

日本薬局方 ワルファリンカリウム錠

ワルファリンK錠1mg「日新」

Warfarin K Tablets 1mg “NISSIN”

ワルファリンカリウム細粒

ワルファリンK細粒0.2%「NS」

Warfarin K Fine Granules 0.2% “NS”

貯 法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品^{注)}

	錠1mg	細粒0.2%
承認番号	22700AMX00057	22100AMX01887
販売開始	2000年1月	2009年11月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

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、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦、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K₂（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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ワルファリンK錠 1mg「日新」	ワルファリンK細粒 0.2%「NS」
有効成分	1錠中 日本薬局方ワルファリンカリウム1mg	1g中 日本薬局方ワルファリンカリウム2mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ワルファリンK錠 1mg「日新」	ワルファリンK細粒 0.2%「NS」
性 状	白色の素錠	白色の細粒剤
外 形		
大きさ	錠径：7.0mm 錠厚：2.3mm 重量：120mg	
識 別 コード	NS 336	

4. 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管症等）の治療及び予防

6. 用法及び用量

本剤は、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。
初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。
抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時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1～5mg/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

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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。

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]

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]

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。[2.7参照]

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]

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） [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） （フロリッドゲル経口用、フロリッド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、本剤の作用が遅延し、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。

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 バルビットール酸系及びチオバルビットール酸系薬剤 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。
エトイン	本剤の作用を増強することがある。 また、エ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 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。	機序は不明である。 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		機序は不明である。 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。

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。

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。

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]

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 スリダク 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	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。
	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		
	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。
	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。
	フィブラート系 ベザフィブラート 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		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 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。
	オメプラゾール シメチジン	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薬物代謝酵素を阻害する。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4等を阻害する。
消化性潰瘍用剤			
鎮吐剤	アプレピタント ホスアプレピタントメグルミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を誘導する。
ホルモン剤	副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	甲状腺製剤 レボチロキシンナトリウム水和物等	甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤がビタミンK依存性血液凝固因子の異化を促進する。
	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 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。	機序は不明である。
	男性ホルモン メチルテストステロン等		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。 相手薬剤が抗凝固能を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	フィトナジオン（ビタミンK ₁ ） メナテトレノン（ビタミンK ₂ ） 経腸栄養剤 高カロリー輸液用総合ビタミン剤等	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。

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血栓剤	血液凝固阻止剤	ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム	相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。
		低分子量ヘパリン ダルテパリンナトリウム等 ヘパリノイド ダナパロイドナトリウム	相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子等）阻害作用による。
		Xa阻害剤 フォンダパリヌクスナトリウム エドキサバントシル酸塩水和物 リバーロキサパン アピキサパン	相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子）阻害作用による。
		抗トロンビン剤 アルガトロバン水和物 ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩	相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤	アスピリン	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
		イコサペント酸エチル オザグレルナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルボグレラート塩酸塩 シロスタゾール チカグレロル チクロピジン塩酸塩 プラスグレル塩酸塩 ベラプロストナトリウム リマプロストアルファデクス等	相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 アルテプラーゼ モンテプラーゼ等	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
		アンチトロンビン製剤 乾燥濃縮人活性化プロテインC	相手薬剤の血液凝固因子の活性阻害作用による。 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。
		パトロキソピン	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	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		プロベネシド	相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。
		ベンズブロマロン	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
酵素製剤	プロナーゼ プロメライン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 グリベンクラミド グリメピリド クロルプロパミド トルブタミド等	本剤の作用を増強することがある。 また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
抗リウマチ剤	オーラノフィン	動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序は不明である。
	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。	
	フルオロウ ラシル系製 剤及びその 配合剤	カベシタピン [1.参照] フルオロウラシル テガフル テガフル・ギメラシ ル・オテラシルカリウ ム等	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
	イマチニブメシル酸塩		機序は不明である。
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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
	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。	機序は不明である。
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		

薬剤名等			臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質製剤	マクロライド系	エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン	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。
		アジスロマイシン テリスロマイシン等		機序は不明である。
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 サラゾスルファピリジン等		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
抗真菌剤	グリセオフルビン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	アゾール系抗真菌剤	イトラコナゾール フルコナゾール ホスフルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール硝酸塩（膈坐剤・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 アタザナビル硫酸塩		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。
	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。	機序は不明である。
	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。
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	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。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行之、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。

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시스（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시스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^{1),2)}。

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

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³⁾。

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^{4)～6)}。
 - (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。

〈ワルファリン錠〉

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 ワルファリンカリウム錠

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⁷⁾。

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）

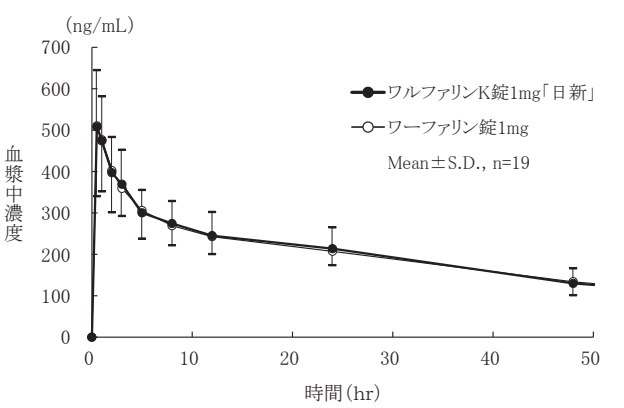
16.1.2 生物学的同等性試験

〈ワルファリン錠1mg「日新」〉

ワルファリン錠1mg「日新」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5錠（ワルファリンカリウムとして5mg）健康成人男子に絶食時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、C_{max}）について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された⁸⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ワルファリン錠1mg「日新」	16154.8±3495.1	533.9±146.0	0.79±0.58	35.8±5.6
ワーファリン錠1mg	16069.9±2758.8	549.0±117.7	0.87±1.03	35.6±4.4

