

経口抗凝血剤

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

日本薬局方 ワルファリンカリウム錠

**ワルファリンカリウム錠 0.5mg「HD」**

**ワルファリンカリウム錠 1mg「HD」**

**ワルファリンカリウム錠 2mg「HD」**

WARFARIN POTASSIUM TABLETS

貯 法：室温・（開封後）遮光保存

使用期限：容器等に記載

注 意：「取扱い上の注意」参照

	錠0.5mg	錠1mg	錠2mg
承認番号	21400AMZ00230	21400AMZ00229	21400AMZ00228
薬価収載	2002年7月	2002年7月	2002年7月
販売開始	2002年7月	2002年7月	2002年7月

**【警告】**

本剤とカペンタピンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。（「3. 相互作用」の項参照）

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- 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、手術後、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）〔本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕
- 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。〕
- 重篤な肝障害・腎障害のある患者〔ビタミンK依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。〕
- 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。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「2. 重要な基本的注意」及び「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 骨粗鬆症治療用ビタミンK<sub>2</sub>（メナテトレンオン）製剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

**【組成・性状】**

1. 組成

販売名	ワルファリンカリウム錠 0.5mg「HD」	ワルファリンカリウム錠 1mg「HD」	ワルファリンカリウム錠 2mg「HD」
有効成分（1錠中）	日本薬局方 0.5mg	ワルファリンカリウム 1mg	ワルファリンカリウム 2mg
添加物	乳糖水和物、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポビドン、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸		
	赤色102号	—	黄色三酸化鉄、リボフラビン

2. 製剤の性状

		ワルファリンカリウム錠 0.5mg「HD」	ワルファリンカリウム錠 1mg「HD」	ワルファリンカリウム錠 2mg「HD」
外 形				
	形 状	桃色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	淡黄色の割線入り素錠
大 小	直径 (mm)	8.0		
	厚さ (mm)	3.3		
	重量 (mg)	200		
識別コード		HD-371	HD-372	HD-373

**【効能・効果】**

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

※※**【用法・用量】**

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

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

ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリン等の併用を考慮する。

成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5mg 1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カ月未満：0.16mg/kg/日

1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

※※【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミンK欠乏時等〔本剤の作用が増強することがある。〕
- 2) ビタミンK摂取時等〔本剤の作用が減弱することがある。〕
- 3) 悪性腫瘍の患者〔病態から凝血能の亢進状態になることがある。〕
- 4) 産褥婦〔出血しやすく、出血量が多くなることがある。〕
- 5) 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、凝血能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。〕
- ※6) 新生児（「2. 重要な基本的注意」及び「7. 小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 1) 併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。

- 2) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。
- 3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミンK製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。
- 4) ビタミンK製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミンK製剤を投与しないこと。
- 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

※6) 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。

※7) 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

3. 相互作用

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

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・メナテロン（グラケー）	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミンK <sub>2</sub> 製剤の投与を中止すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。

※※2) 併用注意（併用に注意すること）

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

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
解熱鎮痛消炎剤	アセトアミノフェン セレコキシブ	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明 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 ブコローム		機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
解熱鎮痛消炎剤	メロキシカム ロルノキシカム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 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 テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルピプロフェン 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。
精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	メチルフェニデート塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	三環系抗うつ剤 ・アミトリプチリン塩酸塩等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	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		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO阻害剤)		機序不明
不整脈用剤	アミオダロン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 相手薬剤の甲状腺機能異常の副作用により甲状腺機能が亢進すると本剤の作用が増強される。
	プロパフェノン塩酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	キニジン硫酸塩水和物		機序不明
高脂血症用剤	コレステラミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。 相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。
	シンバスタチン フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	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。
	フィブラート系 クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート等		機序不明
	デキストラン硫酸エステルナトリウム		相手薬剤の抗凝固 (抗トロンビン) 作用による。

