

用法・用量、使用上の注意改訂のお知らせ

2011年12月～2012年1月

処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

経口抗凝固剤

日本薬局方ワルファリンカリウム錠

ワ-ファリン錠 0.5mg

ワ-ファリン錠 1mg

ワ-ファリン錠 5mg

経口抗凝固剤

ワ-ファリン顆粒 0.2%

〈ワルファリンカリウム製剤〉

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

このたび標記製品の添付文書を以下のとおり改訂致しました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照頂き、本書を適正使用情報としてご活用頂きますようお願い申し上げます。

改訂内容ダイジェスト（詳細はお知らせ本文をご参照下さい）

ワ-ファリン錠0.5mg・錠1mg・錠5mg／ワ-ファリン顆粒0.2%

改訂項目	主な改訂内容	備考
用法・用量	成人の初回投与量「20～40mg」及び「5～6mg」について、「通常1～5mg 1日1回」に変更致しました。また、血液凝固能検査に関する記載も含め、全面的に記載を見直しました。	一部変更承認
用法・用量に関連する使用上の注意	【用法・用量】の変更に伴い、初回投与量をできる限り少量にさせていただく注意喚起の記載を削除し、新たに成人の維持投与量について記載しました。	一部変更承認に伴う改訂
相互作用（併用注意）	併用に注意する薬剤として「エドキサバントシル酸塩水和物」及び「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩」を記載しました。	通知によらない改訂

ワ-ファリン顆粒0.2%

改訂項目	主な改訂内容	備考
その他の注意	本剤の添加物「三二酸化鉄」の注意喚起について、【用法・用量】の変更に伴い削除しました。	一部変更承認に伴う改訂

本改訂内容は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No. 206（2012年1月末発送予定）にも掲載される予定です。

★製品に関するお問い合わせ先：エーザイ株式会社 お客様ホットライン

フリーダイヤル 0120-419-497

平日 9～18時 / 土・日・祝日及び12/30～1/4 9～17時

★弊社製品情報は、弊社HP（<http://www.eisai.co.jp>）でご覧いただけます。

改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本書をご参照頂きますようお願い申し上げます。

[改訂箇所及び改訂理由]

1.【用法・用量】の変更

ワーファリン錠0.5mg・錠1mg・錠5mg/ワーファリン顆粒0.2%

<改訂部分抜粋>

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前
【用法・用量】	【用法・用量】
<p>本剤は、<u>血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。</u></p> <p><u>初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。</u></p> <p>ワーファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。</p> <p>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。</p> <p>成人における初回投与量は、ワーファリンカリウムとして、通常1～5mg1日1回である。</p> <p>小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。</p> <p>12ヵ月未満：0.16mg/kg/日</p> <p>1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>投与方法は、ワーファリンカリウムとして、成人初回20～40mgを経口投与し、1両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1～5mg程度の維持量を毎日1回経口投与する方法と、初めから5～6mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。</p> <p>ワーファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、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。</p> <p>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。</p> <p>小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。</p> <p>12ヵ月未満：0.16mg/kg/日</p> <p>1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日</p>

() 一部変更承認による改訂、() 削除

改訂理由

ワーファリンカリウムの「用法・用量」に関して、近年の医療環境、疾病動向、治療方針などの変化に伴い承認当時の用量（特に、成人初回投与量20～40mg）と使用実態が乖離しており、添付文書の記載のとおり使用した場合に過量投与による出血等の発現が懸念されてきました。

弊社では「用法・用量」の一部変更承認申請を見据えた検討を開始し、まず平成22年2月に「用法・用量に関連する使用上の注意」を新設し、投与量の管理と出血リスクに関する注意喚起を行いました。また、第三者機関を通じて「ワーファリン」処方実態調査を実施した結果、初回投与量及び維持投与量ともに概ね1～5mgの範囲であることが分かりました。

最適な「用法・用量」の設定に関しては、弊社から日本血栓止血学会へ助言をお願いし、「用法・用量」の変更案の検討が行われ、同学会からは厚生労働省へ変更の要望書が提出されました。

厚生労働省では、これらの情報をもとに【用法・用量】および「用法・用量に関連する使用上の注意」について検討が行われました。その結果、上記の記載のとおり「用法・用量」を改正することが適当である等の結論が得られ、平成23年11月7日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発1107第6号）が発出されました。

弊社ではこの通知に基づき、平成23年11月に本剤の【用法・用量】について医薬品製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、今般承認されたことから上記の記載内容のとおり改訂致しました。

2.【使用上の注意】「用法・用量に関連する使用上の注意」の改訂

ワーファリン錠0.5mg・錠1mg・錠5mg／ワーファリン顆粒0.2%

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前
<p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>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、<u>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。</u></p> <p>2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの<u>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。</u></p> <p>3. <u>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。</u></p>	<p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>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、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの<u>測定値は、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。</u></p> <p>3. <u>ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。</u></p>

() 一部変更承認に伴う改訂、() 削除

改訂理由

【用法・用量】の変更に伴い、「用法・用量に関連する使用上の注意」について上記のとおり改訂しました。「3.」については、【用法・用量】の項に成人に対する初回投与量「通常1～5mg 1日1回」を記載したことから、上記のとおり記載を削除しました。なお、これまで【用法・用量】に関連し、成人初回投与量「20～40mg」、「5～6mg」の出血リスクについて、初回投与量をできる限り少量にさせていただき注意喚起を記載していました。

