－適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

「使用上の注意」改訂のお知らせ

経口抗凝血剤

処方せん医薬品注)

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

2009年2月

注）注意―医師等の処方せんにより使用すること

ニプロファーマ株式会社

このたび、当社の経口抗凝血剤【ワルファリンカリウム錠0.5mg・1mg・2mg「HD」】（一般名：ワルファリンカリウム）の「使用上の注意」を下記のとおり自主改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。
本剤のご使用に際しましては、添付文書の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

＜改訂のポイント＞

禁　　忌　：「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」を追記
相互作用（併用禁忌）：項を新設し、併用禁忌の薬剤として「骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤」を追記
相互作用（併用注意）：
　追記する成分　：「抗血栓剤」として「トロンボモデュリン　アルファ」
　記載整備　：「ビタミン剤」の項を新設し、「ビタミンK含有製剤」を「その他の医薬品」の項から移行してビタミンK及びビタミンK含有製剤の代表例を追記
　削除する成分　：「解熱鎮痛消炎剤」の「フェノプロフェン」

記

改訂後（＿＿下線：追加記載）	改訂前（＿＿下線：削除）
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1～6.　現行のとおり 7. 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（「3. 相互作用」の項参照）	**禁忌（次の患者には投与しないこと）** 1～6.　略 （該当の項なし）
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。	**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。

改訂後（＿＿下線：追加記載）

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）	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）

(1)次の医薬品等との併用により、本剤の作用が増強又は減弱することがあるので、併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。また、併用薬剤の治療で患者の病態が変化し、本剤の作用に影響することもある（下記一覧表を参照）。

薬効分類	本剤の作用が増強することがある	本剤の作用が減弱することがある
解熱鎮痛消炎剤	アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、サリチル酸類、スリンダク、セレコキシブ、トラマドール、ピロキシカム、ブコローム、フルルビプロフェン、メフェナム酸等	
抗血栓剤	血液凝固阻止剤（ヘパリン、低分子量ヘパリン、アルガトロバン、フォンダパリヌクス等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（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、サルポグレラート、シロスタゾール、チクロピジン、ベラプロスト、リマプロスト　アルファデクス等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA製剤等）、乾燥濃縮人活性化プロテインC、トロンボモデュリン　アルファ、バトロキソビン	

改訂前（＿＿下線：削除）

（該当の項なし）

併用注意（併用に注意すること）

1)次の医薬品等との併用により、本剤の作用が増強又は減弱することがあるので、併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。また、併用薬剤の治療で患者の病態が変化し、本剤の作用に影響することもある（下記一覧表を参照）。

薬効分類	本剤の作用が増強することがある	本剤の作用が減弱することがある
解熱鎮痛消炎剤	アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、トラマドール、ケトプロフェン、サリチル酸類、スリンダク、セレコキシブ、ピロキシカム、フェノプロフェン、ブコローム、フルルビプロフェン、メフェナム酸等	
抗血栓剤	血液凝固阻止剤（ヘパリン、低分子量ヘパリン、アルガトロバン、フォンダパリヌクス等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（イコサペント酸エチル、サルポグレラート、チクロピジン、オザグレルナトリウム、シロスタゾール、ベラプロスト、リマプロスト　アルファデクス、クロピドグレル等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA製剤等）、乾燥濃縮人活性化プロテインC、バトロキソビン	

改訂後（＿＿下線：追加記載）

薬効分類	本剤の作用が増強することがある	本剤の作用が減弱することがある
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、メナテトレノン、経腸栄養剤、高カロリー輸液用総合ビタミン剤等）
その他の医薬品	イプリフラボン、インターフェロン、オザグレル塩酸塩水和物、グルカゴン、ザフィルルカスト、ジスルフィラム、トラニラスト、レフルノミド	ボセンタン

改訂前（‥‥‥下線：削除）

薬効分類	本剤の作用が増強することがある	本剤の作用が減弱することがある
その他の医薬品	イプリフラボン、インターフェロン、オザグレル塩酸塩水和物、グルカゴン、ザフィルルカスト、ジスルフィラム、トラニラスト、レフルノミド	ビタミンK含有製剤、ボセンタン

【改訂の理由】

○「禁忌」、「相互作用（併用禁忌）」の項

相互作用の相手薬として既にワルファリンを「禁忌」及び「相互作用（併用禁忌）」の項に記載している骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤のメナテトレノンと整合を図り、「禁忌」に「骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤のメナテトレノンを投与中の患者」を追記し、「相互作用（併用禁忌）」の項を新設し「骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤のメナテトレノン」を追記致しました。

本剤と骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤のメナテトレノンとの併用により本剤の効果が減弱するので、患者が本剤による治療を必要とする場合は、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤のメナテトレノンの投与を中止するようご注意願います。

○「相互作用（併用注意）」の項

・本剤の作用が増強することがある相手薬として、「抗血栓剤：トロンボモデュリン　アルファ」を追記致しました。

・本剤の作用が減弱することがある相手薬として既に記載している「ビタミンK含有製剤」につき、「ビタミン剤」の項を新設し「その他の医薬品」の項から移行して、ビタミンK及びビタミンK含有製剤の代表例（フィトナジオン、メナテトレノン、経腸栄養剤、高カロリー輸液用総合ビタミン剤等）を追記致しました。