薬効分類	薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
消化潰瘍剤	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	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を誘導する。
ホルモン剤	副腎皮質ホルモン ・プレドニゾロン等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	甲状腺製剤 ・レボチロキシ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 蛋白質同化ステロイド ・ナンドロロンデカン酸エステル等 ダナゾール 男性ホルモン ・メチルテストステロン等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明  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。 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。
痔疾用剤	トリベノシド トリベノシド・リドカイン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
ビタミン剤	ビタミンK及びビタミンK含有製剤 フィトナジオン (ビタミンK <sub>1</sub> ) メナテレノン (ビタミンK <sub>2</sub> ) 経腸栄養剤 高カロリー輸液用総合ビタミン剤等	本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子合成阻害作用と拮抗する。
※※ ※※	血液凝固阻防止剤 抗血栓剤	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。  相手薬剤の血液凝固因子 (第Xa因子等) 阻害作用による。  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	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。 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 イコサベント酸エチル オザグレルナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルボグレラート塩酸塩 シロスタゾール チクロピジン塩酸塩 ペラプロストナトリウム リマプロスト アルファデクス等	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。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血栓剤	血 栓 剤 ウロキナーゼ アルテプラゼ モンテプラゼ等	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。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
	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。
痛風治療剤	アロプリノール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	プロベネシド		相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。
	ベンズプロマロン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
酵素製剤	プロナーゼ プロメライン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 ・グリベンクラミド ・グリメピリド ・クロルプロパミド ・トルブタミド等	本剤の作用を増強することがある。また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
抗リウマチ剤	オーラノフィン	動物試験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序不明
	レフルノミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。本剤の作用増強については、機序不明である。
	タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	ゲフィチニブ		機序不明
	エルロチニブ塩酸塩	INR増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	フルタミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	フルオロウ ラシル系製 剤及びその 配合剤	カペシタピン フルオロウラシル テガフル等	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	イマチニブメシル酸塩		機序不明
	イマチニブメシル酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
	ザフィルルカスト 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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 機序不明
抗生物質製剤	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。
	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 クロ ライド 系	エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン アジスロマイシン テリスロマイシン等	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		機序不明	

薬効分類	薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗結核剤	リファンピシン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	アミノサリチル酸類 ・パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	イソニアジド		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
化学療法剤	キノロン系抗菌剤 ナリジクス酸 オフロキサシン シプロフロキサシン ノルフロキサシン レボフロキサシン水和物等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 機序不明
	サルファ剤及びその配合剤 ・スルファメトキサゾール・トリメプリーム ・サラゾスルファピリジン等		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
抗真菌剤	グリセオフルビン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール等	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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
抗HIV薬	ネビラビン	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP3Aに影響する。
	サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンプレナビルカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	アタザナビル硫酸塩		機序不明
	リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
抗原虫剤	キニーネ塩酸塩水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。
	メトロニダゾール		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
その他の医薬品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9、CYP3A4を誘導する。
	納豆菌含有製剤		納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。
	インターフェロン ジスルフィラム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
	イブリフラボン		機序不明
飲食物	アルコール	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9、CYP3A4を誘導する。
	ビタミンK含有食品 納豆 クロレラ食品 青汁 上記以外のビタミンK含有食品	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。 一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子合成阻害作用と拮抗する。

#### 4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### 1) 重大な副作用 (頻度不明)

##### (1) 出血

脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生

じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミンK製剤投与、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査(トロンボテスト等)を行うことが望ましい。

