性試験

＜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℃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。充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。

上記の操作で充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。充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。

上記の操作で充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

患者向け資材

抗凝血薬療法手帳　ワルファリン K 錠「NIG」