また、成人の維持投与量について「1日1回1～5mg程度となることが多い」ことを記載しました。

3.【使用上の注意】「相互作用（併用注意）」の改訂

ワーファリン錠0.5mg・錠1mg・錠5mg／ワーファリン顆粒0.2%

<改訂部分抜粋>

下線部分を改訂致しました。

u003c/div>

改訂後				改訂前			
3. 相互作用 (2)併用注意（併用に注意すること）				3. 相互作用 (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	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。	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。		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		相手薬剤の血液凝 固因子（第Xa因子） 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		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。		抗トロンビン剤 アルガトロバン 水和物		相手薬剤の血液凝 固因子（トロンビ ン）阻害作用によ る。

() 通知によらない改訂

改訂理由

1)「エドキサバントシル酸塩水和物（製品名：リクシアナ[®]錠15mg、同錠30mg）」の追加記載：

「エドキサバントシル酸塩水和物」は、第Xa因子を直接阻害する抗凝固剤です。

本剤との併用により、相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することが考えられるため、「エドキサバントシル酸塩水和物」を「相互作用（併用注意）」の項に追加致しました。

2)「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（製品名：プラザキサ[®]カプセル75mg、同カプセル110mg）」の追加記載：

「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩」は、非ペプチド性の直接トロンビン阻害剤です。

本剤との併用により相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することが考えられるため、「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩」を「相互作用（併用注意）」の項に追加致しました。

- 4 -

4.【使用上の注意】「その他の注意」の改訂

ワーファリン顆粒0.2%

<改訂部分抜粋>

下線部分を削除致しました。

改 訂 後	改 訂 前
(項目の削除)	<p>9. その他の注意</p> <p><u>成人初回20～40mgの投与を行う場合には、本剤に含まれる三二酸化鉄が添加物としてこれまで国内において医薬品に用いられた1日の最大使用量を上回る。他に鉄剤等を併用する場合に鉄の過剰摂取とならないよう注意する必要があるが、三二酸化鉄は水にほとんど溶けず、37℃の強酸性（pH1.2）溶液に対する飽和溶解度は鉄イオンとして7.6μg/mLである。成人最大胃容量2Lが全て強酸性溶液で満たされたという生理的には想定し難い状況下で、三二酸化鉄が鉄として溶解する可能性がある最大量を鉄の推定最大摂取量とした場合、その値は15.2mg（体重60kgの成人で0.25mg/kg）となり、鉄をヒトに単回投与した際に毒性が認められないとされる最大量10～20mg/kgを下回る。また、ラット、ニワトリでのデータから、三二酸化鉄による鉄の吸収は経口鉄剤の代表的な成分である硫酸鉄の平均4%程度と報告されている。</u></p>

(.....) 一部変更承認に伴う改訂（削除）

改訂理由

【用法・用量】の変更に伴い、本剤（ワーファリン顆粒0.2%）の添加物「三二酸化鉄」に関する注意喚起を削除しました。

成人初回20～40mgの投与時に、添加物「三二酸化鉄」がこれまで国内において医薬品に用いられた1日の最大使用量を上回ることが想定されることから、注意喚起していました。

【用法・用量】の変更により、成人初回投与量（20～40mg）が削除されたため、上記のとおり「9. その他の注意」の項を削除しました。

【警告】

本剤とカペシ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。〔「相互作用」の項参照〕

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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、咯血、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. 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。〕
3. 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。〕
4. 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。〕
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
7. 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
〔「相互作用」の項参照〕

【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1～5mg1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

＜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
〔本剤の作用が増強されることがある。〕
- (2) ビタミンK摂取時等
〔本剤の作用が減弱されることがある。〕
- (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
〔「重要な基本的注意」及び「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。〔「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によって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

(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 (グラケール)	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。

(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	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。
	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し、本剤の作用を減弱する。
	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。	機序不明
	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		機序不明
	ブコローム		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9を阻害する。
	メロキシカム ロルノキシカム		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9を阻害する。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシン ファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルビプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物等		相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
	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			
	パロキセチン塩酸塩水和物		機序不明	
	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		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	
	ファイブライト系	ベザフィブラート		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。
		クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート等		機序不明
		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。
消化性潰瘍用剤	オメプラゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
	シメチジン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4等を阻害する。	
鎮吐剤	アプレピタント	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 蛋白同化ステロイド ナンドロロンデカン酸エステル等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
	ダナゾール 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	フィナジオン(ビタミン K ₁) メナテレン(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 依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。

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 ダナバロイドナトリウム		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 フォンダパリメクスナトリウム エドキサバントシル酸塩 水和物		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 トメタンスルホン酸塩		相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。	
		血小板凝集抑制作用を有する薬剤	アスピリン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
			イコサセント酸エチル オザグレナトリウム クロビドグレル硫酸塩 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	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
		血栓溶解剤	ウロキナーゼ アルテプラナーゼ モンテプラナーゼ等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
			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。
			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	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 クロプロバミド トルブタミド等	本剤の作用を増強することがある。 また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。	
抗リウマチ剤		オーラノフィン	動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序不明	
		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	カベシタピン 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。 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。	

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アレルギー用薬	ザフィルルカスト	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。
	トラニラスト		機序不明
	オザグレル塩酸塩水和物	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
抗生物質製剤	アミノグリコシド系	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタミン K 産生が抑制される。
	クロラムフェニコール系		
	セフェム系		
	テトラサイクリン系		
	ペニシリン系		
	マクロライド系 エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシシロマイシン アジスロマイシン テリスロマイシン等		
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。
	イミダゾール系抗菌剤 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	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。
	セイヨウトロギリソウ (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。
		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。

4. 副作用 (頻度不明)

(1) 重大な副作用

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。

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。

3) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP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

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、掻痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)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

注) このような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(「薬物動態」の項参照)、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。

(1)

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に刺入し、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報告されている)

*「ワーファリン錠0.5mg・錠1mg・錠5mg」のみ記載