・「フェノプロフェン（解熱鎮痛消炎剤）」は既に販売中止されていることから削除致しました。

以上

今後とも当社製品のご使用にあたって副作用等の有害事象をご経験の際には、当社MRまで、できるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

◎DSU（医薬品安全対策情報）No. 177掲載　（平成21年３月上旬発行予定）
◎流通の関係上、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに日数を要することもございますので、何卒ご了承くださいますようお願い申し上げます。
◎改訂後の添付文書の情報は当社ホームページhttp：//www. np. nipro-pharma. co. jp/並びに医薬品医療機器情報提供ホームページhttp：//www. info. pmda. go. jp/にも掲載されます。

次頁より改訂した「使用上の注意」の全文を記載しておりますので、併せてご覧くださいますようお願い申し上げます。

「使用上の注意」全文

〔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。（「3. 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、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. 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（「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）

※※ 7. 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（「3. 相互作用」の項参照）

※※【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。］

2. 重要な基本的注意

1) 血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。
2) 初回量及び維持量は血液凝固能検査等の結果に基づき慎重に決定すること。
3) 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。
4) 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。
5) 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。
6) 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。
7) 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）

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_2製剤 ・メナテトレノン（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_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）

(1) 次の医薬品等との併用により、本剤の作用が増強又は減弱することがあるので、併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。また、併用薬剤の治療で患者の病態が変化し、本剤の作用に影響することもある（下記一覧表を参照）。

薬効分類	本剤の作用が増強することがある	本剤の作用が減弱することがある
催眠鎮静剤	抱水クロラール、トリクロホスナトリウム	バルビツール酸誘導体
抗てんかん剤	バルプロ酸、ヒダントイン系製剤（フェニトイン等）	カルバマゼピン、プリミドン
※※ 解熱鎮痛消炎剤	アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、サリチル酸類、スリンダク、セレコキシブ、トラマドール、ピロキシカム、ブコローム、フルルビプロフェン、メフェナム酸等	

	薬効分類	本剤の作用が増強することがある	本剤の作用が減弱することがある
	精神神経用剤	メチルフェニデート、三環系抗うつ剤、パロキセチン、フルボキサミン、モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO阻害剤）	トラゾドン
	不整脈用剤	アミオダロン、プロパフェノン、キニジン	
	利尿剤	エタクリン酸	
	高脂血症用剤	シンバスタチン、デキストラン硫酸、フィブラート系製剤（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、ベザフィブラート等）、フルバスタチン、ロスバスタチン	コレスチラミン
	消化性潰瘍用剤	オメプラゾール、シメチジン	
	ホルモン剤	抗甲状腺製剤、甲状腺製剤、ダナゾール、蛋白同化ステロイド	副腎皮質ホルモン
	痔疾用剤	トリベノシド	
※※※	抗血栓剤	血液凝固阻止剤（ヘパリン、低分子量ヘパリン、アルガトロバン、フォンダパリヌクス等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（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、サルポグレラート、シロスタゾール、チクロピジン、ベラプロスト、リマプロスト　アルファデクス等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA製剤等）、乾燥濃縮人活性化プロテインC、トロンボモデュリン　アルファ、バトロキソビン	
※	痛風治療剤	アロプリノール、プロベネシド、ベンズブロマロン	
	酵素製剤	プロナーゼ、ブロメライン	
	糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤（クロルプロパミド、トルブタミド等）	
	抗腫瘍剤	アザチオプリン、タモキシフェン、トレミフェン、ゲフィチニブ、フルオロウラシル系製剤（カペシタビン、テガフール、フルオロウラシル等）及びその配合剤、フルタミド、イマチニブ、メルカプトプリン	アザチオプリン、メルカプトプリン
	抗生物質製剤	アミノグリコシド系、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	グリセオフルビン、リファンピシン
	化学療法剤	アミノサリチル酸類、イソニアジド、キノロン系（シプロフロキサシン、オフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、レボフロキサシン等）、サルファ剤	
	抗真菌剤	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）	
	抗ウイルス剤	HIVプロテアーゼ阻害剤（アンプレナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、デラビルジン、リトナビル等）	
	抗原虫剤	キニーネ、メトロニダゾール	
※※	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、メナテトレノン、経腸栄養剤、高カロリー輸液用総合ビタミン剤等）
※※※	その他の医薬品	イプリフラボン、インターフェロン、オザグレル塩酸塩水和物、グルカゴン、ザフィルルカスト、ジスルフィラム、トラニラスト、レフルノミド	ボセンタン
	飲食物	アルコール	アルコール、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、ビタミンK含有食品（納豆、クロレラ食品、青汁等）

(2)フェニトイン、スルホニル尿素系糖尿病用剤（トルブタミド、クロルプロパミド等）［相互に作用が増強することがあるので、併用する場合には凝血能の変動及び併用薬剤の作用増強に十分注意しながら投与すること。］

(3)抗甲状腺製剤［抗甲状腺製剤は低プロトロンビン血症の報告があり、本剤の作用が増強するおそれがある。また、甲状腺機能亢進症の患者に抗甲状腺製剤を投与することにより凝血能が変化し、本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。］

(4)オーラノフィン［動物試験でオーラノフィンの急性毒性が増強されたとの報告がある。］

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。

(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[注2)]	発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱
肝臓	AST（GOT）・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

小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。

1)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）。

2)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。

3)手術や抜歯をするときは、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。