

## 審査報告書

平成 23 年 1 月 11 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

|           |   |
|-----------|---|
| [販 売 名]   | ワーファリン錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 5 mg  |
| [一 般 名]   | ワルファリンカリウム  |
| [申 請 者 名] | エーザイ株式会社  |
| [申請年月日]   | 平成 22 年 9 月 22 日  |
| [剤形・含量]   | 1錠中に、ワルファリンカリウム0.5 mg、1 mg又は5 mgを含有する素錠   |
| [申請区分]    | 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品   |
| [特記事項]    | 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 8 月 31 日付 薬食審査発 0831 第 1 号) に基づく承認申請<br>「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査 |
| [審査担当部]   | 新薬審査第二部   |

## 審査結果

平成 23 年 1 月 11 日

[販 売 名]           ワーファリン錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 5 mg  
[一 般 名]           ワルファリンカリウム  
[申 請 者 名]        エーザイ株式会社  
[申請年月日]        平成 22 年 9 月 22 日  
[審査結果]

平成22年8月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ワルファリンカリウム（小児適応の追加）」に関する事前評価及び提出された資料からワルファリンカリウムの小児における「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」について有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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]           投与量や投与回数のコントロールに用いられるのは、Quick1段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。

治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15～30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。

投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回20～40 mgを経口投与し、1両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1～5 mg程度の維持量を毎日1回経口投与する方法と、初めから5～6 mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。

ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。

抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリンを併用することがある。

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：0.16 mg/kg/日

1歳以上15歳未満：0.04～0.10 mg/kg/日

（下線部追加）

## 審査報告

平成 23 年 1 月 11 日

### I. 申請品目

|            |   |
|------------|---|
| [販 売 名]    | ワーファリン錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 5 mg  |
| [一 般 名]    | ワルファリンカリウム  |
| [申 請 者 名]  | エーザイ株式会社  |
| [申請年月日]    | 平成 22 年 9 月 22 日  |
| [申請時効能・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  |
| [申請時用法・用量] | 投与量や投与回数コントロールに用いられるのは、Quick1 段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。<br>治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15～30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。<br>投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回20～40 mgを経口投与し、1両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1～5 mg程度の維持量を毎日1回経口投与する方法と、初めから5～6 mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。<br>ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。<br>抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリンを併用することがある。<br><u>小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。</u><br><u>12ヵ月未満：0.16 mg/kg/日</u><br><u>1歳以上15歳未満：0.04～0.10 mg/kg/日</u> |

（下線部追加）

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ワルファリンは、1943年に K.P.Link により合成されたクマリン系抗凝固薬であり、現在、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、静脈血栓症及び緩徐に進行する脳血栓症等の血栓塞栓症の治療及び予防に一般的に使用されている。ワーファリン錠（以下、「本剤」）の有効成分はワルファリンカリウムであり、本邦では1962年に1mg錠及び5mg錠が承認され、2004年に0.5mg錠が追加承認されている。また、1980年の再評価結果が取りまとめられ、総合評価で「有用性が認められるもの」と判定され、現在の成人の効能・効果、用法・用量とされた。

本剤の既承認効能・効果である血栓塞栓症は、成人、小児を問わず、脳梗塞、心筋梗塞等の生命に重大な影響を及ぼす疾患につながり、ワルファリンは、国内外で血栓塞栓症の標準的療法に位置付けられているが、小児の用法・用量は、仏国で承認されているのみであり、本邦では承認されていない。現在、本邦で血栓塞栓症の治療及び予防に類する効能・効果を有する薬剤のうち、小児の用法・用量が承認されている薬剤はないが、小児における血栓塞栓症の治療及び予防には、経口剤であるワルファリンや静脈注射剤であるヘパリンが海外と同様一般的に使用されている。

このような状況を踏まえ、血栓塞栓症の治療及び予防に使用する本剤に小児の用法・用量を追加する必要性が認められたため、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本剤の血栓塞栓症の治療及び予防に関連する既存データの収集及び評価が行われ、平成22年8月3日開催の第4回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ワルファリンカリウム（小児適応の追加）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

公知申請の該当性報告書を基に平成22年8月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の小児における「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」について、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年8月31日付 薬食審査発0831第1号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出された。

### <審査の概略>

#### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。

#### (2) 添付文書（案）について

公知申請の該当性報告書において、本剤を小児に投与するにあたり、小児の抗凝固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た。なお、新生児については、有効性及び安全性の情報が十分とは言えないが、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旨注意喚起する必要があると

判断されたことから、機構は、本剤の添付文書に、小児に本剤を使用する場合には小児の抗凝固療法に精通した医師が監督すべきである旨追記すること、及び本剤を新生児に投与する際の安全性が確立していない旨注意喚起するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書の、「2. 重要な基本的注意」の項に「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」、「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。」と記載した上で、「1. 慎重投与」の項に「新生児〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕」、「7. 小児等への投与」の項に「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）。」と記載する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

### (3) 小児用製剤の開発について

機構は、小児に今般申請された用法・用量を適用する場合には、年齢・患者の病態等に応じて微細な用量調節を要すること、及び錠剤の内服が困難な患児にも投与する必要があることを踏まえ、ワルファリンカリウムの小児用製剤の開発状況を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ワルファリンカリウムの顆粒剤形（ワルファリン顆粒 0.2%）を20██年██月██日に申請した。当該申請は既承認である成人の用法・用量に関する剤形追加であるが、顆粒剤形は小児にも適した剤形であることから、当該顆粒製剤についても小児の用法・用量の追加が必要であり、早急な追加を現在検討している。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

## III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年8月31日付 薬食審査発0831第1号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

## IV. 総合評価

平成22年8月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ワルファリンカリウム（小児適応の追加）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本申請を承認して差し支えないと判断する。

|         |   |
|---------|---|
| [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] | 投与量や投与回数コントロールに用いられるのは、Quick1段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。<br>治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15～30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。<br>投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回20～40 mgを経口投与し、1両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1～5 mg程度の維持量を |

毎日1回経口投与する方法と、初めから5～6 mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。

ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。

抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリンを併用することがある。

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 : 0.16 mg/kg/日

1歳以上15歳未満 : 0.04～0.10 mg/kg/日

(下線部追加)