(Mean±S.D., n=19)



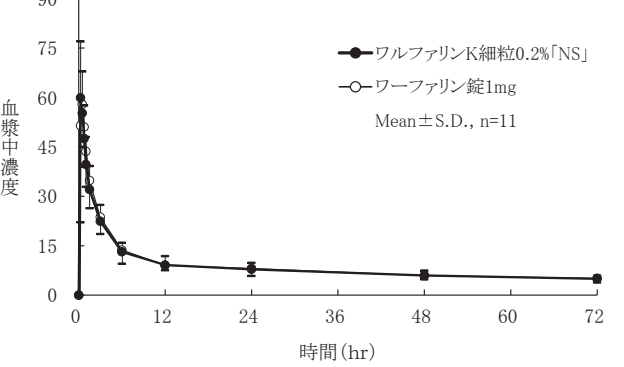
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈ワルファリンK細粒0.2%「NS」〉

ワルファリンK細粒0.2%「NS」とワーファリン錠1mgを、クロスオーバー法によりワルファリンK細粒0.2%「NS」は0.5g、ワーファリン錠1mgは1錠（いずれもワルファリンカリウムとして1mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中(S)-ワルファリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、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(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ワルファリンK細粒0.2%「NS」	623.3±139.2	64.9±10.6	0.4±0.2	78.7±33.4
ワーファリン錠1mg	637.2±100.6	67.6±16.0	0.5±0.3	75.3±24.9

(Mean±S.D., n=11)



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。

16.2 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¹⁰⁾（外国人データ）。

16.3 分布

血漿中では97%がアルブミンと結合して存在する¹⁰⁾（外国人データ）。[9.8参照]

16.4 代謝

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^{11)、12)}（外国人データ）。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¹³⁾（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

尿中への未変化体の排泄率は、ごく微量である¹⁰⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

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、心筋梗塞後の肺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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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²⁰⁾。

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²¹⁾。

18.3 血栓形成抑制作用

家兔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²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

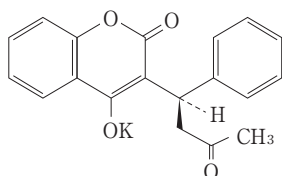
一般的名称：ワルファリンカリウム（Warfarin Potassium）

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

分子式：C₁₉H₁₅KO₄

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

20. 取扱い上の注意

包装開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

〈ワルファリンK錠1mg「日新」〉

100錠〔10錠（PTP）×10、乾燥剤入り〕

500錠〔10錠（PTP）×50、乾燥剤入り〕

500錠〔バラ、乾燥剤入り〕

〈ワルファリンK細粒0.2%「NS」〉

100g〔バラ、乾燥剤入り〕

23. 主要文献

- 1) Brodsky S, et al. : J Am Soc Nephrol. 2018 ; 29 : 2787-2793
- 2) Zakrocka I, et al. : Adv Clin Exp Med. 2022 ; 31 : 165-173
- 3) 安永幸二郎：内科宝函, 1970 ; 17(9) : 279-283
- 4) 工藤龍彦ら：医学のあゆみ, 1978 ; 104(1) : 36-38
- 5) 須田光明：日本内科学会雑誌, 1993 ; 82(2) : 137
- 6) 坂牧成恵ら：食品衛生学雑誌, 2006 ; 47(2) : 85-88
- 7) 土肥口泰生ら：薬理と治療, 2008 ; 36(5) : 401-409
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験(錠1mg)
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験(細粒0.2%)
- 10) O'Reilly R.A, et al. : Thromb. Diath. Haemorrh., 1964 ; 1(1) : 1-22
- 11) Banfield C, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1983 ; 16(6) : 669-675
- 12) Lewis R.J, et al. : J. Clin. Invest., 1970 ; 49(5) : 907-913
- 13) Kaminsky L.S, et al. : Pharmacol. Ther., 1997 ; 73(1) : 67-74
- 14) 大野恭信：臨床眼科, 1964 ; 18(1) : 37-42
- 15) Nodine J.H, et al. : Penn. Med. J., 1961 ; 64 : 192-197
- 16) Wray R, et al. : N. Engl. J. Med., 1973 ; 288(16) : 815-817
- 17) Smith P, et al. : N. Engl. J. Med., 1990 ; 323(3) : 147-152
- 18) McBride R, et al. : Lancet, 1996 ; 348(9028) : 633-638
- 19) Nakano K, et al. : Ann. Thorac. Surg., 1994 ; 57(3) : 697-703
- 20) 青崎正彦：循環器科, 1981 ; 10(3) : 218-228
- 21) 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌, 1971 ; 67(4) : 412-418
- 22) Zweifler A.J. : Angiology, 1968 ; 19(3) : 135-140

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号