## ※※【薬物動態】

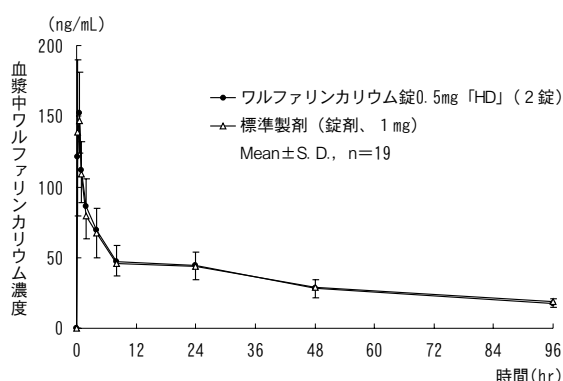
### 1. 生物学的同等性試験

#### 1) ワルファリンカリウム錠0.5mg「HD」

ワルファリンカリウム錠0.5mg「HD」2錠と標準製剤1錠（ワルファリンカリウムとして1mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0\rightarrow 96hr}$ 、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>1)</sup>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow 96hr}$ (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ワルファリンカリウム錠0.5mg「HD」(2錠)	3301.404±651.668	163.825±35.571	0.4±0.2	57.0±9.0
標準製剤(錠剤、1mg)	3316.786±638.387	164.533±35.847	0.4±0.2	62.5±14.4

(Mean ± S. D., n=19)



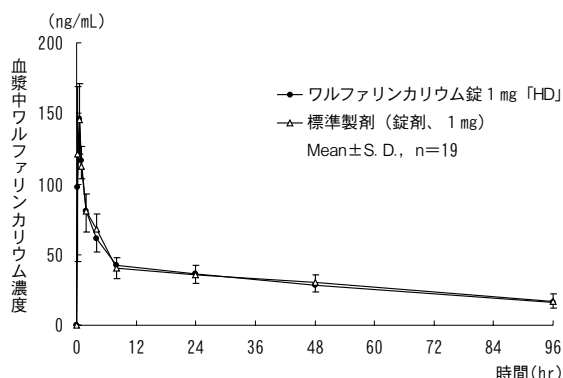
血漿中濃度並びに $AUC$ 、 $C_{max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### 2) ワルファリンカリウム錠1mg「HD」

ワルファリンカリウム錠1mg「HD」と標準製剤のそれぞれ1錠（ワルファリンカリウムとして1mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0\rightarrow 96hr}$ 、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>2)</sup>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow 96hr}$ (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ワルファリンカリウム錠1mg「HD」	3041.755±509.977	152.084±24.744	0.5±0.2	62.8±14.9
標準製剤(錠剤、1mg)	3106.997±511.227	155.375±29.140	0.5±0.2	62.8±13.8

(Mean ± S. D., n=19)



血漿中濃度並びに $AUC$ 、 $C_{max}$ 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。

### (2) 皮膚壊死

本剤投与開始による早期にプロテインC活性の急激な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓が生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテインC活性を確認することが望ましい。

### (3) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は休薬するなど、適切な処置を行うこと。

### 2) その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇
消化器	悪心・嘔吐、下痢
皮膚	脱毛
その他	抗甲状腺作用

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

### 5. 高齢者への投与

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

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。]

### ※7. 小児等への投与

新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

### 8. 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。

### 9. 適用上の注意

#### 薬剤交付時

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

## 【本剤使用にあたって】

### 1. 患者への注意

使用上の注意記載内容のほか、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。

- 必ず指示された通りに服用すること（服用を忘れたときの対応の仕方も併せて）。
- 定期的に診察を受け、凝血能検査（トロンボテスト等）を必ずしてもらうこと。
- 手術や抜歯をするときは、事前に主治医に相談すること。
- 創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。
- 納豆、クロレラ食品及び青汁等は本剤の抗凝血作用を減弱させるので避けることが望ましい。

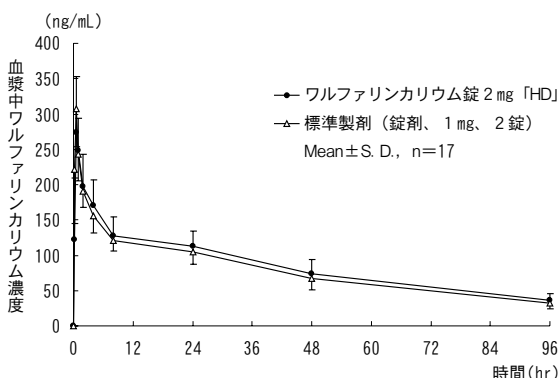
2. 他院や他科に受診の際は、本剤の服用を医師、歯科医師、又は薬剤師に知らせること。

### 3) ワルファリンカリウム錠 2mg 「HD」

ワルファリンカリウム錠 2mg 「HD」 1錠と標準製剤 2錠（ワルファリンカリウムとして 2mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0\rightarrow 96hr}$ 、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>3)</sup>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow 96hr}$ (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ワルファリンカリウム錠 2mg 「HD」	8147.164±1608.276	287.515±65.404	0.7±0.3	44.4±7.3
標準製剤 (錠剤、1mg、2錠)	7599.852±1222.147	311.441±49.948	0.5±0.2	43.2±5.8

(Mean±S. D., n=17)



血漿中濃度並びに $AUC$ 、 $C_{max}$ 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。

### 2. 溶出挙動

ワルファリンカリウム錠0.5mg 「HD」、ワルファリンカリウム錠 1mg 「HD」及びワルファリンカリウム錠 2mg 「HD」は、日本薬局方医薬品各条に定められたワルファリンカリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。<sup>4)</sup>

### ※※【薬効薬理】

抗凝血薬。血液凝固系には第Ⅰから第ⅨⅢまでの血液凝固因子が働いているが、このうち第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子はビタミンK依存性凝固因子である。本薬はビタミンK類似の構造を有し、肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子の生成を阻害することによって血液凝固を抑制する。したがって、本薬の抗凝血作用はビタミンK製剤によって拮抗される。<sup>5)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

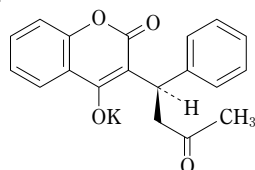
一般名：ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)

化学名：Monopotassium (1*R*S)-2-oxo-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)chromen-4-olate

分子式： $C_{19}H_{15}KO_4$

分子量：346.42

構造式：



及び鏡像異性体

性状：・白色の結晶性の粉末である。

- ・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。
- ・本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは7.2～8.3である。
- ・光によって淡黄色になる。
- ・水溶液 (1→10) は旋光性を示さない。

### 【取扱い上の注意】

#### 安定性試験

##### 1) ワルファリンカリウム錠0.5mg 「HD」

最終包装製品を用いた長期保存試験 [室温 (1～30℃)、3年間] の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ワルファリンカリウム錠0.5mg 「HD」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。<sup>6)</sup>

##### 2) ワルファリンカリウム錠 1mg 「HD」

最終包装製品を用いた長期保存試験 [室温 (1～30℃)、3年間] の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ワルファリンカリウム錠 1mg 「HD」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。<sup>7)</sup>

##### 3) ワルファリンカリウム錠 2mg 「HD」

最終包装製品を用いた長期保存試験 [室温 (1～30℃)、3年間] の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ワルファリンカリウム錠 2mg 「HD」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。<sup>8)</sup>

### 【包装】

- ワルファリンカリウム錠0.5mg 「HD」：100錠 (PTP)  
500錠 (PTP・バラ)
- ワルファリンカリウム錠 1mg 「HD」：100錠 (PTP)  
500錠 (PTP・バラ)
- ワルファリンカリウム錠 2mg 「HD」：100錠 (PTP)

### ※※【主要文献】

- 1) ニプロファーマ (株)：社内資料 (生物学的同等性試験)
- 2) ニプロファーマ (株)：社内資料 (生物学的同等性試験)
- 3) ニプロファーマ (株)：社内資料 (生物学的同等性試験)
- 4) ニプロファーマ (株)：社内資料 (溶出試験)
- 5) 第十六改正日本薬局方解説書
- 6) ニプロファーマ (株)：社内資料 (安定性試験)
- 7) ニプロファーマ (株)：社内資料 (安定性試験)
- 8) ニプロファーマ (株)：社内資料 (安定性試験)

### 【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18  
電話 0120-753-280



販売  
田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区北浜2-6-18



製造販売  
ニプロファーマ株式会社  
大阪市中央区道修町2丁目2番7号